



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0031690
(43) 공개일자 2021년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7000825
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년01월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/065598
- (87) 국제공개번호 WO 2019/238882
국제공개일자 2019년12월19일
- (30) 우선권주장
1809699.0 2018년06월13일 영국(GB)

- (71) 출원인
싱가포르 헬스 서비스즈 피티이 엘티디
싱가포르 싱가포르 168753 바우이어 블록 씨
#03-03 서어드 하스피틀 에비뉴 31
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 데-55216 잉겔하임 빙거 스트라쎄 173
내셔널 유니버시티 오브 싱가포르
싱가포르 119077 로우어 쉐트 리지 로드 21
- (72) 발명자
쿵 스투어트 알렉산더
싱가포르, 싱가포르 597304, 클레멘티 파크, 6 선
셋 스퀘어
새피 세바스찬
싱가포르, 싱가포르 079119, 76 센톤 넘버24-04,
76 센톤 웨이
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 IL-11 항체

(57) 요약

IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자, 이를 사용하는 의학적 치료 및 예후 방법이 제공된다.

대표도 - 도1

전략 번호	라운드1	라운드2	라운드3	비오틴닐화	제1 히트 수
1	h-IL11	m-IL11	h-IL11	예	1
2	h-IL11	h-IL11	h-IL11	예	-
3	h-IL11	h-IL11	m-IL11	예	-
4	m-IL11	m-IL11	m-IL11	예	5
5	m-IL11	h-IL11	m-IL11	예	-
6	m-IL11	h-IL11	h-IL11	예	-
7	h-IL11	h-IL11	h-IL11	아니오	11
8	h-IL11	m-IL11	h-IL11	아니오	14
9	h-IL11	m-IL11	h-IL11	라운드2	17
10	h-IL11	h-IL11	m-IL11	아니오	19
11	h-IL11	h-IL11	m-IL11	라운드3	5
12	m-IL11	h-IL11	m-IL11	라운드3	10
13	m-IL11	m-IL11	h-IL11	라운드1,2	6
14	m-IL11	m-IL11	m-IL11	아니오	36
15	m-IL11	h-IL11	m-IL11	아니오	15
16	m-IL11	m-IL11	h-IL11	아니오	36

(52) CPC특허분류

C07K 14/7051 (2013.01)

G01N 33/574 (2013.01)

G01N 33/6857 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서,
상기 항원-결합 분자가

(i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1

서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2

서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

(ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:

서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1

서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2

서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가

(i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1

서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2

서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

(ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:

서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1

서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2

서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가

서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 83의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가

서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 20의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 5

IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서, 상기 항원-결합 분자가

(i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1

서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2

서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

(ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:

서열번호 101의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1

서열번호 102의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2

서열번호 103의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가

서열번호 92, 116, 117, 118, 119 또는 120의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 94, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127 또는 128의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가

서열번호 117의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 122의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가

서열번호 117의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 121의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 항원-결합 분자.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가 IL-11 매개 신호전달을 억제할 수 있는, 항원-결합 분자.

청구항 10

(i) 제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자 및 (ii) IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 포함하는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 분자가 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와 IL-11 수용체 사이의 상호작용을 억제할 수 있는, 항원-결합 분자.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 13

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자 또는 제12항에 따르는 CAR을 코딩하는, 임의로 단리된, 핵산 또는 복수의 핵산.

청구항 14

제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산을 포함하는, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자, 제12항에 따르는 CAR, 제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 또는 제14항에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 포함하는, 세포.

청구항 16

핵산(들) 또는 발현 벡터(들)로부터 항원-결합 분자 또는 CAR의 발현에 적합한 조건하에서, 제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 또는 제14항에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 포함하는 세포를 배양하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자, 제12항에 따르는 CAR, 제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 제14항에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 또는 제15항에 따르는 세포를 포함하는, 조성물.

청구항 18

의학적 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자, 제12항에 따르는 CAR, 제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 제14항에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 제15항에 따르는 세포, 또는 제17항에 따르는 조성물.

청구항 19

섬유증(fibrosis), 섬유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 염증을 특징으로 하는 질환, 간독성(hepatotoxicity), 간독성을 특징으로 하는 질환, 대사성 질환, 소모성 질환, 신장 손상, 신독성(nephrotoxicity), 또는 간독성을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자, 제12항에 따르는 CAR, 제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 제14항에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 제15항에 따르는 세포, 또는 제17항에 따르는 조성물.

청구항 20

IL-11-발현 세포를 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, IL-11 매개 신호전달을 억제하는 방법.

청구항 21

IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합된 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자를 포함하는, 임의로 단리된, 시험관내 복합체.

청구항 22

IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자와 접촉시키는 단계, 및 상기 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

IL-11-표적화 제제로 치료하기 위한 대상체를 선택 또는 계층화하는 방법으로서, 상기 방법은, 시험관내에서, 대상체로부터의 샘플을 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자와 접촉시키는 단계, 및 상기 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

시험관내 또는 생체내 진단 또는 예후 제제로서 제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자의 용도.

청구항 25

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 따르는 항원-결합 분자, 제12항에 따르는 CAR, 제13항에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 제14항에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 제15항에 따르는 세포, 또는 제17항에 따르는 조성물을 소정량 포함하는 부품 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 2018년 6월 13일자로 출원된 제GB1809699.0호로부터의 우선권을 주장하고, 이의 내용 및 요소는 모든 목적을 위해 본원에 참조로 도입된다.

[0002] 본 발명은, 분자 생물학, 보다 구체적으로는 항체 기술에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 의학적 치료 및 예방 방법에 관한 것이다. 특히, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자가 제공된다.

배경 기술

[0003] IL-11-매개 신호전달은 조혈을 자극하고, 파골세포 활성을 자극하고, 신경신생을 자극하고, 지방생성을 억제하고, 염증유발(pro inflammatory) 사이토킨 발현을 감소시키고, 세포의 매트릭스(ECM) 대사를 조절하고 위장 상피 세포의 정상 성장 조절을 매개하는 것으로 밝혀졌다. 인터류킨 11(IL-11)의 생리학적 역할은 아직 명확하지 않다. IL-11은 조혈 세포의 활성화 및 혈소판 생성과 가장 밀접하게 관련되어 있지만, 항-염증, 혈관형성촉진(pro-angiogenic) 및 신생물에 중요할 뿐만 아니라 염증-유발성인 것으로 시사되어 있다.

발명의 내용

[0004] 제1 태양에서, 본 발명은 IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서,

[0005] 상기 항원-결합 분자가

[0006] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

[0007] 서열번호 36 또는 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1

[0008] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2

[0009] 서열번호 39 또는 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

- [0010] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0011] 서열번호 41, 42 또는 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0012] 서열번호 44, 45 또는 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0013] 서열번호 80 또는 81의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0014] 을 포함하는, 항원-결합 분자를 제공한다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0016] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0017] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0018] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0019] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0020] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0021] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0022] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0023] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0024] 을 포함한다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0026] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0027] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0028] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0029] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0030] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0031] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0032] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0033] 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0034] 을 포함한다.
- [0035] 일부 실시형태에서, 항원 결합 분자는
- [0036] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0037] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0038] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0039] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0040] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0041] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0042] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0043] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0044] 을 포함한다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 항원 결합 분자는

- [0046] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0047] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0048] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0049] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0050] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0051] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0052] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0053] 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0054] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0055] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0056] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0057] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0058] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0059] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0060] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0061] 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0062] (c) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0063] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0064] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0065] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0066] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0067] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0068] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0069] 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0070] (d) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0071] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0072] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0073] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0074] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0075] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0076] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0077] 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0078] (e) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0079] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0080] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0081] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

- [0082] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0083] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0084] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0085] 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0086] (f) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0087] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0088] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0089] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0090] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0091] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0092] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0093] 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0094] (g) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0095] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0096] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0097] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0098] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0099] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0100] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0101] 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [0102] (h) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0103] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0104] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0105] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0106] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0107] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0108] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0109] 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0110] 을 포함한다.
- [0111] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0112] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0113] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0114] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0115] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0116] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0117] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1

- [0118] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0119] 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0120] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0121] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0122] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0123] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0124] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0125] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0126] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0127] 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0128] (c) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0129] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0130] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0131] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0132] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0133] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0134] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0135] 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0136] (d) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0137] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0138] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0139] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0140] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0141] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0142] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0143] 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0144] (e) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0145] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0146] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0147] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0148] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0149] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0150] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0151] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0152] (f) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0153] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1

- [0154] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0155] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0156] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0157] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0158] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0159] 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0160] (g) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0161] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0162] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0163] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0164] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0165] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0166] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0167] 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [0168] (h) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0169] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0170] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0171] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0172] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0173] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0174] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0175] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0176] 을 포함한다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0178] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0179] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0180] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0181] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0182] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0183] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0184] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0185] 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0186] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0187] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0188] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0189] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

- [0190] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0191] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0192] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0193] 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0194] (c) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0195] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0196] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0197] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0198] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0199] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0200] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0201] 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0202] (d) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0203] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0204] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0205] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0206] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0207] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0208] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0209] 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0210] (e) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0211] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0212] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0213] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0214] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0215] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0216] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0217] 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [0218] (f) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0219] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0220] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0221] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0222] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0223] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0224] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0225] 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;

- [0226] (g) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0227] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0228] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0229] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0230] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0231] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0232] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0233] 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [0234] (h) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0235] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0236] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0237] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0238] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0239] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0240] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0241] 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0242] 을 포함한다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0244] 서열번호 6, 8 또는 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0245] 서열번호 82, 83 또는 84의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [0246] 을 포함한다.
- [0247] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0248] 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0249] 서열번호 82의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [0250] 을 포함한다.
- [0251] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0252] 서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0253] 서열번호 83의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [0254] 을 포함한다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0256] 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0257] 서열번호 84의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [0258] 을 포함한다.
- [0259] 일부 실시형태에서, 항원 결합 분자는
- [0260] (a) 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

- [0297] 서열번호 28의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [0298] (b) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0299] 서열번호 29의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [0300] (c) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0301] 서열번호 30의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [0302] (d) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0303] 서열번호 31의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [0304] (e) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0305] 서열번호 32의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [0306] (f) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0307] 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [0308] (g) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0309] 서열번호 34의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; 또는
- [0310] (h) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0311] 서열번호 35의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [0312] 을 포함한다.
- [0313] 본 발명은 또한, IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서
- [0314] 상기 항원-결합 분자가
- [0315] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0316] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0317] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0318] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0319] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0320] 서열번호 98 또는 101의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0321] 서열번호 99 또는 102의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0322] 서열번호 100 또는 103의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0323] 을 포함하는, 항원-결합 분자를 제공한다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0325] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0326] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0327] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0328] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0329] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0330] 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0331] 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0332] 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는

- [0333] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0334] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0335] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0336] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0337] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0338] 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0339] 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0340] 서열번호 103의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0341] 을 포함한다.
- [0342] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는
- [0343] 서열번호 91, 92, 116, 117, 118, 119 또는 120의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HV 영역; 및
- [0344] 서열번호 93, 94, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127 또는 128의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [0345] 을 포함한다.
- [0346] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 220의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 223의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 224의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 226 내지 240의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 220 또는 223의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드, 또는 서열번호 224, 236, 237, 238, 239 또는 240의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0347] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 225의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 228의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 229의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 230의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 225 또는 228의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을

포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드, 또는 서열번호 229 또는 230의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다.

- [0348] 본 발명의 다양한 태양에 따르면, 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 IL-11 매개 신호전달을 억제할 수 있다.
- [0349] 본 발명은 또한, (i) 본원에 기재된 항원-결합 분자 및 (ii) IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 포함하는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자를 제공한다.
- [0350] 본 발명의 다양한 태양에 따르면, 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와 IL-11 수용체 사이의 상호작용을 억제할 수 있다.
- [0351] 본 발명은 또한 본원에 기재된 항원-결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 제공한다.
- [0352] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 항원-결합 분자 또는 본원에 기재된 CAR을 코딩하는, 임의로 단리된, 핵산 또는 복수의 핵산을 제공한다.
- [0353] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 핵산 또는 복수의 핵산을 포함하는, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 제공한다.
- [0354] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 또는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 포함하는, 세포를 제공한다.
- [0355] 본 발명은 또한, 핵산(들) 또는 발현 벡터(들)로부터 항원-결합 분자 또는 CAR의 발현에 적합한 조건하에서, 본원에 기재된 핵산 또는 이에 따르는 복수의 핵산 또는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 배양하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0356] 본 발명은 또한, 본원에 제공된 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 또는 세포를 포함하는, 조성물을 제공한다.
- [0357] 본 발명은 또한, 의학적 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 세포 또는 조성물을 제공한다.
- [0358] 본 발명은 또한, 섬유증(fibrosis), 섬유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 또는 염증을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 세포 또는 조성물을 제공한다.
- [0359] 본 발명은 또한, 섬유증, 섬유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 또는 염증을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 의학의 제조에서, 본원에 기재된 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 세포 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0360] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료학적 또는 예방학적 유효량의 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 세포 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 섬유증, 섬유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 또는 염증을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0361] 본 발명은 또한, IL-11-발현 세포를 본원에 기재된 항원-결합 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, IL-11 매개 신호전달을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0362] 이 방법은 시험관내, 생체내, 동일 반응계 또는 생체외에서 수행할 수 있다.
- [0363] 본 발명은 또한, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합된, 본원에 기재된 항원-결합 분자를 포함하는, 임의로 단리된, 시험관내 복합체를 제공한다.
- [0364] 본 발명은 또한, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 본원에 기재된 항원-결합 분자와 접촉시키고, 상기 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0365] 본 발명은 또한, IL-11-표적화 제제로 치료하기 위한 대상체를 선택 또는 계층화하는 방법으로서, 상기 방법은, 시험관내에서, 대상체로부터의 샘플을 본원에 기재된 항원-결합 분자와 접촉시키고, 상기 항원-결합 분자와,

IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.

- [0366] 본 발명은 또한, 시험관내 또는 생체내 진단 또는 예후 제제로서 본원에 기재된 항원-결합 분자의 용도를 제공한다.
- [0367] 본 발명은 또한, 소정량의 본원에 기재된 항원-결합 분자, CAR, 핵산 또는 복수의 핵산, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 세포 또는 조성물을 포함하는 부품 키트를 제공한다.
- [0368] 설명
- [0369] 본 발명은, 공지된 항-IL-11 항체와 비교하여, 개선된 특성을 갖는 신규한 IL-11-결합 분자에 관한 것이다. 본 발명의 IL-11-결합 분자는, 종래 기술에 개시된 IL-11 결합 항원-결합 분자와 비교하여 바람직한 생물리학적 및 기능적 특성의 조합을 제공한다.
- [0370] 인터류킨 11 및 IL-11의 수용체
- [0371] 지방생성 억제 인자로서도 공지된 인터류킨 11(IL-11)은 다면발현 사이토킨이고, IL-6, IL-11, IL-27, IL-31, 온코스타틴, 백혈병 억제 인자(LIF), 카디오토프린-1(CT-1), 카디오토프린-유사 사이토킨(CLC), 섬모 신경영양 인자(CNTF) 및 뉴로포에틴(NP-1)을 포함하는 사이토킨의 IL-6 계열의 구성원이다.
- [0372] 인터류킨 11(IL-11)은 다양한 간엽계 세포 유형에서 발현된다. IL-11 게놈 서열은 19번 염색체와 71번 염색체의 중심 영역으로 맵핑되고, 세포로부터 효율적 분비를 보장하는 표준 신호 펩티드로 전사된다. 이의 프로모터 서열 내에 위치한 IL-11의 활성화인자 단백질 복합체, cJun/AP-1은 IL-11의 기본적 전사 조절에 중요하다[참조: Du and Williams., Blood 1997, Vol 89: 3897-3908]. 인간 IL-11의 미성숙 형태는 199개 아미노산 폴리펩티드 인 반면, IL-11의 성숙 형태는 178개 아미노산 잔기의 단백질을 코딩한다[참조: Garbers and Scheller., Biol. Chem. 2013; 394(9):1145-1161]. 인간 IL-11 아미노산 서열은 UniProt 수탁 번호 P20809 (P20809.1 GI:124294; 서열번호 1)하에 이용가능하다. 또한, 재조합 인간 IL-11(오프렐베킨)도 시판되고 있다. 마우스, 랫트, 돼지, 소, 경골 어류 및 영장류의 몇몇 종을 포함하는 다른 종으로부터의 IL-11도 클로닝 및 서열결정되어 있다.
- [0373] 본 명세서에서, "IL-11"은 임의 종으로부터의 IL-11을 지칭하고, 임의 종으로부터의 IL-11의 이소형, 단편, 변이체 또는 상동체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단백질의 "단편", "변이체" 또는 "상동체"는 임의로 참조 단백질의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중의 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 참조 단백질의 단편, 변이체, 이소형 및 상동체는 참조 단백질에 의해 실행된 기능을 실행하는 능력을 특징으로 할 수 있다.
- [0374] "단편"은 일반적으로 참조 단백질의 분획을 지칭한다. "변이체"는, 참조 단백질의 아미노산 서열에 대하여 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 결실 또는 기타 변형을 포함하지만, 참조 단백질의 아미노산 서열과 상당한 정도의 서열 동일성(예: 적어도 60%)을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 지칭한다. "이소형"은 일반적으로 참조 단백질의 종과 동일한 종에 의해 발현된 참조 단백질의 변이체를 지칭한다. "상동체"는 일반적으로, 참조 단백질의 종과 비교하여, 상이한 종에 의해 생성된 참조 단백질의 변이체를 지칭한다. 상동체는 동족체를 포함한다. "단편"은 임의 길이(아미노산의 수에 의한)의 것일 수 있지만, 임의로 참조 단백질(즉, 단편이 유래하는 단백질) 길이의 적어도 20%일 수 있고, 참조 단백질 길이의 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 중 어느 하나의 최대 길이를 가질 수 있다. IL-11의 단편은 10개 아미노산의 최소 길이, 및 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 195개 아미노산의 최대 길이를 가질 수 있다.
- [0375] 일부 실시형태에서, IL-11은 포유동물(예: 영장류(코뿔소, 사이노몰구스, 비인간 영장류 또는 인간) 및/또는 설치류(예: 랫트 또는 뮤린) IL-11)로부터의 IL-11이다. IL-11의 이소형, 단편, 변이체 또는 상동체는, 임의로, 소정 종, 예를 들면, 인간으로부터의 미성숙 또는 성숙 IL-11 이소형의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-11은 서열번호 1과 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.
- [0376] IL-11의 이소형, 단편, 변이체 또는 상동체는, 임의로, IL-11 수용체(예: 바람직하게는 동일한 종으로부터의

IL-11R α , gp130 및/또는 IL-11R α 및 gp130을 포함하는 복합체)에 결합하고 IL-11R α 및 gp130을 발현하는 세포에서 신호 전달을 자극하는 능력을 특징으로 할 수 있다[예를 들면, 문헌[참조: Curtis et al. Blood, 1997, 90(11); or Karpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80]에 기재된 바와 같음).

- [0377] IL-11은, 편재적으로 발현된 당단백질 130(gp130; 또한 당단백질 130, IL-6ST, IL-6-베타 또는 CD130으로도 공지됨)의 호모이량체를 통해 신호전달한다. Gp130은, IL-6 수용체 계열과 유형 I 사이토킨 수용체의 하나의 아단위를 형성하는 막관통 단백질이다. 특이성은 개별 인터류킨 11 수용체 아단위 알파(IL-11R α)를 통해 획득되고, 이는 신호 전달에 직접 관여하지 않지만, α -수용체에 대한 최초의 사이토킨 결합 사상은 gp130과의 최종 복합체 형성을 유도한다.
- [0378] 인간 gp130(22개 아미노산 신호 펩티드를 포함)은 918개 아미노산 단백질이고, 성숙 형태는, 597개 아미노산 세포외 도메인, 22개 아미노산 막관통 도메인 및 277개 아미노산 세포내 도메인을 포함하는 866개 아미노산이다. 단백질의 세포외 도메인은 gp130의 사이토킨-결합 모듈(CBM)을 포함한다. gp130의 CBM은 Ig-유사 도메인 D1, 및 gp130의 피브로넥틴-유형 II 도메인 D2 및 D3을 포함한다. 인간 gp130의 아미노산 서열은 UniProt 수탁 번호 P40189-1(서열번호 2)하에 입수가 가능하다.
- [0379] 인간 IL-11R α 는 422개 아미노산 폴리펩티드(UniProt Q14626; 서열번호 3)이고 뮤린 IL-11R α 와 약 85% 뉴클레오티드 및 아미노산 서열 동일성을 공유한다[참조: Du and Williams., Blood Vol, 89, No,11, June 1, 1997]. IL-11R α 의 2개 이소형이 보고되어 있고, 이는 세포질 도메인이 상이하다[참조: Du and Williams, supra]. IL-11 수용체 α -쇄(IL-11R α)는 IL-6 수용체 α -쇄(IL-11R α)와 다수의 구조적 및 기능적 유사성을 공유한다. 세포외 도메인은, 특징적 보존된 Trp-Ser-X-Trp-Ser(WSXWS) 모티프를 포함하는 24% 아미노산 동일성을 나타낸다. 짧은 세포질 도메인(34개 아미노산)은, JAK/STAT 신호전달 경로의 활성화에 요구되는 Box 1 및 2 영역을 결여한다.
- [0380] 뮤린 IL-11의 수용체 결합 부위가 맵핑되었고, 3개 부위(부위 I, II 및 III)이 동정되었다. gp130에 대한 결합은 부위 II 영역에서의 치환 및 부위 III 영역에서의 치환에 의해 감소된다. 부위 III 돌연변이체는 검출가능한 작용제 활성을 나타내지 않고, IL-11R α 길항제 활성을 갖는다[참조: Cytokine Inhibitors Chapter 8; edited by Gennaro Ciliberto and Rocco Savino, Marcel Dekker, Inc. 2001].
- [0381] 본 명세서에서, IL-11 수용체/IL-11용의 수용체(IL-11R)은 IL-11 및/또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합할 수 있는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, IL-11 수용체는 IL-11 및/또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합할 수 있고, IL-11 수용체를 발현하는 세포에서 신호 전달을 유도할 수 있다. "IL-11을 포함하는 복합체"는 IL-11의 비-공유 복합체, 및 IL-11과 비공유 결합할 수 있는 폴리펩티드일 수 있다.
- [0382] IL-11 수용체는 임의의 종으로부터 유래할 수 있고, 임의의 종으로부터의 IL-11 수용체의 이소형, 단편, 변이체 또는 상동체를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 종은 인간(호모 사피엔스)이다.
- [0383] 일부 실시형태에서, IL-11 수용체(IL-11R)은 IL-11R α 일 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11용의 수용체는 IL-11R α 를 포함하는 폴리펩티드 복합체일 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11 수용체는 IL-11R α 및 gp130을 포함하는 폴리펩티드 복합체일 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11 수용체는 gp130, 또는 IL-11이 결합하는 gp130을 포함하는 복합체일 수 있다.
- [0384] IL-11R α 의 이소형, 단편, 변이체 또는 상동체는 임의로, 소정 중, 예를 들면, 인간으로부터의 IL-11R α 의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. IL-11R α 의 이소형, 단편, 변이체 또는 상동체는 임의로, IL-11(바람직하게는 동일한 종으로부터)에 결합하고 IL-11R α 및 gp130을 발현하는 세포에서 신호 전달을 자극하는 능력을 특징으로 할 수 있다(예를 들면, 문헌[참조: Curtis et al. Blood, 1997, 90(11) or Karpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80]에 기재됨). IL-11 수용체의 단편은 임의의 길이(아미노산 수에 의해)의 것일 수 있지만, 임의로, 성숙 IL-11R α 길의 적어도 25%일 수 있고, 성숙 IL-11R α 길이의 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 중 하나의 최대 길이를 가질 수 있다. IL-11 수용체 단편의 단편은 10개 아미노산의 최소 길이, 및 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 400 또는 415개 중 하나의 아미노산의 최대 길이를 가질 수 있다.
- [0385] IL-11 신호전달

- [0386] IL-11은 낮은 친화성(Kd 약 10nmol/L)으로 IL-11R α 에 결합하고, 이들 결합 파트너 사이의 상호작용은 단독으로 생물학적 신호를 전달하는 데는 불충분하다. 고친화성 수용체(Kd 약 400 내지 800pmol/L)의 생성에는 IL-11R α 및 gp130의 공-발현을 필요로 한다[참조: Curtis et al (Blood 1997 Dec 1;90 (11):4403-12; Hilton et al., EMBO J 13:4765, 1994; Nandurkar et al., Oncogene 12:585, 1996]. 세포-표면 IL-11R α 에 대한 IL-11의 결합은 헤테로이량체화, 티로신 포스포릴화, gp130의 활성화 및 주로 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MAPK)-캐스케이드 및 야누스 키나제/신호 전달물질 및 전사(Jak/STAT) 경로의 활성화인자를 통한 하류 신호전달을 유도한다 [참조: Garbers and Scheller, supra].
- [0387] 원칙적으로, 가용성 IL-11R α 는 또한 IL-11과 생물학적 활성의 가용성 복합체를 형성할 수 있고[참조: Pflanz et al., 1999 FEBS Lett, 450, 117-122], 이는, IL-6과 유사하게, IL-11이 일부 경우에 세포-표면 gp130에 결합하기 전에 가용성 IL-11R α 에 결합할 가능성을 상승시킨다[참조: Garbers and Scheller, supra]. 문헌[참조: Curtis et al (Blood 1997 Dec 1;90 (11):4403-12)]은 가용성 뮤린 IL-11 수용체 알파 쇠(sIL-11R)의 발현을 기재하고, gp130을 발현하는 세포에서 신호전달을 조사했다. 막관통 IL-11R에서는 아닌 gp130의 존재하에, sIL-11R은 M1 백혈병 세포의 IL-11 의존성 분화, Ba/F3 세포에서의 증식, 및 막관통 IL-11R을 통한 신호전달과 유사한 gp130, STAT3 및 SHP2의 포스포릴화를 포함하는 초기 세포내 사상을 매개했다. 가용성 IL-11R α 에 결합된 IL-11에 의해 세포-막 결합된 gp130을 통한 신호전달의 활성화는 최근에 입증되었다[참조: Lokau et al., 2016 Cell Reports 14, 1761-1773]. 이러한 소위 IL-11 트랜스 신호전달은 IL-11-매개 신호전달의 매우 중요한 요소일 수 있고, 심지어 IL-11-매개 신호전달의 가장 일반적 형태일 수 있으며, 이는, IL-11R α 의 발현이 세포 유형의 비교적 작은 서브세트로 한정되어도, gp130이 광범위한 세포 유형에서 발현되기 때문이다.
- [0388] 본원에서 사용된 바와 같이, "IL-11 신호전달" 및 "IL-11-매개 신호전달"은, IL-11의 수용체에 대한 IL-11, 성숙 IL-11 분자의 기능을 갖는 이의 단편, 또는 IL-11/성숙 IL-11 분자의 기능을 갖는 이의 단편을 포함하는 복합체의 결합에 의해 매개된 신호전달을 지칭한다.
- [0389] 본원에 사용된 바와 같이, "IL-11 트랜스 신호전달"은, gp130에 대한, IL-11 α 에 결합된 IL-11의 결합에 의해 유발되는 신호전달을 지칭하기 위해 사용된다. IL-11은 비-공유 복합체로서 IL-11 α 에 결합할 수 있다. gp130은 막-결합된 것이고, IL-11:IL-11 α 복합체가 gp130에 결합한 후에 신호전달이 발생하는 세포에 의해 발현된다. 일부 실시형태에서, IL-11 α 는 가용성 IL-11 α 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 가용성 IL-11 α 는 IL-11 α 의 가용성(분비된) 이소형이다(예를 들면, 막관통 도메인을 결여함). 일부 실시형태에서, 가용성 IL-11 α 는, 세포 막 결합된 IL-11 α 의 세포의 도메인의 단백질분해 절단의 유리된 생성물이다. 일부 실시형태에서, IL-11 α 는 세포 막-결합된 것일 수 있고, gp130을 통한 신호전달은, "IL-11 시스 신호전달"로 지칭되는, 세포-막-결합된 IL-11 α 에 결합된 IL-11의 결합에 의해 유발될 수 있다.
- [0390] IL-11-매개 신호전달은 조혈 및 혈전형성을 자극하고, 골골세포 활성을 자극하고, 신경신생을 자극하고, 지방생성을 억제하고, 염증유발 사이토킨 발현을 감소시키고, 세포외 매트릭스(ECM) 대사를 조절하고, 위장 상피 세포의 정상 성장 조절을 매개하는 것으로 밝혀져 있다[참조: Du and Williams, supra].
- [0391] 인터류킨 11(IL-11)의 생리학적 역할은 불분명하다. IL-11은, 조혈 세포의 활성화 및 혈소판 생성과 가장 강력하게 관련되어 있지만, 염증유발성 및 항-염증성, 혈관형성촉진성이고, 신생물에 중요한 것으로 시사되어 있다. TGF β 1 또는 조직 손상이 IL-11 발현을 유발할 수 있다는 것이 공지되어 있다[참조: Zhu, M. et al. PLOS ONE 10, (2015); Yashiro, R. et al. J. Clin. Periodontol. 33, 165-71 (2006); Obana, M. et al. Circulation 121, 684-91 (2010); Tang, W et al. J. Biol. Chem. 273, 5506-13 (1998)].
- [0392] IL-11은, TGF β -매개 신호전달의 중요한 전사후 조절인자이다. TGF β 1은 IL-11의 AP-1 프로모터 영역을 자극하는 것으로 밝혀졌고, IL-11의 TGF β -유발된 분비는 장 근섬유아세포에서 ERK p42/44 및 p38 MAP 키나제의 활성화를 유도하는 것으로 밝혀졌다[참조: Bamba et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. (2003)(285(3):G529-38]. MAP 키나제 억제제는 TGF β -유발된 IL-11 분비를 유의적으로 감소시킬 수 있고, mRNA의 p38 MAP 키나제-매개된 안정화는 IL-11의 TGF β -유발된 분비에 중요한 것으로 밝혀졌다.
- [0393] IL-11 매개 신호전달은, 다중 다양한 조직의 섬유성 프로세스에서 중요한 역할을 담당한다는 것이 최근 입증되었다[참조: 예를 들면, WO 2017/103108 A1 및 Schafer et al. (2017) Nature 552: 110-115, 이들 둘 다는 참조에 의해 이들 전체가 본원에 도입된다].
- [0394] WO 제2017/103108 A1호(본원에 이의 전체가 참조로서 도입됨)는, IL-11의 섬유화촉진 역할을 보고하고, 섬유증

의 치료/예방에서 IL-11 매개 신호전달의 길항제의 치료적 유용성을 확립한다. WO 제2017/103108 A1호의 실시예 2 및 도 7A 및 7B는, 초대 인간 심방 섬유아세포를 재조합 인간 IL-11과 인큐베이션하면, 섬유아세포에 의한 콜라겐의 침착이 증가하는 것을 입증하고, 이는 확립된 섬유화 프로세스이다. 중화 항-IL-11 항체(이소타입 대조군 항체는 아님)에 의한 치료는, TGF β 1(공지된 섬유화촉진 자극)에 의한 섬유아세포의 자극에 의해 유도된 콜라겐 생성을 폐지하는 것으로 밝혀졌다. WO 제2017/103108 A1호의 실시예 3 및 도 10은, 다양한 기타 섬유화촉진 자극(ANG2, PDGF, ET-1)에 반응하여 인간 심방 섬유아세포에 의한 콜라겐 생성의 증가를 폐지하는 중화 항-IL-11 항체의 능력을 추가로 입증한다. WO 제2017/103108 A1호는 심장 조직에서 IL-11의 섬유화촉진 역할을 뒷받침하는 추가 데이터를 제공한다. 인간 심방 섬유아세포는, 이들 인자의 생성이 섬유화촉진 자극 TGF β 1에 의한 치료에 반응하여 증가하는 것과 동일한 방식으로, 인간 IL-11 단백질에 의한 치료에 반응하여, 세포의 매트릭스 성분(콜라겐, 페리오스틴)의 생성의 유의한 증가 및 섬유화촉진 마커(α SMA, IL-6, MMP2, TIMP1)의 발현의 증가를 나타내는 것으로 밝혀졌다. WO 제2017/103108 A1호의 실시예 5.3.1 및 38A 내지 38D는 또한 인간 IL-11에 의한 치료에 반응하여 인간 초대 간 섬유아세포에 의한 세포의 매트릭스 성분의 생성 증가 및 섬유성 마커의 발현 증가, 및 또한 TGF β 1에 의한 자극의 섬유화촉진 효과를 폐지하는 중화 항-IL-11 항체의 능력을 나타낸다. WO 제2017/103108 A1호의 도 22A 내지 22F 및 23A 및 23B는, TGF β 1-매개된 섬유증이 중화 항-IL-11 항체를 사용한 치료에 의해 억제될 수 있음을 나타내고, 추가로 도 24는, IL-11-결합 테코이 수용체 분자, 중화 항-IL-11R α 항체, 및 IL-11 및 IL-11RA 유전자 발현의 안티센스 녹다운을 위한 siRNA를 코딩하는 올리고뉴클레오티드가 유사하게는 섬유아세포의 myo 섬유아세포(섬유증 이펙터 세포)로의 TGF β 1-매개된 전이를 억제할 수 있음을 나타낸다. 테코이 IL-11 수용체를 사용한 TGF β 1-매개된 섬유성 반응의 억제를 나타내는 추가 데이터는 WO 제2017/103108 A1호의 도 32A 및 32B에 제공되어 있다. WO 제2017/103108 A1호의 실시예 5.3.3 및 도 21B 및 21C는, IL-11이 다양한 조직에서 섬유화촉진성인 것을 입증하는 생체내 데이터를 제공한다. 재조합 마우스 IL-11을 마우스에게 주사하면, 심장, 신장, 폐, 간의 상대 중량이 증가하고(도 21B), 이는 이들 조직에서 콜라겐 함량의 증가와 연관되었다(도 21C). IL-11의 섬유화촉진 역할을 뒷받침하는 추가의 생체내 데이터는 WO 제2017/103108 A1호의 실시예 7.2 및 7.3, 및 도 27A 내지 27D에 제공되어 있다. 이들 실험은, IL-11RA 녹아웃 마우스가 섬유화촉진 자극에 의해 유발된 심장 및 신장 조직의 섬유증으로부터 보호되어 있음을 나타내고, 이는 섬유화 프로세스의 중요한 매개인자로서 IL-11 수용체를 통한 신호전달을 나타낸다. 추가로, WO 제2017/103108 A1호의 도 31의 범례에서 요약된 도 31A 및 31B는, 섬유주 절제술 후 7일에서 IL-11RA 녹아웃 마우스보다도 야생형 마우스로부터 수득된 안구 절편에서 보다 많은 섬유증이 검출되었음을 보고한다. 따라서, WO 제2017/103108 A1호는 시험관내 및 생체내 연구 둘 다로부터의 풍부한 데이터를 제공하고, IL-11/IL-11R 신호전달은 광범위한 조직에서 섬유증의 중요한 매개인자임을 증명하고, IL-11 매개 신호전달의 억제, 섬유화 반응의 다양한 마커의 분석에 의해 결정된 바와 같이, 섬유증을 감소시키는 것을 입증한다.

[0395] IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자

[0396] 본 발명은 IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 제공한다.

[0397] "항원-결합 분자"는 표적 항원에 결합할 수 있는 분자를 지칭하고, 이들이 관련 표적 분자(들)에 대한 결합을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 단일특이적 및 다중특이적 항체(예를 들면, 이중특이적 항체), 및 항체 단편(예를 들면, Fv, scFv, Fab, scFab, F(ab')₂, Fab₂, 디아바디, 트리아바디, scFv-Fc, 미니바디, 단일 도메인 항체(예를 들면, VhH) 등)을 포함한다. "항체"에는, 합성 항체 및 단편을 포함하는, 단편 및 이의 유도체가 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체는, 관련 표적 분자(즉, 항체가 특이적인 항원)에 특이적으로 결합할 수 있는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따르는 항체 및 항원-결합 분자는 단리된 형태로 제공된다.

[0398] 모노클로날 항체 기술에 관련하여 현대 기술에 비추어, 항체는 대부분의 항원에 대하여 제조할 수 있다. 항원-결합 부분은 항체(예를 들면, Fab 단편) 또는 합성 항체 단편(예를 들면, 일본쇄 Fv 단편[ScFv])의 일부일 수 있다. 선택된 항원에 대한 적합한 모노클로날 항체는 공지된 기술, 예를 들면, 문헌[참조: "Monoclonal Antibodies: A manual of techniques", H Zola (CRC Press, 1988) 및 "Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications", J G R Hurrell (CRC Press, 1982)]에 기재된 것들에 의해 제조할 수 있다. 키메라 항체는 문헌[참조: Neuberger et al (1988, 8th International Biotechnology Symposium Part 2, 792-799)]에 의해 언급되어 있다.

[0399] 모노클로날 항체(mAb)는 본 발명의 방법에 유용하고, 항원 상의 단일 에피토프를 특이적으로 표적화하는 항체의 균질한 모집단이다.

- [0400] Fab 및 Fab₂ 단편 등의 항체의 항원 결합 단편은 또한, 유전자 조작된 항체 및 항체 단편과 동일하게 사용/제조될 수 있다. 항체의 가변 중쇄(V_H) 및 가변 경쇄(V_L) 도메인은 항원 인식에 관여하고, 이는 초기 프로테아제 소화 실험에 의해 최초로 인식된 사실이다. 추가의 확인은 설치류 항체의 "인간화"에 의해 밝혀졌다. 수득된 항체가 설치류 모체 항체의 항원 특이성을 보유하도록, 설치류 기원의 가변 도메인을 인간 기원의 불변 도메인에 융합시킬 수 있다[참조: Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855].
- [0401] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 완전 인간 항체/항체 단편이다. 완전 인간 항체/항체 단편은 인간 핵산 서열(들)에 의해 코딩되어 있다. 완전 인간 항체/항체 단편은 비-인간 아미노산 서열을 결여하고 있다.
- [0402] 완전 인간 항체의 생산에 가장 일반적으로 사용되는 2개 기술은 (i) 인간 항체 유전자가 파지 디스플레이 라이브러리에서 발견되는 파지 디스플레이, 및 (ii) 인간 항체 유전자를 갖도록 조작된 유전자도입 마우스에서 항체의 생산(문헌[참조: Park and Smolen Advances in Protein Chemistry (2001) 56: 369-421]에 기재됨)이다. 요약하면, 인간 항체 유전자-파지 디스플레이 기술에서는, V_H 및 V_L 쇄를 코딩하는 유전자는 "나이프" 인간 림프구로부터 PCR 증폭 및 클로닝에 의해 생성되고, 라이브러리로 조립되고, 이들로부터 디설파이드-결합 Fab 단편 또는 일본쇄 Fv(scFv) 단편으로서 발견될 수 있다. Fab- 또는 scFv-코딩 유전자는 사상 박테리오파지의 표면 코트 단백질에 융합시키고, 이어서 목적하는 표적에 결합할 수 있는 Fab 또는 scFv는 라이브러리를 항원으로 스크리닝함으로써 동정할 수 있다. Fab/scFv 단편의 친화성을 증강시키기 위해, 분자 진화 또는 친화성 성숙 절차를 사용할 수 있다. 유전자도입 마우스 기술에서는, 내인성 뮤린 Ig 유전자 유전자좌가 이들의 인간 상동체와의 상동성 재조합에 의해 치환되어 있는 마우스를 항원으로 면역화시키고, 모노클로날 항체를 종래의 하이브리도마 기술에 의해 제조하여 완전 인간 모노클로날 항체를 수득한다.
- [0403] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 뮤린 항체/항체 단편이다. 일부 실시형태에서, 항체/항체 단편은 인간 나이브 항체 유전자 라이브러리를 사용한 파지 디스플레이에 의해 제조할 수 있다.
- [0404] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 마우스/인간 키메라 항체/항체 단편(예를 들면, 뮤린 가변 도메인 및 인간 불변 영역을 포함하는 항원-결합 분자)이다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 인간화 항체/항체 단편(예를 들면, 뮤린 CDR 및 인간 프레임워크 및 불변 영역을 포함하는 항원-결합 분자)이다.
- [0405] 마우스/인간 키메라 항원-결합 분자는, 예를 들면, 문헌[참조: Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), in Chapter 8 thereof, in particular section 3 of Chapter 8]에 기재된 바와 같이, 키메라화의 프로세스에 의해 마우스 모노클로날 항체로부터 제조할 수 있다.
- [0406] 인간화 항원-결합 분자는, 예를 들면, 문헌[참조: Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), in Chapter 7 thereof, in particular section 3.1 of Chapter 7 entitled 'Antibody Humanization']에 기재된 바와 같이, 인간화의 프로세스에 의해 마우스 항체로부터 제조할 수 있다.
- [0407] 본 발명의 항원-결합 분자는 표적 항원(들)에 결합할 수 있는 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 항원에 결합할 수 있는 모이어티는, 표적 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 항체 중쇄 가변 영역(V_H) 및 항체 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 항원에 결합할 수 있는 모이어티는 표적 항원에 결합할 수 있는 앵타머, 예를 들면, 핵산 앵타머(참조: 예를 들면, Zhou and Rossi Nat Rev Drug Discov. 2017 16(3):181-202)를 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 표적 항원에 결합할 수 있는 모이어티는 항원-결합 펩티드/폴리펩티드, 예를 들면, 펩티드 앵타머, 티오레독신, 모노바디, 안티칼린, 쿠니츠 도메인, 아비머, 넷틴, 피노머, 아트리머, DARPin, 아피바디, 나노바디(즉, 단일-도메인 항체(sdAb)) 아필린, 아르마딜로 반복 단백질(ArmRP), 오바디(OBody) 또는 퍼프로넥틴을 포함하거나 이들로 이루어진다(예를 들면, 문헌[참조: Reverdatto et al., Curr Top Med Chem. 2015; 15(12): 1082-1101] 참조, 이는 이의 전체가 본원에 참조로서 도입된다(또한, 예를 들면, 문헌[Boersma et al., J Biol Chem (2011) 286:41273-85 and Emanuel et al., Mabs (2011) 3:38-48] 참조).
- [0408] 본 발명의 항원-결합 분자는 일반적으로, 표적 항원에 결합할 수 있는 항체의 V_H 및 V_L을 포함하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 또한, V_H 및 V_L에 의해 형성된 항원-결합 도메인은 본원에서 Fv 영역으로서 지칭될 수 있다.

- [0409] 항원-결합 분자는 항원-결합 폴리펩티드 또는 항원-결합 폴리펩티드 복합체일 수 있거나, 이를 포함할 수 있다. 항원-결합 분자는, 함께 항원-결합 도메인을 형성하는, 하나 이상의 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 공유결합 또는 비공유결합으로 회합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 폴리펩티드를 포함하는 보다 큰 폴리펩티드의 일부를 형성한다(예를 들면, VH 및 VL을 포함하는 scFv의 경우, 또는 VH-CH1 및 VL-CL을 포함하는 scFab의 경우).
- [0410] 항원-결합 분자는 하나 이상의 폴리펩티드(예를 들면, 2, 3, 4, 6 또는 8개 폴리펩티드)의 비공유 또는 공유 복합체, 예를 들면, 2개의 중쇄 폴리펩티드 및 2개의 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 IgG-유사 항원-결합 분자를 지칭할 수 있다.
- [0411] 본 발명의 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 모노클로날 항체(mAb)의 서열을 사용하여 설계 및 제조될 수 있다. 또한, 일본쇄 가변 단편(scFv), Fab 및 F(ab')₂ 단편 등의 항체의 항원-결합 영역을 사용/제공할 수 있다. "항원-결합 영역"은, 소정 항체가 특이적인 표적에 결합할 수 있는 항체의 임의의 단편이다.
- [0412] 항체는 일반적으로 6개의 상보성-결정 영역 CDR을 포함한다: 중쇄 가변(VH) 영역에 3개: HC-CDR1, HC-CDR2 및 HC-CDR3, 및 경쇄 가변(VL) 영역에 3개: LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3. 6개 CDR은 함께 항체의 파라토프를 정의하고, 이는 표적 항원에 결합하는 항체의 일부이다.
- [0413] VH 영역 및 VL 영역은 각 CDR의 양 측에 프레임워크 영역(FR)을 포함하고, 이는 CDR의 스캐폴드를 제공한다. N-말단으로부터 C-말단까지, VH 영역은 하기 구조: N 말단-[HC-FR1]-[HC-CDR1]-[HC-FR2]-[HC-CDR2]-[HC-FR3]-[HC-CDR3]-[HC-FR4]-C 말단을 포함하고; VL 영역은 하기 구조: N 말단-[LC-FR1]-[LC-CDR1]-[LC-FR2]-[LC-CDR2]-[LC-FR3]-[LC-CDR3]-[LC-FR4]-C 말단을 포함한다.
- [0414] 항체 CDR 및 FR을 정의하기 위한 몇몇 상이한 규칙, 예컨대, 문헌[참조: Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), and VBASE2]에 기재된 것들, 문헌[참조: Retter et al., Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674]에 기재된 것들이 있다. 본원에 기재된 항체 클론의 VH 영역 및 VL 영역의 CDR 및 FR은 카뎀 시스템에 따라 정의되었다.
- [0415] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자의 FR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자의 CDR 및 FR을 포함한다. 즉, 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자의 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다.
- [0416] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 본원에 기재된 IL-11-결합 항체 클론의 VH/VL 영역이거나 이로부터 유래하는 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다(예를 들면, 항-IL-11 항체 클론 701A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V, BSN-3C6_(3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4 또는 3C6 VH 2.5 및 3C6 VL 1, 3C6 VL 2, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3 또는 3C6 VL 2.4를 포함), BSN-1H2, BSN-7D4, BSN-8H11).
- [0417] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고, 여기서 VL 영역은 서열번호 7의 위치 91에서 시스테인 잔기의 시스테인 잔기 이외의 아미노산으로의 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스테인 이외의 아미노산은 알라닌, 글리신, 이소류신, 류신, 글루타민, 세린, 트레오닌 또는 발린으로부터 선택된다.
- [0418] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 9의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고, 여기서 VL 영역은 서열번호 9의 위치 91에서 시스테인 잔기의 시스테인 잔기 이외의 아미노산으로의 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스테인 이외의 아미노산은 알라닌, 글리신, 이소류신, 류신, 글루타민, 세린, 트레오닌 또는 발린으로부터 선택된다.
- [0419] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 11의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게

게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고, 여기서 VL 영역은 서열번호 11의 위치 91에서 시스테인 잔기의 시스테인 잔기 이외의 아미노산으로의 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스테인 이외의 아미노산은 알라닌, 글리신, 이소류신, 류신, 글루타민, 세린, 트레오닌 또는 발린으로부터 선택된다.

- [0420] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 91의 아미노산 서열과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 VH 영역을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 펩티드/폴리펩티드를 포함하지 않는다.
- [0421] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 93의 아미노산 서열과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 VL 영역을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 펩티드/폴리펩티드를 포함하지 않는다.
- [0422] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (1) 또는 (2)에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0423] (1) (01X) 하기 CDR을 도입한 VH 영역:
- [0424] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0425] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0426] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3,
- [0427] 또는, HC-CDR1, HC-CDR2 또는 HC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0428] (2) (02X, 03X) 하기 CDR을 도입한 VH 영역:
- [0429] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0430] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0431] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3,
- [0432] 또는, HC-CDR1, HC-CDR2 또는 HC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0433] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (3) 내지 (5) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0434] (3) (01X) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0435] 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0436] 서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0437] 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0438] 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0439] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0440] (4) (02X) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0441] 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0442] 서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0443] 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0444] 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0445] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노

산으로 치환되어 있는 이의 변이체.

- [0446] (5) (03X) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0447] 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0448] 서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0449] 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0450] 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0451] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0452] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (1) 또는 (2) 중의 하나에 따르는 CDR 및 상기 (3) 내지 (5) 중의 하나에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역을 포함한다.
- [0453] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (6) 내지 (8) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0454] (6) (01X) (1)에 따르는 CDR 및 (3)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0455] (7) (02X) (2)에 따르는 CDR 및 (4)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0456] (8) (03X) (2)에 따르는 CDR 및 (5)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0457] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 하기 (9) 내지 (11) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0458] (9) (01X) 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0459] (10) (02X) 서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0460] (11) (03X) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0461] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (12) 내지 (38) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0462] (12) (01X) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0463] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0464] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0465] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0466] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0467] (13) (01A) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0468] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0469] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0470] 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0471] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0472] (14) (01G) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0473] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1

- [0474] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0475] 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0476] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0477] (15) (01I) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0478] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0479] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0480] 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0481] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0482] (16) (01L) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0483] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0484] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0485] 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0486] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0487] (17) (01Q) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0488] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0489] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0490] 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0491] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0492] (18) (01S) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0493] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0494] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0495] 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0496] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0497] (19) (01T) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0498] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0499] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0500] 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0501] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0502] (20) (01V) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0503] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0504] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2

- [0505] 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0506] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0507] (21) (02X) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0508] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0509] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0510] 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0511] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0512] (22) (02A) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0513] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0514] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0515] 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0516] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0517] (23) (02G) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0518] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0519] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0520] 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0521] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0522] (24) (02I) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0523] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0524] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0525] 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0526] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0527] (25) (02L) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0528] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0529] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0530] 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0531] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0532] (26) (02Q) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0533] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0534] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0535] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0536] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로

치환되어 있는 이의 변이체.

- [0537] (27) (02S) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0538] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0539] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0540] 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0541] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0542] (28) (02T) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0543] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0544] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0545] 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0546] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0547] (29) (02V) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0548] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0549] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0550] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0551] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0552] (30) (03X) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0553] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0554] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0555] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0556] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0557] (31) (03A) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0558] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0559] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0560] 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0561] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0562] (32) (03G) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0563] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0564] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0565] 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0566] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.

- [0567] (33) (03I) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0568] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0569] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0570] 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0571] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0572] (34) (03L) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0573] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0574] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0575] 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0576] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0577] (35) (03Q) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0578] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0579] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0580] 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0581] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0582] (36) (03S) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0583] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0584] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0585] 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0586] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0587] (37) (03T) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0588] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0589] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0590] 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0591] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0592] (38) (03V) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0593] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0594] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0595] 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0596] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0597] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (2)에 따르는 CDR을 도입한 VH 영역 및 (22)에 따르는 CDR을 도입한 VL 영역을 포함한다.

- [0598] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (39) 내지 (41) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0599] (39) (01X) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0600] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0601] 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0602] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3
- [0603] 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0604] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0605] (40) (02X) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0606] 서열번호 72의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0607] 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0608] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3
- [0609] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0610] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0611] (41) (03X) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0612] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0613] 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0614] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3
- [0615] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0616] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0617] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 상기 (12) 내지 (38) 중의 하나에 따르는 CDR을 포함하는 VL 영역 및 상기 (39) 내지 (41) 중의 하나에 따르는 FR 영역을 포함한다.
- [0618] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (42) 내지 (68) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0619] (42) (01X) (12)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0620] (43) (01A) (13)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0621] (44) (01G) (14)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0622] (45) (01I) (15)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0623] (46) (01L) (16)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0624] (47) (01Q) (17)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0625] (48) (01S) (18)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0626] (49) (01T) (19)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0627] (50) (01V) (20)에 따르는 CDR 및 (39)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0628] (51) (02X) (21)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0629] (52) (02A) (22)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0630] (53) (02G) (23)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.

- [0631] (54) (02I) (24)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0632] (55) (02L) (25)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0633] (56) (02Q) (26)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0634] (57) (02S) (27)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0635] (58) (02T) (28)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0636] (59) (02V) (29)에 따르는 CDR 및 (40)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0637] (60) (03X) (30)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0638] (61) (03A) (31)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0639] (62) (03G) (32)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0640] (63) (03I) (33)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0641] (64) (03L) (34)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0642] (65) (03Q) (35)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0643] (66) (03S) (36)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0644] (67) (03T) (37)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0645] (68) (03V) (38)에 따르는 CDR 및 (41)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0646] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (69) 내지 (95) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0647] (69) (01X) 서열번호 82의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0648] (70) (01A) 서열번호 12의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0649] (71) (01G) 서열번호 13의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0650] (72) (01I) 서열번호 14의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0651] (73) (01L) 서열번호 15의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0652] (74) (01Q) 서열번호 16의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0653] (75) (01S) 서열번호 17의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0654] (76) (01T) 서열번호 18의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0655] (77) (01V) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%,

- [0670] (92) (03Q) 서열번호 32의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0671] (93) (03S) 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0672] (94) (03T) 서열번호 34의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0673] (95) (03V) 서열번호 35의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0674] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (1) 내지 (11) 중의 어느 하나에 따르는 VH 영역, 및 상기 (12) 내지 (95) 중의 어느 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0675] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (7) 또는 (10)에 따르는 VH 영역 및 (52) 또는 (79)에 따르는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (7)에 따르는 VH 영역 및 (52)에 따르는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (10)에 따르는 VH 영역 및 (79)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 210의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 서열번호 210의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0676] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (96)에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0677] (96) (3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5) 하기 CDR을 도입한 VH 영역:
- [0678] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0679] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0680] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3,
- [0681] 또는, HC-CDR1, HC-CDR2 또는 HC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0682] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (97) 내지 (103) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0683] (97) (3C6 VH 1) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0684] 서열번호 104의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0685] 서열번호 106의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0686] 서열번호 107의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0687] 서열번호 108의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0688] 또는, HC-FR1, HC-FR2 또는 HC-FR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0689] (98) (3C6 VH 2) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0690] 서열번호 105의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0691] 서열번호 106의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2

- [0692] 서열번호 107의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0693] 서열번호 108의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0694] 또는, HC-FR1, HC-FR2 또는 HC-FR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0695] (99) (3C6 VH 2.1) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0696] 서열번호 129의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0697] 서열번호 132의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0698] 서열번호 136의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0699] 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0700] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0701] (100) (3C6 VH 2.2) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0702] 서열번호 130의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0703] 서열번호 133의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0704] 서열번호 137의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0705] 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0706] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0707] (101) (3C6 VH 2.3) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0708] 서열번호 130의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0709] 서열번호 134의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0710] 서열번호 138의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0711] 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0712] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0713] (102) (3C6 VH 2.4) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0714] 서열번호 131의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0715] 서열번호 134의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0716] 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0717] 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0718] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0719] (103) (3C6 VH 2.5) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0720] 서열번호 131의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0721] 서열번호 135의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0722] 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0723] 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,

- [0724] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0725] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (96)에 따르는 CDR 및 상기 (97) 내지 (103) 중의 하나에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역을 포함한다.
- [0726] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (104) 내지 (110) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0727] (104) (3C6 VH 1) (96)에 따르는 CDR 및 (97)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0728] (105) (3C6 VH 2) (96)에 따르는 CDR 및 (98)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0729] (106) (3C6 VH 2.1) (96)에 따르는 CDR 및 (99)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0730] (107) (3C6 VH 2.2) (96)에 따르는 CDR 및 (100)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0731] (108) (3C6 VH 2.3) (96)에 따르는 CDR 및 (101)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0732] (109) (3C6 VH 2.4) (96)에 따르는 CDR 및 (102)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0733] (110) (3C6 VH 2.5) (96)에 따르는 CDR 및 (103)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0734] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (111) 내지 (117) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0735] (111) (3C6 VH 1) 서열번호 91의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0736] (112) (3C6 VH 2) 서열번호 92의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0737] (113) (3C6 VH 2.1) 서열번호 116의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0738] (114) (3C6 VH 2.2) 서열번호 117의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0739] (115) (3C6 VH 2.3) 서열번호 118의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0740] (116) (3C6 VH 2.4) 서열번호 119의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0741] (117) (3C6 VH 2.5) 서열번호 120의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역.
- [0742] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (118) 내지 (119)에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0743] (118) (3C6 VL 1, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0744] 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0745] 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0746] 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0747] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.

- [0748] (119) (3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0749] 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0750] 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0751] 서열번호 103의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0752] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0753] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (120) 내지 (129) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0754] (120) (3C6 VL 1) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0755] 서열번호 109의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0756] 서열번호 111의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0757] 서열번호 113의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0758] 서열번호 115의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0759] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0760] (121) (3C6 VL 2) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0761] 서열번호 110의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0762] 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0763] 서열번호 114의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0764] 서열번호 115의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0765] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0766] (122) (3C6 VL 1.1) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0767] 서열번호 150의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0768] 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0769] 서열번호 153의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0770] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0771] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0772] (123) (3C6 VL 1.2) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0773] 서열번호 151의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0774] 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0775] 서열번호 153의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0776] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0777] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0778] (124) (3C6 VL 1.3) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0779] 서열번호 152의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1

- [0780] 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0781] 서열번호 154의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0782] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0783] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0784] (125) (3C6 VL 1.4) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0785] 서열번호 152의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0786] 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0787] 서열번호 155의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0788] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0789] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0790] (126) (3C6 VL 2.1) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0791] 서열번호 141의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0792] 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0793] 서열번호 146의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0794] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0795] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0796] (127) (3C6 VL 2.2) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0797] 서열번호 141의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0798] 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0799] 서열번호 147의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0800] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0801] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0802] (128) (3C6 VL 2.3) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0803] 서열번호 142의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0804] 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0805] 서열번호 148의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,
- [0806] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0807] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0808] (129) (3C6 VL 2.4) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0809] 서열번호 143의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0810] 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0811] 서열번호 148의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3,

- [0812] 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0813] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0814] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (118) 또는 (119)에 따르는 CDR 및 상기 (120) 내지 (129) 중의 하나에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0815] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (130) 내지 (139) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0816] (130) (3C6 VL 1) (118)에 따르는 CDR 및 (120)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0817] (131) (3C6 VL 2) (119)에 따르는 CDR 및 (121)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0818] (132) (3C6 VL 1.1) (118)에 따르는 CDR 및 (122)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0819] (133) (3C6 VL 1.2) (118)에 따르는 CDR 및 (123)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0820] (134) (3C6 VL 1.3) (118)에 따르는 CDR 및 (124)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0821] (135) (3C6 VL 1.4) (118)에 따르는 CDR 및 (125)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0822] (136) (3C6 VL 2.1) (119)에 따르는 CDR 및 (126)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0823] (137) (3C6 VL 2.2) (119)에 따르는 CDR 및 (127)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0824] (138) (3C6 VL 2.3) (119)에 따르는 CDR 및 (128)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0825] (139) (3C6 VL 2.4) (119)에 따르는 CDR 및 (129)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0826] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (140) 내지 (141) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0827] (140) (3C6 VL 1) 서열번호 93의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0828] (141) (3C6 VL 2) 서열번호 94의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0829] (142) (3C6 VL 1.1) 서열번호 125의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0830] (143) (3C6 VL 1.2) 서열번호 126의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0831] (144) (3C6 VL 1.3) 서열번호 127의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0832] (145) (3C6 VL 1.4) 서열번호 128의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0833] (146) (3C6 VL 2.1) 서열번호 121의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0834] (147) (3C6 VL 2.2) 서열번호 122의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

- [0835] (148) (3C6 VL 2.3) 서열번호 123의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0836] (149) (3C6 VL 2.4) 서열번호 124의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0837] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (96) 내지 (117) 중의 어느 하나에 따르는 VH 영역 및 상기 (118) 내지 (149) 중의 어느 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0838] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (105)에 따르는 VH 영역 및 (131)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (112)에 따르는 VH 영역 및 (141)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0839] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (107)에 따르는 VH 영역 및 (137)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (107)에 따르는 VH 영역 및 (136)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0840] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (114)에 따르는 VH 영역 및 (147)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (114)에 따르는 VH 영역 및 (146)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0841] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (107)에 따르는 VH 영역 및 (138)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (114)에 따르는 VH 영역 및 (148)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (107)에 따르는 VH 영역 및 (139)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (114)에 따르는 VH 영역 및 (149)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (108)에 따르는 VH 영역 및 (137)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (115)에 따르는 VH 영역 및 (147)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (108)에 따르는 VH 영역 및 (138)에 따르는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (115)에 따르는 VH 영역 및 (148)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0842] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (150) 내지 (152) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0843] (150) (1H2 VH) 하기 CDR을 도입한 VH 영역:
- [0844] 서열번호 158의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0845] 서열번호 159의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0846] 서열번호 160의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3,
- [0847] 또는, HC-CDR1, HC-CDR2 또는 HC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0848] (151) (7D4 VH) 하기 CDR을 도입한 VH 영역:
- [0849] 서열번호 176의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0850] 서열번호 177의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0851] 서열번호 178의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3,
- [0852] 또는, HC-CDR1, HC-CDR2 또는 HC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0853] (152) (8H11 VH) 하기 CDR을 도입한 VH 영역:
- [0854] 서열번호 194의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0855] 서열번호 195의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0856] 서열번호 196의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3,
- [0857] 또는, HC-CDR1, HC-CDR2 또는 HC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.

- [0858] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (153) 내지 (155) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0859] (153) (1H2 VH) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0860] 서열번호 164의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0861] 서열번호 165의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0862] 서열번호 166의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0863] 서열번호 167의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0864] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0865] (154) (7D4 VH) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0866] 서열번호 182의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0867] 서열번호 183의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0868] 서열번호 184의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0869] 서열번호 185의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0870] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0871] (155) (8H11 VH) 하기 FR을 도입한 VH 영역:
- [0872] 서열번호 200의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR1
- [0873] 서열번호 201의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR2
- [0874] 서열번호 202의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR3
- [0875] 서열번호 203의 아미노산 서열을 갖는 HC-FR4,
- [0876] 또는, HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 또는 HC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0877] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (96) 또는 (150) 내지 (152) 중의 어느 하나에 따르는 CDR 및 상기 (97) 내지 (103) 또는 (153) 내지 (155) 중의 어느 하나에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역을 포함한다.
- [0878] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (156) 내지 (158) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0879] (156) (1H2 VH) (150)에 따르는 CDR 및 (153)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0880] (157) (7D4 VH) (151)에 따르는 CDR 및 (154)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0881] (158) (8H11 VH) (152)에 따르는 CDR 및 (155)에 따르는 FR을 포함하는 VH 영역.
- [0882] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (159) 내지 (161) 중의 하나에 따르는 VH 영역을 포함한다:
- [0883] (159) (1H2 VH) 서열번호 156의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0884] (160) (7D4 VH) 서열번호 174의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0885] (161) (8H11 VH) 서열번호 192의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0886] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (162) 내지 (164) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:

- [0887] (162) (1H2 VL) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0888] 서열번호 161의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0889] 서열번호 162의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0890] 서열번호 163의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0891] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0892] (163) (7D4 VL) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0893] 서열번호 179의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0894] 서열번호 180의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0895] 서열번호 181의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0896] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0897] (164) (8H11 VL) 하기 CDR을 도입한 VL 영역:
- [0898] 서열번호 197의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0899] 서열번호 198의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0900] 서열번호 199의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3,
- [0901] 또는, LC-CDR1, LC-CDR2 또는 LC-CDR3 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0902] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (165) 내지 (167) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0903] (165) (1H2 VL) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0904] 서열번호 168의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0905] 서열번호 169의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0906] 서열번호 170의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3
- [0907] 서열번호 171의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0908] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0909] (166) (7D4 VL) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0910] 서열번호 186의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0911] 서열번호 187의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0912] 서열번호 188의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3
- [0913] 서열번호 189의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0914] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0915] (167) (8H11 VL) 하기 FR을 도입한 VL 영역:
- [0916] 서열번호 204의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR1
- [0917] 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR2
- [0918] 서열번호 206의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR3

- [0919] 서열번호 207의 아미노산 서열을 갖는 LC-FR4,
- [0920] 또는, LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 또는 LC-FR4 중의 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 이의 변이체.
- [0921] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 상기 (118), (119) 또는 (162) 중의 어느 하나에 따르는 CDR 및 상기 (120) 내지 (129) 또는 (165) 내지 (167) 중의 어느 하나에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0922] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (168) 내지 (170) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0923] (168) (1H2 VL) (162)에 따르는 CDR 및 (165)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0924] (169) (7D4 VL) (163)에 따르는 CDR 및 (166)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0925] (170) (8H11 VL) (164)에 따르는 CDR 및 (167)에 따르는 FR을 포함하는 VL 영역.
- [0926] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 하기 (171) 내지 (173) 중의 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다:
- [0927] (171) (1H2 VL) 서열번호 157의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0928] (172) (7D4 VL) 서열번호 175의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0929] (173) (8H11 VL) 서열번호 193의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.
- [0930] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (96) 내지 (117) 또는 (150) 내지 (161) 중의 어느 하나에 따르는 VH 영역, 및 (118) 내지 (149) 또는 (162) 내지 (173) 중의 어느 하나에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0931] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (150)에 따르는 VH 영역 및 (162)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0932] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (159)에 따르는 VH 영역 및 (171)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0933] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (151)에 따르는 VH 영역 및 (163)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0934] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (160)에 따르는 VH 영역 및 (172)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0935] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (152)에 따르는 VH 영역 및 (164)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0936] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 (161)에 따르는 VH 영역 및 (173)에 따르는 VL 영역을 포함한다.
- [0937] 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서,
- [0938] 상기 항원-결합 분자가
- [0939] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0940] 서열번호 158의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0941] 서열번호 159의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0942] 서열번호 160의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0943] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0944] 서열번호 161의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0945] 서열번호 162의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0946] 서열번호 163의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0947] 을 포함하는, 항원-결합 분자가 제공된다.

- [0948] 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서,
- [0949] 상기 항원-결합 분자가
- [0950] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0951] 서열번호 176의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0952] 서열번호 177의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0953] 서열번호 178의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0954] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0955] 서열번호 179의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0956] 서열번호 180의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0957] 서열번호 181의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0958] 을 포함하는, 항원-결합 분자가 제공된다.
- [0959] 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서, 상기 항원-결합 분자가
- [0960] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [0961] 서열번호 194의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [0962] 서열번호 195의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [0963] 서열번호 196의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [0964] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [0965] 서열번호 197의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [0966] 서열번호 198의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [0967] 서열번호 199의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [0968] 을 포함하는, 항원-결합 분자가 제공된다.
- [0969] 하나 이상의 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환되어 있는 본 발명에 따르는 실시형태에서, 치환은, 예를 들면, 하기 표에 따르는 보존적 치환일 수 있다. 일부 실시형태에서, 중앙의 컬럼에서 동일한 블록 내의 아미노산이 치환되어 있다. 일부 실시형태에서, 최우측 컬럼에서 동일 라인 내의 아미노산이 치환되어 있다:

지방족	비-극성	G A P
		I L V
	극성-하전되지 않음	C S T M
		N Q
극성 - 하전됨	D E	
	K R	
방향족		H F W Y

- [0970]
- [0971] 일부 실시형태에서, 치환(들)은 기능적으로 보존적일 수 있다. 즉, 일부 실시형태에서, 치환은, 동등한 비치환된 분자와 비교하여, 치환을 포함하는 항원-결합 분자의 하나 이상의 기능 특성(예를 들면, 표적 결합)에 영향을 미치지 않는다(또는 실질적으로 영향을 미치지 않는다).
- [0972] 일부 실시형태에서, 참조 VH 또는 VL 서열에 대한 치환(들)은 VH 또는 VL 서열의 특정 영역 또는 영역들에 집중될 수 있다. 예를 들면, 참조 VH 또는 VL 서열로부터의 변화는 하나 이상의 프레임워크 영역(FR1, FR2, FR3 및 /또는 FR4)에 집중될 수 있다.
- [0973] 항체의 항원-결합 영역의 VH 및 VL 영역은 함께 Fv 영역을 구성한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, IL-11에 결합하는 Fv 영역을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Fv의 VH 및 VL 영역은, 링커 영역, 즉 일본쇄 Fv(scFv)에 의해 결합된 단일 폴리펩티드로서 제공된다.

- [0974] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 면역글로불린 중쇄 불변 서열의 하나 이상의 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은 IgG(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA(예를 들면, IgA1, IgA2), IgD, IgE 또는 IgM의 중쇄 불변 서열이거나 이들로부터 유래한다.
- [0975] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은 인간 면역글로불린 G1 불변 서열(IGHG1; UniProt: P01857-1, v1; 서열번호 85)이다. 서열번호 85의 위치 1 내지 98은 CH1 영역(서열번호 86)을 형성한다. 서열번호 85의 위치 99 내지 110은 CH1 영역과 CH2 영역 사이에 힌지 영역(서열번호 87)을 형성한다. 서열번호 85의 위치 111 내지 223은 CH2 영역(서열번호 88)을 형성한다. 서열번호 85의 위치 224 내지 330은 CH3 영역(서열번호 89)을 형성한다.
- [0976] 일부 실시형태에서, CH1 영역은, 서열번호 86의 서열, 또는 서열번호 86의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH1-CH2 힌지 영역은, 서열번호 87의 서열, 또는 서열번호 87의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH2 영역은, 서열번호 88의 서열, 또는 서열번호 88의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH3 영역은, 서열번호 89의 서열, 또는 서열번호 89의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.
- [0977] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은 인간 면역글로불린 G 4 불변 서열(IGHG4; UniProt: P01861, v1; 서열번호 211)이다. 서열번호 211의 위치 1-98은 CH1 영역(서열번호 212)을 형성한다. 서열번호 211의 위치 99-110은 CH1 영역과 CH2 영역 사이에 힌지 영역(서열번호 213)을 형성한다. 서열번호 211의 위치 111-220은 CH2 영역(서열번호 214)을 형성한다. 서열번호 211의 위치 221-327은 CH3 영역(서열번호 215)을 형성한다.
- [0978] 일부 실시형태에서, CH1 영역은, 서열번호 212의 서열, 또는 서열번호 212의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH1-CH2 힌지 영역은, 서열번호 213의 서열, 또는 서열번호 213의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH2 영역은, 서열번호 214의 서열, 또는 서열번호 214의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH3 영역은, 서열번호 215의 서열, 또는 서열번호 215의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.
- [0979] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은, 본 발명의 항원-결합 분자에 개선된 특성을 부여하는 아미노산 치환을 포함하는 인간 면역글로불린 G 4 불변 서열(IGHG4; UniProt: P01861, v1)이다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은 치환 S241P 및/또는 L248E을 포함하는 인간 IgG4이다. S241P 돌연변이는 힌지 안정화이고, L248E 돌연변이는 IgG4의 이미 낮은 ADCC 이펙터 기능을 추가로 저하시킨다[참조: Davies and Sutton, Immunol Rev. 2015 Nov; 268(1):139-159; Angal et al Mol Immunol. 1993 Jan;30(1):105-8]. 보다 낮은 ADCC 활성은 항체의 잠재적 피하 투여에 유리하다.
- [0980] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은, 서열번호 216에 기재된 바와 같이, 치환 S241P(카벳 시스템에 따라 넘버링됨)을 포함하는 인간 면역글로불린 G 4 불변 서열(IGHG4; UniProt: P01861, v1)이다. 서열번호 216의 위치 1-99는 CH1 영역(서열번호 212)을 형성한다. 서열번호 216의 위치 99-110은, S241P 치환을 포함하는 CH1 영역과 CH2 영역 사이에 힌지 영역(서열번호 217)을 형성한다. 서열번호 216의 위치 111-220은 CH2 영역(서열번호 214)을 형성한다. 서열번호 216의 위치 221-327은 CH3 영역(서열번호 215)을 형성한다.
- [0981] 일부 실시형태에서, CH1 영역은, 서열번호 212의 서열, 또는 서열번호 212의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미

노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH1-CH2 힌지 영역을, 서열번호 217의 서열, 또는 서열번호 217의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH2 영역은, 서열번호 214의 서열, 또는 서열번호 214의 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH3 영역은, 서열번호 215의 서열, 또는 서열번호 215의 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0982] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 불변 서열은, 서열번호 218에 기재된 바와 같이, 치환 S241P 및 L248E (카벳 시스템에 따라 넘버링됨)을 포함하는 인간 면역글로불린 G 4 불변 서열(IGHG4; UniProt: P01861, v1)이다. 서열번호 218의 위치 1-98은 CH1 영역(서열번호 212)을 형성한다. 서열번호 218의 위치 99-110은 S241P 치환을 포함하는 CH1과 CH2 영역 사이에 힌지 영역(서열번호 217)을 형성한다. 서열번호 218의 위치 111-220은 L248E 치환을 포함하는 CH2 영역(서열번호 219)을 형성한다. 서열번호 218의 위치 221-327은 CH3 영역(서열번호 215)을 형성한다.

[0983] 일부 실시형태에서, CH1 영역은, 서열번호 212의 서열, 또는 서열번호 212의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH1-CH2 힌지 영역은, 서열번호 217의 서열, 또는 서열번호 217의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH2 영역은, 서열번호 219의 서열, 또는 서열번호 219의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CH3 영역은, 서열번호 215의 서열, 또는 서열번호 215의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0984] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 면역글로불린 경쇄 불변 서열의 하나 이상의 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 경쇄 불변 서열은 인간 면역글로불린 카파 불변 서열(IGKC; Cκ; UniProt: P01834-1, v2; 서열번호 90)이다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 경쇄 불변 서열은 인간 면역글로불린 람다 불변 서열(IGLC; Cλ), 예를 들면, IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 또는 IGLC7(서열번호 231, 232, 233, 234 또는 235)이다. 일부 실시형태에서, CL 영역은, 서열번호 90의 서열, 또는 서열번호 90의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CL 영역은, 서열번호 231, 232, 233, 234 또는 235의 서열, 또는 서열번호 231, 232, 233, 234 또는 235의 아미노산 서열과 적어도 60%, 바람직하게는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0985] 항체의 항원-결합 영역의 VL 및 경쇄 불변(CL) 영역 및 VH 영역 및 중쇄 불변 1(CH1) 영역은 함께 Fab 영역을 구성한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 VH, CH1, VL 및 CL(예를 들면, Cκ 또는 Cλ)를 포함하는 Fab 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fab 영역은 VH 및 CH1을 포함하는 폴리펩티드(예를 들면, VL-CH1 융합 폴리펩티드) 및 VL 및 CL을 포함하는 폴리펩티드(예를 들면, VL-CL 융합 폴리펩티드)를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fab 영역은 VH 및 CL을 포함하는 폴리펩티드(예를 들면, VH-CL 융합 폴리펩티드) 및 VL 및 CH1을 포함하는 폴리펩티드(예를 들면, VL-CH1 융합 폴리펩티드)를 포함하고; 즉, 일부 실시형태에서, Fab 영역은 CrossFab 영역이다. 일부 실시형태에서, Fab 또는 CrossFab의 VH, CH1, VL 및 CL 영역은, 링커 영역에 의해 결합된 단일 폴리펩티드로서, 즉 일본쇄 Fab(scFab) 또는 일본쇄 CrossFab(scCrossFab)로서 제공된다.

[0986] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, IL-11에 결합하는 Fab 영역을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0987] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항원-결합 분자는, IL-11에 결합하는 전체 항체를 포함하거나 이들로 이루어진다. 본원에 사용된 바와 같이, "전체 항체"는, 면역글로불린(Ig)의 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖는 항체를 지칭한다. 상이한 종류의 면역글로불린 및 이들의 구조는, 예를 들면, 문헌[참조: Schroeder and

Cavacini J Allergy Clin Immunol. (2010) 125(202): S41-S52, 이는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재되어 있다.

- [0988] 유형 G의 면역글로불린(즉, IgG)은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 약 150kDa 당단백질이다. N-말단으로부터 C-말단까지, 중쇄는 VH, 이어서 3개 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하고, 유사하게는 경쇄는 VL, 이어서 CL을 포함한다. 중쇄에 따라, 면역글로불린은 IgG(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA(예를 들면, IgA1, IgA2), IgD, IgE 또는 IgM으로 분류될 수 있다. 경쇄는 카파(κ) 또는 람다(λ)일 수 있다.
- [0989] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항원-결합 분자는, IL-11에 결합하는 IgG(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA(예를 들면, IgA1, IgA2), IgD, IgE, 또는 IgM을 포함하거나 이들로 이루어진다.
- [0990] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 IL-11에 대한 적어도 1가 결합이다. 결합 원자가는 제공된 항원 결정기의 항원 결합 분자 내의 결합 부위의 수를 지칭한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항원-결합 부위는 IL-11에 대한 적어도 하나의 결합 부위를 포함한다.
- [0991] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11에 대한 하나 이상의 결합 부위, 예를 들면, 2, 3 또는 4개 결합 부위를 포함한다. 결합 부위는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 예를 들면, IL-11에 대해 2가, 3가 또는 4가이다.
- [0992] 본 발명의 태양은 다중특이적 항원-결합 분자에 관한 것이다. "다중특이적"이란, 항원-결합 분자가 하나 이상의 표적에 대하여 특이적 결합을 나타내는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 이중특이적 항원-결합 분자이다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 적어도 2개의 상이한 항원-결합 도메인(즉, 예를 들면, 동일하지 않은 VH 및 VL를 포함하는, 적어도 2개의 항원-결합 도메인)을 포함한다.
- [0993] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 IL-11 및 또 다른 표적(예를 들면, IL-11 이외의 항원)에 결합하고, 따라서 적어도 이중특이적이다. 용어 "이중특이적"은 항원-결합 분자가 적어도 2개의 상이한 항원 결정기에 특이적으로 결합할 수 있음을 의미한다.
- [0994] 본 발명에 따르는 항원-결합 분자(예를 들면, 다중특이적 항원-결합 분자)는, 항원-결합 분자가 특이적인 표적에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 포함할 수 있는 것으로 이해할 것이다. 예를 들면, IL-11, 및 IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 분자는 (i) IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자 및 (ii) IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 포함할 수 있다.
- [0995] 또한, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자(예를 들면, 다중특이적 항원-결합 분자)는, 항원-결합 분자가 특이적인 표적에 결합할 수 있는 항원-결합 폴리펩티드 또는 항원-결합 폴리펩티드 복합체를 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 예를 들면, (i) 경쇄 폴리펩티드(구조 VL-CL을 포함) 및 중쇄 폴리펩티드(구조 VH-CH1-CH2-CH3을 포함)을 포함하는, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 폴리펩티드 복합체, 및 (ii) 경쇄 폴리펩티드(구조 VL-CL을 포함) 및 중쇄 폴리펩티드(구조 VL-CH1-CH2-CH3을 포함)를 포함하는, IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 폴리펩티드 복합체를 포함할 수 있다.
- [0996] 일부 실시형태에서, 보다 큰 항원-결합 분자의 성분 항원-결합 분자(예를 들면, 다중특이적 항원-결합 분자)는, 예를 들면, 보다 큰 항원-결합 분자의 "항원-결합 도메인" 또는 "항원-결합 영역"으로 지칭될 수 있다.
- [0997] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 분자, 및 IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-11 이외의 항원은 면역 세포 표면 분자이다. 일부 실시형태에서, IL-11 이외의 항원은 암 세포 항원이다. 일부 실시형태에서, IL-11 이외의 항원은 수용체 분자, 예를 들면, 세포 표면 수용체이다. 일부 실시형태에서, IL-11 이외의 항원은 세포 신호전달 분자, 예를 들면, 사이토킨, 케모킨, 인터페론, 인터류킨 또는 림포킨이다. 일부 실시형태에서, IL-11 이외의 항원은 성장 인자 또는 호르몬이다.
- [0998] 암 세포 항원은, 암 세포에 의해 발현 또는 과-발현되는 항원이다. 암 세포 항원은, 임의의 펩티드/폴리펩티드, 당단백질, 리포단백질, 글리칸, 당지질, 지질 또는 이의 단편일 수 있다. 암 세포 항원의 발현은 암과 관련될 수 있다. 암 세포 항원은 암 세포에 의해 비정상적으로 발현될 수 있거나(예를 들면, 암 세포 항원은 비정상 국재화로 발현될 수 있음), 암 세포에 의해 비정상 구조로 발현될 수 있다. 암 세포 항원은 면역 반응을 유발할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원은 암 세포의 세포 표면에서 발현된다(즉, 암 세포 항원은 암 세포 표면 항원이다). 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항원-결합 분자에 의해 결합되는 항원의

부분은 암 세포의 외부 표면에 표시된다(즉, 세포외이다). 암 세포 항원은 암-연관 항원일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암 세포 항원은, 이의 발현이 암 증상의 발달, 진행 또는 중증도와 연관되는 항원이다. 암-연관 항원은, 암의 원인 또는 병상과 연관될 수 있거나, 암의 결과로서 비정상적으로 발현될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암 세포 항원은, 예를 들면, 비교가능한 비-암성 세포(예를 들면, 동일한 조직/세포 유형으로부터 유래하는 비-암성 세포)에 의한 발현 수준과 비교하여, 이의 발현이 암의 세포에 의해 상향조절(예를 들면, RNA 및/또는 단백질 수준에서)되는 항원이다. 일부 실시형태에서, 암-연관 항원은 암성 세포에 의해 우선적으로 발현될 수 있고, 필적하는 비-암성 세포(예를 들면, 동일한 조직/세포 유형으로부터 유래하는 비-암성 세포)에 의해 발현되지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 암-연관 항원은, 돌연변이된 종양 또는 돌연변이된 종양 억제 유전자의 생성물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암-연관 항원은 과발현된 세포 단백질, 발암성 바이러스에 의해 생성된 암 항원, 암태아 항원, 또는 세포 표면 당지질 또는 당단백질의 생성물일 수 있다.

[0999] 면역 세포 표면 분자는, 면역 세포의 세포 표면에서 또는 표면 상에서 발현된 임의의 펩티드/폴리펩티드, 당단백질, 지단백질, 글리칸, 당지질, 지질 또는 이의 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자에 의해 결합되는 면역 세포 표면 분자의 부분은 면역 세포의 외부 표면 상에 있다(즉, 세포외이다). 면역 세포 표면 분자는 임의의 면역 세포의 세포 표면에서 발현될 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 조혈 기원의 세포, 예를 들면, 호중구, 호산구, 호염기구, 수지상 세포, 림프구 또는 단핵구일 수 있다. 림프구는, 예를 들면, T 세포, B 세포, 천연 킬러(NK) 세포, NKT 세포 또는 자연 림프 세포(ILC) 또는 이의 전구체(예를 들면, 흉선 또는 프리-B 세포)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 세포 표면 분자는 공자극 분자(예를 들면, CD28, OX40, 4-1BB, ICOS 또는 CD27) 또는 이의 리간드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 세포 표면 분자는 체크포인트 억제제(예를 들면, PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT 또는 BTLA) 또는 이의 리간드일 수 있다.

[1000] 본 발명에 따르는 다중특이적 항원-결합 분자는 임의의 적합한 포맷, 예컨대, 문헌[참조: Brinkmann and Kontermann MAb (2017) 9(2): 182-212, 이는 본원에서 그 전체가 참조로서 도입됨]에 기재된 포맷으로 제공될 수 있다. 적합한 포맷은 문헌[Brinkmann and Kontermann MAb (2017) 9(2): 182-212]의 도 2에 제시된 것들: 항체 접합체, 예를 들면, IgG₂, F(ab')₂ 또는 CovX-Body; IgG 또는 IgG-유사 분자, 예를 들면, IgG, 키메라 IgG, κ λ-체 공통 HC; CH1/CL 융합 단백질, 예를 들면, scFv2-CH1/CL, VHH2-CH1/CL; "가변 도메인 단독" 이중 특이적 항원-결합 분자, 예를 들면, 탠덤 scFv(taFv), 트리플바디, 디아바디(Db), dsDb, Db(kih), DART, scDb, dsFv-dsFv, tandAbs, 트리플 헤드, 탠덤 dAb/VHH, 3가 dAb.VHH; 비-Ig 융합 단백질, 예를 들면, scFv₂-알부민, scDb-알부민, taFv-알부민, taFv-독소, 미니항체, DNL-Fab₂, DNL-Fab₂-scFv, DNL-Fab₂-IgG-사이토킨₂, ImmTAC(TCR-scFv); 변형된 Fc 및 CH3 융합 단백질, 예를 들면, scFv-Fc(kih), scFv-Fc(CH3 전하 쌍), scFv-Fc(EW-RVT), scFv-fc(HA-TF), scFv-Fc(SEEDbody), taFv-Fc(kih), scFv-Fc(kih)-Fv, Fab-Fc(kih)-scFv, Fab-scFv-Fc(kih), Fab-scFv-Fc(BEAT), Fab-scFv-Fc(SEEDbody), DART-Fc, scFv-CH3(kih), TriFabs; Fc 융합체, 예를 들면, 디-바디, scDb-Fc, taFv-Fc, scFv-Fc-scFv, HCab-VHH, Fab-scFv-Fc, scFv₄-Ig, scFv₂-Fcab; CH3 융합체, 예를 들면, 디아-디아바디, scDb-CH3; IgE/IgM CH2 융합체, 예를 들면, scFv-EHD2-scFv, scFvMHD2-scFv; Fab 융합 단백질, 예를 들면, Fab-scFv(바이바디), Fab-scFv₂(트리바디), Fab-Fv, Fab-dsFv, Fab-VHH, 직교 Fab-Fab; 비-Ig 융합 단백질, 예를 들면, DNL-Fab₃, DNL-Fab₂-scFv, DNL-Fab₂-IgG-사이토킨₂; 비대칭 IgG 또는 IgG-유사 분자, 예를 들면, IgG(kih), IgG(kih) 공통 LC, ZW1 IgG 공통 LC, Biclomics 공통 LC, CrossMab, CrossMab(kih), scFab-IgG(kih), Fab-scFab-IgG(kih), 직교 Fab IgG(kih), DuetMab, CH3 전하 쌍 + CH1/CL 전하 쌍, 힌지/CH3 전하 쌍, SEED-바디, 듀오바디(Duobody), 포-인-원(four-in-one)-CrossMab(kih), LUZ-Y 공통 LC; LUZ-Y scFab-IgG, FcFc*; 부가 및 Fc-변형된 IgG, 예를 들면, IgG(kih)-Fv, IgG HA-TF-Fv, IgG(kih)scFab, scFab-Fc(kih)-scFv₂, scFab-Fc(kih)-scFv, 절반 DVD-Ig, DVI-Ig(포-인-원), CrossMab-Fab; 변형된 Fc 및 CH3 융합 단백질, 예를 들면, Fab-Fc(kih)-scFv, Fab-scFv-Fc(kih), Fab-scFv-Fc(BEAT), Fab-scFv-Fc-SEEDbody, TriFab; 부가 IgG-HC 융합체, 예를 들면, IgG-HC, scFv, IgG-dAb, IgG-taFv, IgG-CrossFab, IgG-직교 Fab, IgG-(CαCβ) Fab, scFv-HC-IgG, 탠덤 Fab-IgG(직교 Fab) Fab-IgG(CαCβ Fab), Fab-IgG(CR3), Fab-힌지-IgG(CR3); 부가 IgG-LC 융합체, 예를 들면, IgG-scFv(LC), scFv(LC)-IgG, dAb-IgG; 부가 IgG-HC 및 LC 융합체, 예를 들면, DVD-Ig, TVD-Ig, CODV-Ig, scFv₄-IgG, Zybody; Fc 융합체, 예를 들면, Fab-scFv-Fc, scFv₄-Ig; F(ab')₂ 융합체, 예를 들면, F(ab')₂-scFv₂; CH1/CL 융합 단백질, 예를 들면, scFv₂-CH1-힌지/CL; 변형된 IgG, 예를 들면, DAF(투-인-원(two-in one)-IgG), DutaMab, Mab²; 및 비-Ig 융합체, 예를 들면, DNL-Fab₄-IgG를 포함한다.

- [1001] 당업자는, 이중특이적 항원-결합 분자를 설계 및 제조할 수 있다. 이중특이적 항원-결합 분자를 생성하는 방법은, 예를 들면, 문헌[참조: Segal and Bast, 2001. Production of Bispecific Antigen-binding molecules. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16, 이는 그 전체가 본원에서 참조로서 도입된다.]에 기재된 바와 같이, 예를 들면, 환원성 디설파이드 결합 또는 비-환원성 티오에테르 결합에 의한 항원-결합 분자 또는 항체 단편의 화학적 가교결합을 포함한다. 예를 들면, N-석신이미딜-3-(2-피리디디티오)-프로피오네이트(SPDP)를 사용하여, 예를 들면, 힌지 영역 SH-그룹을 통해 Fab 단편을 화학적으로 가교결합시키고, 디설파이드-결합된 이중특이적 F(ab)₂ 헤테로이량체를 생성할 수 있다.
- [1002] 이중특이적 항원-결합 분자를 생산하는 다른 방법은, 예를 들면, 문헌[참조: D. M. and Bast, B. J. 2001. Production of Bispecific Antigen-binding molecules. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16]에 기재된 바와 같이, 항체-생산 하이브리도마를, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜과 융합시켜, 이중특이적 항체를 분비할 수 있는 쿼드로마 세포를 생산하는 것을 포함한다.
- [1003] 본 발명에 따르는 이중특이적 항원-결합 분자는 또한, 예를 들면, 항원-결합 분자의 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 작제물로부터의 발현에 의해, 예를 들면, 문헌[참조: Antibody Engineering: Methods and Protocols, Second Edition (Humana Press, 2012), at Chapter 40: Production of Bispecific Antigen-binding molecules: Diabodies and Tandem scFv (Hornig and Farber-Schwarz), or French, How to make bispecific antigen-binding molecules, Methods Mol. Med. 2000; 40:333-339, 이들 모두의 전체 내용은 본원에서 참조에 의해 도입된다.]에 기재된 바와 같이, 재조합적으로 생산될 수 있다. 예를 들면, 2개의 항원-결합 단편을 위한 경쇄 및 중쇄 가변 도메인(즉, IL-11에 결합할 수 있는 항원-결합 단편의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인, 및 또 다른 표적 단백질에 결합할 수 있는 항원-결합 단편의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인)을 코딩하고 DNA 작제물, 및 항원-결합 단편 사이에 적합한 링커 또는 이량체화 도메인을 코딩하는 서열을 포함하는 DNA 작제물은 분자 클로닝 기술에 의해 제조할 수 있다. 이어서, 재조합 이중특이적 항체는 적합한 숙주 세포(예를 들면, 포유동물 숙주 세포)에서 작제물의 발현(예를 들면, 시험관내)에 의해 생산할 수 있고, 이어서 발현된 재조합 이중특이적 항체는 임의로 정제할 수 있다.
- [1004] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 Fc 영역을 포함한다. Fc 영역은 하나의 폴리펩티드의 CH2 및 CH3 영역, 및 또 다른 폴리펩티드의 CH2 및 CH3 영역으로 구성되어 있다. 2개 폴리펩티드로부터의 CH2 및 CH3 영역은 함께 Fc 영역을 형성한다.
- [1005] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, Fc 영역의 회합을 촉진하는 CH2 및 CH3 영역 중의 하나 이상에서 변형을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 항원-결합 분자의 구성 폴리펩티드의 재조합 공-발현 및 후속의 회합은 몇몇 가능한 조합을 유도한다. 재조합 생산에서 항원-결합 분자 중의 폴리펩티드의 원하는 조합의 수율을 개선하기 위해, 중쇄 폴리펩티드의 원하는 조합의 회합을 촉진하는 변형(들)을 Fc 영역에 도입하는 것이 유리하다. 변형은, 예를 들면, 상이한 폴리펩티드 쇄의 CH2 및/또는 CH3 영역 사이의 소수성 및/또는 정전기적 상호작용을 촉진할 수 있다. 적합한 변형은, 예를 들면, 문헌[참조: Ha et al., Front. Immunol (2016) 7:394, 이는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원 항원-결합 분자는, 문헌[참조: Ha et al., Front. Immunol (2016) 7:394: KiH, KiH_{s-s}, HA-TF, ZW1, 7.8.60, DD-KK, EW-RVT, EW-RVT_{s-s}, SEED or A107]의 표 1에 제시된 바와 같이, 하기 포맷 중의 하나에 따라 Fc 영역의 CH3 영역에 쌍을 이룬 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [1006] 폴리펩티드
- [1007] 본 발명은 또한, 항원-결합 분자의 폴리펩티드 구성요소를 제공한다. 폴리펩티드는 단리된 또는 실질적으로 정제된 형태로 제공될 수 있다.
- [1008] 본 발명의 항원-결합 분자는 폴리펩티드의 복합체일 수 있거나 이를 포함할 수 있다.
- [1009] 폴리펩티드가 하나 이상의 도메인 또는 영역을 포함하는 본 명세서에서는, 복수의 도메인/영역이 바람직하게는 동일한 폴리펩티드 쇄에 존재하는 것으로 이해된다. 즉, 폴리펩티드가 하나 이상의 도메인을 포함하거나, 영역은 도메인/영역을 포함하는 융합 폴리펩티드이다.
- [1010] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 본원에 기재된 VH를 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 본원에 기재된 VL을 포함하거나 이들로 이루어진다.
- [1011] 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 하나 이상의 항체 중쇄 불변 영역(CH)을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에

서, 폴리펩티드는 하나 이상의 항체 경쇄 불변 영역(CL)을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 면역글로불린(Ig)의 CH1, CH2 영역 및/또는 CH3 영역을 포함한다.

- [1012] 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 면역글로불린 중쇄 불변 서열의 하나 이상의 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 본원에 기재된 CH1 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 본원에 기재된 CH1-CH2 힌지 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 본원에 기재된 CH2 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 본원에 기재된 CH3 영역을 포함한다.
- [1013] 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는, 상기 참조에 의해 도입된 문헌[참조: Ha et al., Front. Immunol (2016) 7:394]의 표 1에 제시된 아미노산 치환/아미노산 치환의 조합 중의 어느 하나를 포함하는 CH3 영역을 포함한다.
- [1014] 일부 실시형태에서, 폴리펩티드의 CH2 및/또는 CH3 영역은, CH2 및/또는 CH3 영역을 포함하는 또 다른 폴리펩티드와의 폴리펩티드의 회합을 촉진하기 위한 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1015] 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 면역글로불린 경쇄 불변 서열의 하나 이상의 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는 본원에 기재된 CL 영역을 포함한다.
- [1016] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 하기 중의 하나에 따르는 N-말단으로부터 C-말단까지의 구조를 포함한다:
- [1017] (i) VH
- [1018] (ii) VL
- [1019] (iii) VH-CH1
- [1020] (iv) VL-CL
- [1021] (v) VL-CH1
- [1022] (vi) VH-CL
- [1023] (vii) VH-CH1-CH2-CH3
- [1024] (viii) VL-CL-CH2-CH3
- [1025] (ix) VL-CH1-CH2-CH3
- [1026] (x) VH-CL-CH2-CH3
- [1027] 또한, 본 발명에 의해 제공된 것은 본 발명의 폴리펩티드로 구성된 항원-결합 분자이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 폴리펩티드의 하기 조합 중의 하나를 포함한다:
- [1028] (A) VH + VL
- [1029] (B) VH-CH1 + VL-CL
- [1030] (C) VL-CH1 + VH-CL
- [1031] (D) VH-CH1-CH2-CH3 + VL-CL
- [1032] (E) VH-CL-CH2-CH3 + VL-CH1
- [1033] (F) VL-CH1-CH2-CH3 + VH-CL
- [1034] (G) VL-CL-CH2-CH3 + VH-CH1
- [1035] (H) VH-CH1-CH2-CH3 + VL-CL-CH2-CH3
- [1036] (I) VH-CL-CH2-CH3 + VL-CH1-CH2-CH3
- [1037] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 상기 (A) 내지 (I)에 제시된 조합의 폴리펩티드 중의 하나 이상을 포함한다. 예를 들면, 상기 (D)를 참조하면, 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 구조 VH-CH1-CH2-CH3를 포함하는 2개 폴리펩티드 및 구조 VL-CL을 포함하는 2개 폴리펩티드를 포함한다.
- [1038] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 폴리펩티드의 하기 조합 중의 하나를 포함한다:

75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 서열번호 226의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 서열번호 227의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 서열번호 228의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 서열번호 229의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 서열번호 230의 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다.

[1052] 링커 및 추가 서열

[1053] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자 및 폴리펩티드는 아미노산 서열 사이에 하나 이상의 링커 서열을 포함한다. 링커 서열은, 항원-결합 분자/폴리펩티드의 VH, VL, CH1-CH2 힌지 영역, CH2 영역 및 CH3 영역 중의 하나 이상의 한쪽 또는 양 말단에 제공될 수 있다.

[1054] 링커 서열은 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: Chen et al., Adv Drug Deliv Rev (2013) 65(10): 1357-1369, 이는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 유연한 링커 서열일 수 있다. 유연한 링커 서열은 링커 서열에 의해 연결되어 있는 아미노산 서열의 상대적 이동을 가능하게 한다. 유연한 링커는 당업자에게 공지되어 있고, 몇몇은 문헌[참조: Chen et al., Adv Drug Deliv Rev (2013) 65(10): 1357-1369]에 확인되어 있다. 유연한 링커 서열은 종종 글리신 및/또는 세린 잔기를 높은 비율로 포함한다.

[1055] 일부 실시형태에서, 링커 서열은 적어도 하나의 글리신 잔기 및/또는 적어도 하나의 세린 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 잔기로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 또는 1-10의 아미노산 길이를 갖는다.

[1056] 본 발명의 항원-결합 분자 및 폴리펩티드는 추가의 아미노산 또는 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 항원-결합 분자 및 폴리펩티드는, 항원-결합 분자/폴리펩티드의 발현, 폴딩, 수송, 프로세싱, 정제 또는 검출을 용이하게 하기 위해 아미노산 서열(들)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 항원-결합 분자/폴리펩티드는, 임의로 항원-결합 분자/폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에서, His, (예를 들면, 6XHis), Myc, GST, MBP, FLAG, HA, E 또는 비오틴 태그를 코딩하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자/폴리펩티드는 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 형광, 발광, 면역-검출가능한, 방사성, 화학적, 핵산 또는 효소적 표지를 포함한다.

[1057] 본 발명의 항원-결합 분자 및 폴리펩티드는, 신호 펩티드(또한 리더 서열 또는 신호 서열로서도 공지됨)을 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩티드는 통상, 단일 알파 헬릭스를 형성하는 5-30 소수성 아미노산의 서열로 구성되어 있다. 분비된 단백질 및 세포 표면에서 발현된 단백질은 종종 신호 펩티드를 포함한다.

[1058] 신호 펩티드는, 항원-결합 분자/폴리펩티드의 N-말단에 존재할 수 있고, 새롭게 합성된 항원-결합 분자/폴리펩티드에 존재할 수 있다. 신호 펩티드는, 항원-결합 분자/폴리펩티드의 효율적 수송 및 분비를 제공한다. 신호 펩티드는 종종 절단에 의해 제거되고, 따라서 항원-결합 분자/폴리펩티드를 발현하는 세포로부터 분비된 성숙 항원-결합 분자/폴리펩티드에 포함되지 않는다.

[1059] 신호 펩티드는 다수의 단백질을 위해 공지되어 있고, 데이터베이스, 예컨대, GenBank, UniProt, Swiss-Prot, TrEMBL, 단백질 정보 리소스, 단백질 데이터뱅크, Ensembl 및 InterPro에 기록되어 있고/있거나, 예를 들면, SignalP[참조: Petersen et al., 2011 Nature Methods 8: 785-786] 또는 Signal-BLAST[참조: Frank and Sippl, 2008 Bioinformatics 24: 2172-2176] 등의 아미노산 서열 분석 도구를 사용하여 동정/예측할 수 있다.

- [1060] 표지 및 접합체
- [1061] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 검출가능한 모이어티 또는 화학적 모이어티를 추가로 포함한다.
- [1062] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 형광 표지, 인광 표지, 발광 표지, 면역-검출가능한 표지(예: 에피토프 태그), 방사성표지, 화학물질, 핵산 또는 효소 표지를 포함한다. 항원-결합 분자는 검출가능한 모이어티로 공유 또는 비공유 표지될 수 있다.
- [1063] 형광 표지는, 예를 들면, 플루오레세인, 로다민, 알로피코시아닌, 에오신 및 NDB; 에로피움(Eu), 테르븀(Tb) 사마륨(sm) 등의 희토류의 녹색 형광 단백질(GFP) 키레이트, 테트라메틸 로다민, 텍사스 레드, 4-메틸 움벨리페론, 7-아미노-4-메틸 쿠마린, Cy3 및 Cy5를 포함한다. 방사성표지는 요오드¹²³, 요오드¹²⁵, 요오드¹²⁶, 요오드¹³¹, 요오드¹³³, 브롬⁷⁷, 테크네튬^{99m}, 인듐¹¹¹, 인듐^{113m}, 갈륨⁶⁷, 갈륨⁶⁸, 루테튬⁹⁵, 루테튬⁹⁷, 루테튬¹⁰³, 루테튬¹⁰⁵, 수은²⁰⁷, 수은²⁰³, 레늄^{99m}, 레늄¹⁰¹, 레늄¹⁰⁵, 스칸듐⁴⁷, 텔루륨^{121m}, 텔루륨^{122m}, 텔루륨^{125m}, 툴륨¹⁶⁵, 툴륨¹⁶⁷, 툴륨¹⁶⁸, 구리⁶⁷, 불소¹⁸, 이트륨⁹⁰, 팔라듐¹⁰⁰, 비스무트²¹¹ 및 안티몬²¹¹ 등의 방사성동위원소를 포함한다. 발광 표지는 방사성발광, 화학발광(예를 들면, 아크리디늄 에스테르, 루미놀, 이소루미놀) 및 생물발광 표지를 포함한다. 면역-검출가능한 표지는 합텐, 펩티드/폴리펩티드, 항체, 수용체 및 리간드, 예컨대, 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 디코시게닌을 포함한다. 핵산 표지는 엡타머를 포함한다. 효소 표지는, 예를 들면, 피옥시다제, 알칼리 포스파타제, 글루코즈 옥시다제, 베타-갈락토시다제 및 루시페라제를 포함한다.
- [1064] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 화학적 모이어티에 접합되어 있다. 화학적 모이어티는 치료 효과를 제공하기 위한 모이어티일 수 있다. 항체-약물 접합체는, 예를 들면, 문헌[참조: Parslow et al., Biomedicines. 2016 Sep; 4(3):14]에 검토되어 있다. 일부 실시형태에서, 화학적 모이어티는 약물 모이어티(예를 들면, 세포독성제)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 약물 모이어티는 화학요법제일 수 있다. 일부 실시형태에서, 약물 모이어티는 칼리케아미신, DM1, DM4, 모노메틸라우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸라우리스타틴 F(MMAF), SN-38, 독소루비신, 유오카마이신, D6.5 및 PBD로부터 선택된다.
- [1065] 항원-결합 분자의 기능적 특성
- [1066] 본원에 기재된 항원-결합 분자는 특정 기능적 특성을 참조하여 특징지워질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항원-결합 분자는 하기 특성 중의 하나 이상을 가질 수 있다:
- [1067] a) IL-11(예를 들면, 인간 IL-11 및/또는 마우스 IL-11)에 대한 특이적 결합;
- [1068] b) 예를 들면, ELISA에 의해 결정된 바와 같이, EC50 = 1000ng/ml 미만의 결합 친화성으로 IL-11(예를 들면, 인간 IL-11)에 대한 결합;
- [1069] c) IL-11과 IL-11R α 사이의 상호작용의 억제;
- [1070] d) IL-11과 gp130 사이의 상호작용의 억제;
- [1071] e) IL-11과 IL-11R α:gp130 수용체 복합체 사이의 상호작용의 억제;
- [1072] f) IL-11:IL-11R α 복합체와 gp130 사이의 상호작용의 억제;
- [1073] g) IL-11과 IL-11 사이의 상호작용의 억제;
- [1074] h) IL-11에 의해 매개된 신호전달의 억제;
- [1075] i) IL-11R α:gp130 수용체 복합체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개된 신호전달의 억제;
- [1076] j) gp130에 대한 IL-11:IL-11R α 복합체의 결합에 의해 매개된 신호전달의 억제(즉, IL-11 트랜스 신호전달);
- [1077] k) 섬유아세포 증식의 억제;
- [1078] l) 섬유아세포로부터 근섬유아세포 생성의 억제;
- [1079] m) 섬유아세포로부터 근섬유아세포 생성의 역전/퇴행;
- [1080] n) 정상 세포, 예를 들면, 간 또는 췌장 정상 세포로부터 근섬유아세포 생성의 억제;

- [1081] o) 성상 세포, 예를 들면, 간 또는 췌장 성상 세포로부터 근섬유아세포 생성의 역전/퇴행;
- [1082] p) 섬유아세포, 성상 세포 또는 근섬유아세포의 이동성 및/또는 침윤성 거동의 억제;
- [1083] q) 기관 내의 면역 세포의 존재의 억제;
- [1084] r) IL-11에 의해 매개된 병리학적 프로세스의 억제;
- [1085] s) 섬유증의 억제;
- [1086] t) 섬유증의 역전/퇴행;
- [1087] u) 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA(ACTA2), TIMP1, MMP2, TNF α, CCL2 중의 하나 이상의 섬유아세포 또는 성상 세포에서의 유전자 또는 단백질 발현의 억제, 예를 들면, 섬유화촉진 인자에 의한 자극 후;
- [1088] v) 섬유아세포 또는 성상 세포에 의한 세포외 매트릭스 생산의 억제;
- [1089] w) 암의 세포의 증식 및/또는 생존의 억제;
- [1090] x) 생체내에서 암의 발생 및/또는 진행의 억제;
- [1091] y) 종양 성장의 억제;
- [1092] z) IL-11 또는 IL-11를 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸.
- [1093] 본원에서, "억제"는 대조군 조건과 비교하여 감소, 저하 또는 경감을 지칭한다. 예를 들면, 항원-결합 분자에 의한 프로세스의 억제는 항원-결합 분자의 부재하에 및/또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재하에 당해 프로세스의 범위/정도의 감소, 저하 또는 경감을 지칭한다.
- [1094] 본원에서 억제는 또한 중화 또는 길항작용을 지칭할 수 있다. 즉, 기능 또는 프로세스(예를 들면, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 의해 매개된 상호작용, 신호전달 또는 기타 활성)을 억제시킬 수 있는 IL-11 결합 항원-결합 분자는, 관련 기능 또는 프로세스와 관련하여 "중화" 또는 "길항작용" 항원-결합 분자인 것으로 언급될 수 있다. 예를 들면, IL-11 매개 신호전달을 억제할 수 있는 항원-결합 분자는, IL-11 매개 신호전달을 매개할 수 있는 항원-결합 분자로서 지칭되거나, IL-11 매개 신호전달의 길항제로서 지칭될 수 있다.
- [1095] 당업자는, 소정의 검정에 적절한 대조군 조건을 확인할 수 있다. 예를 들면, 대조군 항원-결합 분자는, 검정에서 조사되는 특성에 관여하는 역할을 갖지 않는 것으로 공지되어 있는 표적 단백질에 대해 지시된 항원-결합 분자일 수 있다. 대조군 항원-결합 분자는, 분석되는 항-IL-11 항원-결합 분자와 동일한 이소형의 것일 수 있고, 예를 들면, 동일한 불변 영역을 가질 수 있다.
- [1096] 본원에 기재된 항원-결합 분자는 바람직하게는 IL-11에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같이, "특이적 결합"은, 항원에 대해 특이적이고 비-표적 항원에 대한 비-표적 결합으로부터 구별할 수 있는 결합을 지칭한다. 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원-결합 분자는 바람직하게는, 다른 비-표적 분자에 결합하는 것보다 높은 친화성으로 및/또는 보다 긴 지속시간으로 표적에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 항원-결합 분자는, IL-6 사이토킨 계열의 하나 이상의 구성원보다도 IL-11에 대해 보다 높은 친화성으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 항원-결합 분자는 IL-6, 백혈병 억제 인자(LIF), 온코스타틴 M(OSM), 카디오트로핀-1(CT-1), 섬유 신경영양 인자(CNTF) 및 카디오트로핀-유사 사이토킨(CLC) 중의 하나 이상보다 IL-11에 대해 보다 높은 친화성으로 결합할 수 있다.
- [1097] 실시형태에서, IL-11-매개 신호전달의 억제는, IL-11 매개된 시스 신호전달을 파괴하지만 IL-11-매개된 트랜스 신호전달을 파괴하지 않음으로써 달성되고, 예를 들면, IL-11-매개 신호전달의 억제는, 막 결합된 IL-11Rα을 수반하는 gp130-매개된 시스 복합체를 억제함으로써 달성된다. 실시형태에서, IL-11-매개 신호전달의 억제는, IL-11-매개된 트랜스 신호전달을 파괴하지만 IL-11-매개된 시스 신호전달을 파괴하지 않음으로써 달성되고, 즉 IL-11-매개 신호전달의 억제는, 가용성 IL-11Rα에 결합된 IL-11 또는 가용성 IL-6R에 결합된 IL-6 등의 gp130-매개된 트랜스 신호전달 복합체를 억제함으로써 달성된다. 실시형태에서, IL-11-매개 신호전달의 억제는 IL-11-매개 시스 신호전달 및 IL-11-매개 트랜스 신호전달을 파괴함으로써 달성된다.
- [1098] 소정 분자에 특이적으로 결합하는 소정 폴리펩티드의 능력은 당해 기술분야에 공지된 방법, 예컨대, ELISA, 표면 플라즈몬 공명(SPR; 예를 들면, 문헌[참조: Hearty et al., Methods Mol Biol (2012) 907:411-442]), 생물-

층 간섭계(예를 들면, 문헌[Lad et al., (2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507] 참조), 유세포 분석, 또는 방사성표지 항원-결합 검정(RIA) 효소-결합된 면역흡착 검정에 의해 결정될 수 있다. 이러한 분석을 통해, 소정 분자에 대한 결합을 측정하고 정량화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 결합은 소정 검정에서 검출된 반응일 수 있다.

- [1099] 일부 실시형태에서, 비-표적 분자에 대한 항원-결합 분자의 결합 정도는, 예를 들면, ELISA, SPR, 생물-층 간섭계 또는 RIA에 의해 측정된 바와 같이, 표적 분자에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 또는, 결합 특이성은, 항원-결합 분자가 비-표적 분자에 대한 항원-결합 분자의 K_D 보다 적어도 0.1 자릿수(즉, 0.1×10^n , 여기서 n 은 자릿수를 나타내는 정수이다) 큰 해리 상수(K_D)로 IL-11에 결합하는 결합 친화성의 관점에서 반영될 수 있다. 이는 임의로 적어도 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5 또는 2.0 중의 하나일 수 있다.
- [1100] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 인간 IL-11에 대한 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 마우스 IL-11에 대한 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대한 결합을 나타낸다. 즉, 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대해 교차-반응성이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 비-인간 영장류의 IL-11와 교차-반응성을 나타낸다.
- [1101] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 $5 \mu\text{M}$ 이하, 바람직하게는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 500\text{nM}$, $\leq 100 \text{nM}$, $\leq 75 \text{nM}$, $\leq 50 \text{nM}$, $\leq 40 \text{nM}$, $\leq 30 \text{nM}$, $\leq 20 \text{nM}$, $\leq 15 \text{nM}$, $\leq 12.5 \text{nM}$, $\leq 10 \text{nM}$, $\leq 9 \text{nM}$, $\leq 8 \text{nM}$, $\leq 7 \text{nM}$, $\leq 6 \text{nM}$, $\leq 5 \text{nM}$, $\leq 4 \text{nM}$, $\leq 3 \text{nM}$, $\leq 2 \text{nM}$, $\leq 1 \text{nM}$, $\leq 500 \text{pM}$ 중 하나의 K_D 로 IL-11에 결합한다.
- [1102] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, $\text{EC}_{50} = 1000 \text{ ng/ml}$ 이하, 바람직하게는 $\leq 900 \text{ ng/ml}$, $\leq 800 \text{ ng/ml}$, $\leq 700 \text{ ng/ml}$, $\leq 600 \text{ ng/ml}$, $\leq 500 \text{ ng/ml}$, $\leq 400 \text{ ng/ml}$, $\leq 300 \text{ ng/ml}$, $\leq 200 \text{ ng/ml}$, $\leq 100 \text{ ng/ml}$, $\leq 90 \text{ ng/ml}$, $\leq 80 \text{ ng/ml}$, $\leq 70 \text{ ng/ml}$, $\leq 60 \text{ ng/ml}$, $\leq 50 \text{ ng/ml}$, $\leq 40 \text{ ng/ml}$, $\leq 30 \text{ ng/ml}$, $\leq 20 \text{ ng/ml}$, $\leq 15 \text{ ng/ml}$, $\leq 10 \text{ ng/ml}$, $\leq 7.5 \text{ ng/ml}$, $\leq 5 \text{ ng/ml}$, $\leq 2.5 \text{ ng/ml}$ 또는 $\leq 1 \text{ ng/ml}$ 중 하나의 결합 친화성(예를 들면, ELISA에 의해 측정됨)으로 IL-11에 결합한다.
- [1103] 항원-결합 분자에 의한 IL-11에 결합하는 친화성은 ELISA 검정에 의해 시험관내에서 분석할 수 있다. 적합한 검정은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: Antibody Engineering, vol. 1 (2nd Edn), Springer Protocols, Springer (2010), Part V, pp657-665]에 기재된 바와 같이, 당업자에 의해 실시될 수 있다. 예를 들면, 항원-결합 분자에 의한 IL-11에 대한 결합 친화성은 실험예에서 본원에 기재된 방법론에 따라 분석할 수 있다.
- [1104] 2개 단백질 사이의 상호작용을 억제하는 항원-결합 분자의 능력은, 예를 들면, 항원-결합 분자와의 상호작용 파트너 중 하나 또는 둘 다의 존재하에 또는 인큐베이션 후에 상호작용의 분석에 의해 결정할 수 있다. 소정 항원-결합 분자가 2개 상호작용 파트너 사이의 상호작용을 억제할 수 있는지를 결정하는 적합한 검정의 예는 경쟁 ELISA 검정이다.
- [1105] 소정 상호작용(예를 들면, IL-11와 IL-11R α 사이, 또는 IL-11과 gp130 사이, 또는 IL-11과 IL-11R α :gp130 사이, 또는 IL-11:IL-11R α 와 gp130 사이)을 억제할 수 있는 항원-결합 분자는, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 상호작용의 수준과 비교하여, 항원-결합 분자의 존재(또는 상호작용 파트너 중 하나 또는 둘 다의 인큐베이션 후)하에 상호작용 파트너 사이의 상호작용의 수준의 감소/저하를 관찰함으로써 동정된다. 적합한 분석은, 예를 들면, 재조합 상호작용 파트너를 사용하거나 상호작용 파트너를 발현하는 세포를 사용하여 시험관내에서 실시할 수 있다. 상호작용 파트너를 발현하는 세포는 내인적으로 수행할 수 있거나, 세포에 도입된 핵산으로부터 수행할 수 있다. 이러한 검정의 목적을 위해, 상호작용 파트너 및/또는 항원-결합 분자 중 하나 또는 둘 다는 상호작용의 수준을 검출 및/또는 측정할 목적으로 검출가능한 실체와 조합하여 표지 또는 사용될 수 있다.
- [1106] 2개의 결합 파트너 사이의 상호작용을 억제하는 항원-결합 분자의 능력은 이러한 상호작용의 하류 기능적 결과, 예를 들면, 수용체 신호전달의 분석에 의해 결정할 수 있다. 예를 들면, IL-11과 IL-11R α :gp130 사이 또는 IL-11:IL-11R α 와 gp130 사이의 상호작용의 하류 기능적 결과는 섬유아세포의 증식, 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성, 또는 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA , TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 유전자 또는 단백질 발현을 포함한다.

- [1107] 본 개시내용에 따르는 섬유아세포는, 간, 폐, 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들면, 대장 또는 소장), 뇌 및 골수를 포함하는 임의의 조직으로부터 유래할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항원-결합 분자의 분석을 목적으로, 섬유아세포는 심장 섬유아세포(예를 들면, 심방 섬유아세포), 피부 섬유아세포, 폐 섬유아세포, 신장 섬유아세포 또는 간 섬유아세포일 수 있다. 섬유아세포는 COL1A, ACTA2, 프롤릴-4-하이드록실라제, MAS516 및 FSP1 중의 하나 이상의 유전자 또는 단백질 발현을 특징으로 할 수 있다.
- [1108] 유전자 발현은, 당업자에게 공지되어 있는 다양한 수단에 의해, 예를 들면, 정량적 실시간 PCR(qRT-PCR)에 의해 또는 리포터-기반 방법에 의해 mRNA의 수준을 측정함으로써 측정할 수 있다. 유사하게는, 단백질 발현은, 당해 기술분야에 공지된 다양한 방법, 예를 들면, 항체-기반 방법, 예를 들면, 웨스턴 블롯, 면역조직화학, 면역세포 화학, 유세포 분석, ELISA, ELISPOT 또는 리포터-기반 방법에 의해 측정할 수 있다.
- [1109] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유증의 하나 이상의 마커의 단백질 발현, 예를 들면, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, α SMA, TIMP1, MMP2 중의 하나 이상의 단백질 발현을 억제할 수 있다.
- [1110] IL-11과 IL-11R α :gp130 사이의 상호작용을 억제하는 항원-결합 분자의 능력은, 예를 들면, TGF β 1로 섬유아세포를 자극하고, 항원-결합 분자의 존재하에 세포를 인큐베이팅하고, 규정된 시간 후에 α SMA-양성 표현형을 갖는 세포의 비율을 분석함으로써 분석할 수 있다. 이러한 예에서, IL-11과 IL-11R α :gp130 사이의 상호작용의 억제는, 세포가 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 또는 적절한 항원-결합 분자의 존재하에 TGF β 1로 처리되는 양성 대조군 조건과 비교하여, α SMA-양성 표현형을 갖는 세포의 비율이 낮은 것을 관찰함으로써 확인할 수 있다.
- [1111] 이러한 검정은 또한 IL-11-매개 신호전달을 억제하는 항원-결합 분자의 능력을 분석하는 데에도 적합하다.
- [1112] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11과 IL-11R α 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11과 IL-11R α 사이의 상호작용 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11과 IL-11R α 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11과 IL-11R α 사이의 상호작용 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 억제할 수 있다.
- [1113] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, IL-11과 gp130 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11과 gp130 사이의 상호작용 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11과 gp130 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11R α 와 gp130 사이의 상호작용 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 억제할 수 있다.
- [1114] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11과 IL-11R α :gp130 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11과 IL-11R α :gp130 사이의 상호작용 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11과 IL-11R α :gp130 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11과 IL-11R α :gp130 사이의 상호작용 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 억제할 수 있다.
- [1115] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11:IL-11R α 복합체와 gp130 사이의 상호작용을, 항

원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 IL-11:IL-11R α 복합체와 gp130 사이의 상호작용 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 IL-11:IL-11R α 복합체와 gp130 사이의 상호작용을, 항원-결합 분자의 부재하에 IL-11:IL-11R α 복합체와 gp130 사이의 상호작용 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 억제할 수 있다.

[1116] IL-11 매개 신호전달의 억제는 또한, 예를 들면, 문헌[참조: Curtis et al. Blood, 1997, 90(11) and Karpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80]에 기재된 것 등의 ³H-티미딘 도입 및/또는 Ba/F3 세포 증식 검정을 사용하여 분석할 수 있다. Ba/F3 세포는 IL-11R α 및 gp130을 공-발현한다.

[1117] 본원에 사용된 바와 같이, IL-11 매개 신호전달 및/또는 IL-11에 의해 매개된 프로세스는 IL-11의 단편, 및 IL-11 또는 이의 단편을 포함하는 폴리펩티드 복합체에 의해 매개된 신호전달을 포함한다. IL-11 매개 신호전달은 인간 IL-11 및/또는 마우스 IL-11에 의해 매개된 신호전달일 수 있다. IL-11에 의해 매개 신호전달은, IL-11 또는 상기 복합체가 결합하는 수용체에 대한 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 결합 후에 발생할 수 있다.

[1118] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항체 및 단편은, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 생물학적 활성을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체, 예를 들면, gp130 또는 IL-11 α 에 대한 결합에 중요한 영역에서 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합하고, 이에 의해 수용체에 대한 결합 및/또는 수용체를 통한 신호전달을 방해한다.

[1119] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, IL-11R α 및/또는 gp130, 예를 들면, IL-11R α :gp130을 포함하는 수용체를 통한 신호 전달에 의해 활성화되는 하나 이상의 신호전달 경로의 길항제이다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, IL-11R α 및/또는 gp130, 예를 들면, IL-11R α :gp130을 포함하는 하나 이상의 면역 수용체 복합체를 통해 신호전달을 억제할 수 있다.

[1120] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 IL-11-매개 신호전달을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 신호전달 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 IL-11 매개 신호전달을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 신호전달 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.

[1121] 일부 실시형태에서, IL-11 매개 신호전달은, IL-11R α :gp130 수용체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개되는 신호 전달일 수 있다. 이러한 신호전달은, 예를 들면, IL-11R α 및 gp130을 발현하는 세포를 IL-11로 처리함으로써 또는 IL-11R α 및 gp130을 발현하는 세포에서 IL-11 생산을 자극함으로써 분석할 수 있다.

[1122] IL-11 매개 신호전달의 억제를 위한 항원-결합 분자의 IC₅₀은, 예를 들면, 인간 IL-11 및 IL-11 결합체의 존재 하에 IL-11R α 및 gp130을 발현하는 Ba/F3 세포를 배양하고 DNA 내로 ³H-티미딘 도입을 측정함으로써 결정할 수 있다.

[1123] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 이러한 검정에서 10 μ g/ml 이하, 바람직하게는 $\leq 5\mu$ g/ml, $\leq 4\mu$ g/ml, $\leq 3.5\mu$ g/ml, $\leq 3\mu$ g/ml, $\leq 2\mu$ g/ml, $\leq 1\mu$ g/ml, $\leq 0.9\mu$ g/ml, $\leq 0.8\mu$ g/ml, $\leq 0.7\mu$ g/ml, $\leq 0.6\mu$ g/ml 또는 $\leq 0.5\mu$ g/ml의 IC₅₀을 나타낼 수 있다.

[1124] 일부 실시형태에서, IL-11 매개 신호전달은, gp130에 대한 IL-11:IL-11R α 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호 전달일 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11:IL-11R α 복합체는 가용성, 예를 들면, IL-11R α 및 IL-11의 세포 외 도메인의 복합체, 또는 가용성 IL-11R α 이소형/단편 및 IL-11의 복합체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 가용성 IL-11R α 는 IL-11R α 의 가용성(분비된) 이소형이거나, 세포 막 결합된 IL-11R α 의 세포 외 도메인의 단백질 분해 절단의 유리된 산물이다. gp130에 대한, IL-11R α 에 결합된 IL-11의 결합에 의해 매개된 IL-11 매개 신호

전달은 본원에서 "IL-11 트랜스 신호전달"로서 지칭된다.

- [1125] 일부 실시형태에서, IL-11:IL-11R α 복합체는 세포-결합된, 예를 들면, 세포-막 결합된 IL-11R α 및 IL-11의 복합체일 수 있다. gp130에 대한 IL-11:IL-11R α 복합체의 결합에 의해 매개된 신호전달은 gp130을 발현하는 세포를 IL-11:IL-11R α 복합체, 예를 들면, IL-11R α 의 세포의 도메인에 펩티드 링커에 의해 결합된 IL-11(예를 들면, 본원에 기재된 하이퍼 IL-11)을 포함하는 재조합 용합 단백질로 처리함으로써 분석할 수 있다.
- [1126] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 gp130에 대한 IL-11:IL-11R α 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호전달을 억제할 수 있고, 또한 IL-11R α :gp130 수용체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개되는 신호전달을 억제할 수 있다.
- [1127] 일부 실시형태에서, 결합체는 IL-11과 IL-11 사이의 상호작용을, 결합체의 부재(또는 적절한 대조군 결합체의 존재)하에 상호작용 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 결합체는 IL-11과 IL-11 사이의 상호작용을, 결합체의 부재(또는 적절한 대조군 결합체의 존재)하에 IL-11과 IL-11 사이의 상호작용 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.
- [1128] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 섬유아세포 증식을 억제할 수 있다. 섬유아세포의 증식은 일정 기간에 걸쳐 세포 분열을 분석함으로써 결정할 수 있다. 섬유아세포의 소정 모집단에 대한 세포 분열은, 예를 들면, 문헌[참조: Fulcher and Wong, Immunol Cell Biol (1999) 77(6): 559-564, 전체가 참조에 의해 본원에 도입됨]에 기재된 바와 같이, 예를 들면, ^3H -티미딘의 도입의 시험관내 분석 또는 CFSE 희석 검정에 의해 분석할 수 있다. 또한, 증식 세포(예를 들면, 증식 섬유아세포)는, 예를 들면, 문헌[참조: Buck et al., Biotechniques. 2008 Jun; 44(7):927-9, and Sali and Mitchison, PNAS USA 2008 Feb 19; 105(7): 2415-2420, 둘 다는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재된 바와 같이, 적절한 검정에 의해 5-에티닐-2'-데옥시우리딘(EdU)의 분석에 의해 확인할 수 있다.
- [1129] 본 개시내용에 따르는 섬유아세포는, 간, 폐, 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들면, 대장 또는 소장), 뇌 및 골수를 포함하는 임의 조직으로부터 유래할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항원-결합 분자의 분석의 목적으로, 섬유아세포는, 심장 섬유아세포(예를 들면, 심방 섬유아세포), 피부 섬유아세포, 폐 섬유아세포, 신장 섬유아세포 또는 간 섬유아세포일 수 있다.
- [1130] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유아세포 증식을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유아세포 증식 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 섬유아세포 증식을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유아세포 증식 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.
- [1131] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 예를 들면, 섬유화촉진 인자(예를 들면, TGF β 1)에 의한 자극 후에, IL-11에 의해 매개된 병리학적 프로세스를 억제할 수 있다. IL-11에 의해 매개된 병리학적 프로세스는 섬유증을 포함하고, 시험관내, 생체의 또는 생체내에서 평가할 수 있다.
- [1132] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유증을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유증을 역전 또는 퇴행시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 확립된 또는 중증 섬유증이다. 본원에 사용된 바와 같이, 섬유증의 억제(inhibiting) 또는 억제(inhibition)는 섬유증의 발증을 감소, 억제 또는 예방하는 항원-결합 분자의 능력을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 섬유증의 억제는, 예를 들면, 섬유증의 발증이 방지되는 예방적 효과를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 섬유증의 억제는, 예를 들면, 기존의 초기 또는 후기 단계의 섬유증이 더욱 진행된 단계로 발달 또는 진행하는 것을 방지하는 치료 효과를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 섬유증의 역전(reversing)/역전(reversal) 또는 퇴행(regressing)/퇴행(regression)은, 섬유증 상태를 더욱 발달된 상태에서부터 덜 발달된 상태로 개선하는, 또는 섬유증 자체의 중

증도 또는 이의 증상을 경감하는 항원-결합 분자의 능력을 지칭한다. 섬유증의 역전(reversing)/역전(reversal)은 섬유증 상태의 개선과 연관될 수 있다.

- [1133] 본원의 실험예에서, 섬유증의 억제, 역전 또는 퇴행은, 예를 들면, 오퍼레타(Operetta) 고함량 이미징 시스템을 사용하여 ACTA2⁺ 세포의 수 또는 퍼센트를 측정하고, 하이드록시프롤린 함량을 평가하여 세포 또는 기관 콜라겐 함량을 측정하고, 웨스턴 블롯에 의해 ERK 활성화/포스포릴화를 측정하고/하거나, 정량적 PCR에 의해 TNF α 또는 CCL2 등의 염증 마커 또는 TGF β 1, αSMA(ACTA2), TIMP1, COL1A1, COL1A2 또는 COL3A1 등의 섬유증 마커의 발현 수준을 측정함으로써 분석된다. 간 등의 조직에서, 섬유증의 억제, 역전 또는 퇴행은, 예를 들면, 트리글리세라이드 함량 또는 혈청 ALT 수준을 결정함으로써 분석된다.
- [1134] 섬유증은 특정 조직 또는 몇몇 조직, 예를 들면, 간, 폐, 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들면, 대장 또는 소장), 뇌 또는 골수의 것일 수 있다. 섬유증은 당업자에게 공지된 수단, 예를 들면, 소정 조직 또는 조직들에서 하나 이상의 근섬유아세포 마커의 유전자 또는 단백질 발현 및/또는 섬유증의 하나 이상의 마커의 유전자 또는 단백질 발현을 분석함으로써 측정할 수 있다.
- [1135] 근섬유아세포 마커는 증가된 αSMA, 비멘틴, 팔라딘, 코필린 또는 테스민 중의 하나 이상을 포함할 수 있다. 섬유증의 마커는 증가된 수준의 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1 및 MMP2, 세포외 매트릭스 성분, 근섬유아세포의 수/비율 및 기관 중량을 포함한다.
- [1136] 섬유증의 억제/역전/퇴행은 시험관내 또는 생체내에서 측정할 수 있다. 예를 들면, 항원-결합 분자가 소정 조직에서 섬유증을 억제/역전/퇴행시킬 수 있는지는, 해당 조직으로부터 유래하는 섬유아세포를 섬유화촉진 자극으로 처리하고, 이어서 항체가 섬유아세포로부터 근섬유아세포 생성(또는 예를 들면, 섬유증의 다른 마커)을 감소 또는 역전시킬 수 있는지를 분석함으로써 시험관내에서 분석할 수 있다. 항원-결합 분자가 섬유증을 억제/역전/퇴행시킬 수 있는지는, 예를 들면, 항원-결합 분자를 대상체(예를 들면, 섬유화촉진 자극 노출된 대상체)에게 투여하고 조직(들)을 섬유증의 하나 이상의 마커에 대해 분석함으로써 생체내에서 분석할 수 있다.
- [1137] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유증을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유증 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제/역전/퇴행시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 섬유증을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유증 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤0.99배, ≤0.95배, ≤0.9배, ≤0.85배, ≤0.8배, ≤0.75배, ≤0.7배, ≤0.65배, ≤0.6배, ≤0.55배, ≤0.5배, ≤0.45배, ≤0.4배, ≤0.35배, ≤0.3배, ≤0.25배, ≤0.2배, ≤0.15배, ≤0.1배 중 하나까지 억제/역전/퇴행시킬 수 있다.
- [1138] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 예를 들면, 섬유아세포 또는 정상 세포를 섬유화촉진 인자에 노출시킨 후, 섬유아세포 또는 정상 세포(예를 들면, 간 또는 췌장 정상 세포)로부터 근섬유아세포 생성을 억제할 수 있다. 섬유아세포 또는 정상 세포로부터 근섬유아세포 생성은 근섬유아세포 마커에 대한 분석에 의해 조사할 수 있다. 본 발명에 따르는 섬유화촉진 인자는, 예를 들면, TGF β 1, IL-11, IL-13, PDGF, ET-1, 온코스타틴 M(OSM) 또는 ANG2(AngII)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유화촉진 인자에 의한 섬유아세포 또는 정상 세포 활성화를 억제할 수 있다.
- [1139] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 정상 세포 노화를 촉진시킬 수 있다. 노화는 P16, P21 및 P53 등의 노화 마커의 발현을 검출함으로써 측정할 수 있다.
- [1140] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 예를 들면, 섬유화촉진 인자에 의한 자극 후, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2, TNF α, CCL2 중의 하나 이상의 섬유아세포, 정상 세포, 또는 섬유아세포/정상 세포-유래 세포(예를 들면, 근섬유아세포)에서의 유전자 또는 단백질 발현을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 예를 들면, 섬유화촉진 인자에 의한 자극 후, 하나 이상의 매트릭스 성분의 섬유아세포 또는 섬유아세포-유래 세포(예를 들면, 근섬유아세포)에서의 유전자 또는 단백질 발현을 억제할 수 있다.
- [1141] 본원의 실험예에서, 섬유아세포 또는 정상 세포로부터 근섬유아세포 생성은, TGF β 1에 의한 섬유아세포의 자극 후에 오퍼레타 고함량 이미징 시스템(Operetta High-Content Imaging System)을 사용하여 αSMA 단백질 발현 수준을 측정함으로써 분석한다.

- [1142] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유아세포 또는 성상 세포로부터 근섬유아세포 생성을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유아세포 또는 성상 세포로부터 근섬유아세포 생성 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 섬유아세포 또는 성상 세포로부터 근섬유아세포 생성을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유아세포 또는 성상 세포로부터 근섬유아세포 생성 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 억제할 수 있다.
- [1143] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 예를 들면, 섬유화촉진 인자(예를 들면, TGF β 1)에 의한 자극 후에, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, α SMA, TIMP1, MMP2, TNF α , CCL2 중 하나 이상의 섬유아세포, 성상 세포 또는 근섬유아세포에서의 유전자 또는 단백질 발현을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 유전자 또는 단백질 발현을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 유전자 또는 단백질 발현 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 유전자 또는 단백질 발현을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 유전자 또는 단백질 발현 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.
- [1144] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 예를 들면, 섬유화촉진 인자(예를 들면, TGF β 1)에 의한 자극 후에, 섬유아세포 또는 성상 세포에 의한 세포외 매트릭스 생산을 억제할 수 있다. 세포외 매트릭스 생산은, 예를 들면, 세포외 매트릭스 성분의 수준을 측정함으로써 평가할 수 있다. 본 발명에 따르는 세포외 매트릭스 성분은, 예를 들면, 프로테오글리칸, 헤파린 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 케라틴 설페이트, 히알루론산, 콜라겐, 페리오스틴, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 니도젠, 젤라틴 및 아그레칸을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유아세포, 성상 세포 및/또는 근섬유아세포로부터 콜라겐 분비를 억제할 수 있다.
- [1145] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유아세포 또는 성상 세포에 의한 세포외 매트릭스 생산을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 섬유아세포 또는 성상 세포에 의한 세포외 매트릭스 생산 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 섬유아세포 또는 성상 세포에 의한 세포외 매트릭스 생산을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 세포외 매트릭스 생산 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.
- [1146] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 지방생성 및/또는 β -산화에 관여하는 하나 이상의 유전자/단백질의 간 세포에서의 유전자 또는 단백질 발현을 상향조절할 수 있다. 이러한 유전자/단백질은, 예를 들면, ACOX1(아실-CoA 옥시다제 1), SCD1(스테아로일-CoA 데사투라제 1), FASN(지방산 신타제) 또는 SREBF1(스테롤 조절 요소-결합 단백질 1)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 유전자 또는 단백질 발현을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 유전자 또는 단백질 발현 수준의 1배 초과, 예를 들면, ≥ 1.01 배, ≥ 1.05 배, ≥ 1.1 배, ≥ 1.15 배, ≥ 1.2 배, ≥ 1.25 배, ≥ 1.3 배, ≥ 1.35 배, ≥ 1.4 배, ≥ 1.45 배, ≥ 1.5 배, ≥ 1.55 배, ≥ 1.6 배, ≥ 1.65 배, ≥ 1.7 배, ≥ 1.75 배, ≥ 1.8 배, ≥ 1.85 배, ≥ 1.9 배, ≥ 1.95 배, ≥ 2 배, ≥ 2.5 배, ≥ 3 배, ≥ 3.5 배, ≥ 4 배, ≥ 4.5 배, ≥ 5 배, ≥ 6 배, ≥ 7 배, ≥ 8 배, ≥ 9 배 또는 ≥ 10 배 중 하나까지 상향조절할 수 있다.
- [1147] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유아세포, 성상 세포 또는 근섬유아세포의 이동성 및/또는 침윤성 거동을 억제, 즉 이동 및/또는 침윤을 억제할 수 있다. 이러한 세포의 이동 및 침윤은 섬유증의

병리학에서 중요할 수 있다. 세포의 이동은, 예를 들면, TGFβ1 또는 CCL2 등의 폴리카보네이트 막 및 침윤성 자극제를 사용하여 평가할 수 있다. 세포의 침윤은, 예를 들면, 보이든 챔버 침윤 검정 또는 ECM-코팅된 매트릭스를 사용하여 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 섬유아세포, 상피 세포 또는 근섬유아세포의 이동 및/또는 침윤을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 이동 및/또는 침윤 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 이동 및/또는 침윤을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 이동 및/또는 침윤 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤0.99배, ≤0.95배, ≤0.9배, ≤0.85배, ≤0.8배, ≤0.75배, ≤0.7배, ≤0.65배, ≤0.6배, ≤0.55배, ≤0.5배, ≤0.45배, ≤0.4배, ≤0.35배, ≤0.3배, ≤0.25배, ≤0.2배, ≤0.15배, ≤0.1배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.

[1148] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 기관에서 면역 세포의 존재를 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 기관에서 면역 세포의 수를 감소시킬 수 있다. 기관은 섬유증에 감수성이거나 이를 앓고 있는 기관, 예를 들면, 간 또는 신장일 수 있다. 면역 세포는 CD45⁺ 세포, 예를 들면, CD3⁺CD4⁺ T 세포, CD3⁺CD8⁺ T 세포, B 림프구, 과립구 및 단핵구일 수 있다. 면역 세포는 유리 단핵구 마커 LyC6을 발현할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 기관에서 면역 세포의 수를, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 기관에서 면역 세포 수의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 기관에서 면역 세포의 수를, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 기관에서 면역 세포 수의 1배 미만, 예를 들면, ≤0.99배, ≤0.95배, ≤0.9배, ≤0.85배, ≤0.8배, ≤0.75배, ≤0.7배, ≤0.65배, ≤0.6배, ≤0.55배, ≤0.5배, ≤0.45배, ≤0.4배, ≤0.35배, ≤0.3배, ≤0.25배, ≤0.2배, ≤0.15배, ≤0.1배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.

[1149] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 암 세포의 증식 및/또는 생존을 억제할 수 있다. 당업자는, 예를 들면, 암 세포에 대한 항원-결합 분자의 효과를 분석함으로써 항원-결합 분자가 암 세포의 증식 및/또는 생존을 억제할 수 있는지를 결정할 수 있다. 예를 들면, 세포의 증식은, 예를 들면, ³H 티미딘 도입 또는 CFSE 회색 검정에 의해 본원에 기재된 바와 같이 측정할 수 있다. 세포 생존은, 항원-결합 분자로 처리한 후, 세포 생존율/세포 사멸의 마커에 대해 세포를 측정함으로써 분석할 수 있다.

[1150] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 암 세포의 증식 및/또는 생존을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 암 세포의 증식 및/또는 생존 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 암 세포의 증식 및/또는 생존을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 암 세포의 증식 및/또는 생존 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤0.99배, ≤0.95배, ≤0.9배, ≤0.85배, ≤0.8배, ≤0.75배, ≤0.7배, ≤0.65배, ≤0.6배, ≤0.55배, ≤0.5배, ≤0.45배, ≤0.4배, ≤0.35배, ≤0.3배, ≤0.25배, ≤0.2배, ≤0.15배, ≤0.1배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.

[1151] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 생체내에서 암의 발달 및/또는 진행을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 예를 들면, 이펙터 면역 세포에 의한 암 세포의 사멸을 유발한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 예를 들면, 적절한 대조군 조건과 비교하여, 생체내에서 암 세포 수의 감소를 유발한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 예를 들면, 경시적으로 종양 크기/체적을 측정함으로써 결정되는 바와 같이 종양 성장을 억제한다.

[1152] 본 발명의 항원-결합 분자는, 적절한 생체내 모델에서 암의 발달 및/또는 진행을 억제하는 능력에 대해 분석될 수 있다. 암은, IL-11 매개 신호전달 및/또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포가 병리학적으로 관여하는 암이다. 이러한 암은 문헌[참조: Xu et al., Cancer Lett. (2016) 373(2):156-63 and Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498, 이들 모두는 참조에 의해 그 전체가 본

원에 도입된다.]에 기재된 것들을 포함한다.

- [1153] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자의 투여는, 예를 들면, 암의 적절한 생체내 모델에서 결정된 바와 같이, 암의 발달/진행의 억제, 암의 발증의 지연/예방, 종양 성장의 감소/지연/예방, 전이의 감소/지연/예방, 암 증상의 중증도의 감소, 암 세포 수의 감소, 종양 크기/용적의 감소 및/또는 생존의 증가(예를 들면, 무진행 생존) 중의 하나 이상을 유발할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, 단독으로 투여되는 화학요법제와 비교하여, 화학요법제와 조합하여, 예를 들면, 별도로, 동시에 또는 순차로 투여하는 경우, 부가 효과를 제공한다. 부가 효과는, IL-11 신호전달의 감소, 암의 발달/진행의 억제 및/또는 종양 성장의 억제 등의 본원에 기재된 임의의 효과일 수 있다.
- [1154] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는 종양 성장을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 종양 성장 수준의 100% 미만, 예를 들면, 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나까지 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 종양 성장을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 종양 성장 수준의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배 중 하나까지 감소시킬 수 있다.
- [1155] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸을 유발할 수 있다. IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸은 항원-결합 분자의 이펙터 기능을 통해 증가시킬 수 있다. 항원-결합 분자가 Fc 영역을 포함하는 실시형태에서, 항원-결합 분자는 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 및 항체-의존성 세포 식작용(ADCP) 중의 하나 이상을 통해 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸을 유발할 수 있다.
- [1156] IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸을 유발할 수 있는 항원-결합 분자는, 적절한 검정에서, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 검출한 세포 사멸 수준과 비교하여, 항원-결합 분자의 존재하에 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸 수준을 관찰함으로써(또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포를 항원-결합 분자와 함께 인큐베이션 후) 확인할 수 있다. CDC, ADCC 및 ADCP의 검정은 당업자에게 공지되어 있다. IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸 수준은 또한, 상이한 처리 조건에 노출시킨 후, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 생존 및/또는 비-생존 세포의 수/비율을 측정함으로써 결정할 수 있다.
- [1157] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 사멸을, 항원-결합 분자의 부재(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재)하에 관찰된 사멸 수준의 1배 이상, 예를 들면, ≥ 1.01 배, ≥ 1.02 배, ≥ 1.03 배, ≥ 1.04 배, ≥ 1.05 배, ≥ 1.1 배, ≥ 1.2 배, ≥ 1.3 배, ≥ 1.4 배, ≥ 1.5 배, ≥ 1.6 배, ≥ 1.7 배, ≥ 1.8 배, ≥ 1.9 배, ≥ 2 배, ≥ 3 배, ≥ 4 배, ≥ 5 배, ≥ 6 배, ≥ 7 배, ≥ 8 배, ≥ 9 배 또는 ≥ 10 배 중의 하나까지 유발할 수 있다.
- [1158] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 수를, 비교가능한 검정에서, 항원-결합 분자의 부재하에 인큐베이션 후(또는 적절한 대조군 항원-결합 분자의 존재하에 인큐베이션 후)에 검출한 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포 수의 1배 미만, 예를 들면, ≤ 0.99 배, ≤ 0.95 배, ≤ 0.9 배, ≤ 0.85 배, ≤ 0.8 배, ≤ 0.75 배, ≤ 0.7 배, ≤ 0.65 배, ≤ 0.6 배, ≤ 0.55 배, ≤ 0.5 배, ≤ 0.45 배, ≤ 0.4 배, ≤ 0.35 배, ≤ 0.3 배, ≤ 0.25 배, ≤ 0.2 배, ≤ 0.15 배, ≤ 0.1 배, ≤ 0.05 배 또는 ≤ 0.01 배 감소시킬 수 있다. 세포 수 및 비율은, 예를 들면, 세포 유형의 검출을 가능하게 하는 항체를 사용하여 유세포 분석에 의해 결정할 수 있다.
- [1159] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/이의 항원-결합 단편과 비교하여, 하나 이상의 유사한 또는 개선된 특성을 갖는다.
- [1160] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/이의 항원-결합 단편과 비교하여, 하기 특성 중의 하나 이상을 나타낸다:
- [1161] (i) 유사하거나 보다 큰 특이성으로 IL-11에 결합하는 것(즉, IL-11 이외의 IL-6 수용체 계열의 단백질에 대해 유사하거나 감소된 교차-반응성을 가짐);
- [1162] (ii) 유사하거나 보다 큰 특이성(예를 들면, ELISA에 의해 결정된 유사하거나 보다 낮은 EC50을 갖고; 예를 들

면, SPR 분석에 의해 결정된 유사하거나 보다 낮은 K_D 를 가짐)으로 IL-11(예를 들면, 인간 IL-11 및/또는 마우스 IL-11)에 결합하는 것;

- [1163] (iii) IL-11과 IL-11R α 사이의 상호작용의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1164] (iv) IL-11과 gp130 사이의 상호작용의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1165] (v) IL-11과 IL-11R α :gp130 수용체 복합체 상호작용의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1166] (vi) IL-11:IL-11R α 복합체와 gp130 사이의 상호작용의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1167] (vii) IL-11과 IL-11 사이의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1168] (viii) IL-11에 의해 매개된 신호전달의 유사하거나 보다 큰 억제(예를 들면, 적합한 검정에서 ELISA에 의해 결정된 바와 같이 유사하거나 보다 낮은 IC50을 가짐);
- [1169] (ix) IL-11R α :gp130 수용체 복합체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개된 신호전달의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1170] (x) gp130에 대한 IL-11:IL-11R α 복합체의 결합에 의해 매개된 신호전달(즉, IL-11 트랜스 신호전달)의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1171] (xi) 섬유아세포 증식의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1172] (xii) 섬유아세포로부터 근섬유아세포 생성의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1173] (xiii) 섬유아세포로부터 근섬유아세포의 유사하거나 보다 큰 역전/퇴행;
- [1174] (xiv) 정상 세포, 예를 들면, 간 또는 췌장 정상 세포로부터 근섬유아세포 생성의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1175] (xv) 정상 세포, 예를 들면, 간 또는 췌장 정상 세포로부터 근섬유아세포 생성의 유사하거나 보다 큰 역전/퇴행;
- [1176] (xvi) 섬유아세포, 정상 세포 또는 근섬유아세포의 이동성 및/또는 침윤성 거동의 유사하거나 보다 큰 억제(즉, 이동 및/또는 침윤의 억제);
- [1177] (xvii) 기관에서 면역 세포 존재의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1178] (xviii) IL-11에 의해 매개된 병리학적 프로세스의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1179] (xix) 섬유증의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1180] (xx) 섬유증의 유사하거나 보다 큰 역전/퇴행;
- [1181] (xxi) 예를 들면, 섬유화촉진 인자에 의한 자극 후, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, α SMA(ACTA2), TIMP1, MMP2, TNF α , CCL2 중 하나 이상의 섬유아세포에서의 유전자 또는 단백질 발현의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1182] (xxii) 섬유아세포 또는 정상 세포에 의한 세포외 매트릭스 생산의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1183] (xxiii) 암 세포의 증식 및/또는 생존의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1184] (xxiv) 생체내에서 암의 발달 및/또는 진행의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1185] (xxv) 종양 성장의 유사하거나 보다 큰 억제;
- [1186] (xxvi) IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 유사하거나 보다 큰 사멸.
- [1187] 일부 실시형태에서, "보다 큰 특이성" 또는 "보다 큰 친화성" 또는 "보다 큰 억제" 또는 "보다 큰 사멸"은 각각, 적절한 검정으로 결정한 바와 같이, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/이의 항원-결합 단편에 의해 나타난 수준의 1배 초과, 예를 들면, ≥ 1.01 배, ≥ 1.02 배, ≥ 1.03 배, ≥ 1.04 배, ≥ 1.05 배, ≥ 1.06 배, ≥ 1.07 배, ≥ 1.08 배, ≥ 1.09 배, ≥ 1.1 배, ≥ 1.2 배, ≥ 1.3 배, ≥ 1.4 배, ≥ 1.5 배, ≥ 1.6 배, ≥ 1.7 배, ≥ 1.8 배, ≥ 1.9 배, ≥ 2 배, ≥ 2.1 배, ≥ 2.2 배, ≥ 2.3 배, ≥ 2.4 배, ≥ 2.5 배, ≥ 2.6 배, ≥ 2.7 배, ≥ 2.8 배, ≥ 2.9 배, ≥ 3 배, ≥ 3.5 배, ≥ 4 배, ≥ 4.5 배, ≥ 5 배, ≥ 6 배, ≥ 7 배, ≥ 8 배, ≥ 9 배, ≥ 10 배, ≥ 15 배, ≥ 20 배, ≥ 25 배, ≥ 30 배, ≥ 35 배, ≥ 40 배, ≥ 45 배, ≥ 50 배, ≥ 60 배, ≥ 70 배, ≥ 80 배, ≥ 90 배, ≥ 100 배, ≥ 200 배, ≥ 300 배, ≥ 400 배, ≥ 500 배, ≥ 600 배, ≥ 700 배, ≥ 800 배, ≥ 900 배, ≥ 1000 배인 특이성, 친화성, 억제 또는 사멸의 수준을 지칭한다.

- [1188] 일부 실시형태에서, "유사한 특이성" 또는 "유사한 친화성" 또는 "유사한 억제" 또는 "유사한 사멸"은 각각, 적절한 검정으로 결정된 바와 같이, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/이의 항원-결합 단편에 의해 나타난 수준의 ≥ 0.2 배 및 ≤ 5 배, 예를 들면, ≥ 0.3 배 및 ≤ 4 배, ≥ 0.4 배 및 ≤ 3 배, ≥ 0.5 배 및 ≤ 2 배, ≥ 0.6 배 및 ≤ 1.75 배, ≥ 0.7 배 및 ≤ 1.5 배, ≥ 0.75 배 및 ≤ 1.25 배, ≥ 0.8 배 및 ≤ 1.2 배, ≥ 0.85 배 및 ≤ 1.15 배, ≥ 0.9 배 및 ≤ 1.1 배, ≥ 0.91 배 및 ≤ 1.09 배, ≥ 0.92 배 및 ≤ 1.08 배, ≥ 0.93 배 및 ≤ 1.07 배, ≥ 0.94 배 및 ≤ 1.06 배, ≥ 0.95 배 및 ≤ 1.05 배, ≥ 0.96 배 및 ≤ 1.04 배, ≥ 0.97 배 및 ≤ 1.03 배, ≥ 0.98 배 및 ≤ 1.02 배, 또는 ≥ 0.99 배 및 ≤ 1.01 배인, 특이성, 친화성, 억제 또는 사멸의 수준을 지칭한다.
- [1189] 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/항체 단편은, YU100-H01, YU100-G08 또는 YU100-F11로부터 선택된 항-IL-11 항체 클론의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/항체 단편은, YU100-H01, YU100-G08 또는 YU100-F11로부터 선택된 항-IL-11 항체 클론의 VH 및 VL 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.
- [1190] 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/항체 단편은 모노클로날 마우스 항-인간 IL-11 항체 클론 #22626; Catalog No. MAB218 (R&D Systems, MN, USA)의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11에 결합할 수 있는 참조 항체/항체 단편은 모노클로날 마우스 항-인간 IL-11 항체 클론 #22626; Catalog No. MAB218 (R&D Systems, MN, USA)의 VH 및 VL 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.
- [1191] 키메라 항원 수용체(CAR)
- [1192] 본 발명은 또한, 본 발명의 항원-결합 분자 또는 폴리펩티드를 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 제공한다.
- [1193] CAR은, 항원-결합 및 T 세포 활성화 기능 둘 다를 제공하는 재조합 수용체이다. CAR 구조 및 조작은, 예를 들면, 문헌[참조: Dotti et al., Immunol Rev (2014) 257(1), 이는 그 전체가 참조에 의해 본원에 도입된다.]에 검토되어 있다. CAR은, 세포 막 앵커 영역 및 신호전달 영역에 연결된 항원-결합 영역을 포함한다. 임의의 힌지 영역은 항원-결합 영역과 세포 막 앵커 영역 사이의 분리를 제공할 수 있고, 유연한 링커로서 작용할 수 있다.
- [1194] 본 발명의 CAR은, 본 발명의 항원-결합 분자를 포함하거나 이들로 이루어지거나, 본 발명에 따르는 폴리펩티드를 포함하거나 이들로 이루어지는, 항원-결합 영역을 포함한다.
- [1195] 세포 막 앵커 영역은 CAR의 항원-결합 영역과 신호전달 영역 사이에 제공되고, 세포의 공간에 항원-결합 영역을 갖고 세포 내부에 신호전달 영역을 갖는, CAR을 발현하는 세포의 세포 막에 CAR을 고정시키는 것을 제공한다. 일부 실시형태에서, CAR은, CD3- ζ , CD4, CD8 또는 CD28 중의 하나의 막관통 영역 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지거나 이로부터 유래하는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 세포 막 앵커 영역을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 참조 아미노산 서열"로부터 유래"하는 영역은, 참조 서열에 대해 적어도 60%, 예를 들면, 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1196] CAR의 신호전달 영역은 T 세포의 활성화를 가능하게 한다. CAR 신호전달 영역은 CD3- ζ 의 세포내 도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 CAR-발현 T 세포의 포스포릴화 및 활성화를 위한 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 제공한다. Fc γ RI 등의 다른 ITAM-함유 단백질의 서열을 포함하는 신호전달 영역은 또는 CAR에 사용되어 왔다[참조: Haynes et al., 2001 J Immunol 166(1):182-187]. CAR의 신호전달 영역은 또한, 표적 단백질에 결합할 때에 CAR-발현 T 세포의 활성화를 촉진하기 위해, 공-자극 분자의 신호전달 영역으로부터 유래하는 공-자극 서열을 포함할 수 있다. 적합한 공-자극 분자는 CD28, OX40, 4-1BB, ICOS 및 CD27을 포함한다. 일부 경우에, CAR은 상이한 세포내 신호전달 경로의 공-자극을 제공하도록 조작된다. 예를 들면, CD28과 연관된 신호전달은 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 경로를 우선적으로 활성화시키고, 4-1BB-매개 신호전달은 TNF 수용체 연관된 인자(TRAF) 어댑터 단백질을 통해 수행된다. 따라서, CAR의 신호전달 영역은 종종, 하나 이상의 공-자극 분자의 신호전달 영역으로부터 유래하는 공-자극 서열을 함유한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 CAR은, CD28, OX40, 4-1BB, ICOS 및 CD27 중 하나 이상의 세포내 도메인의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지거나 이로부터 유래하는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는 하나 이상의 공-자극 서열을 포함한다.
- [1197] 임의의 힌지 영역은 항원-결합 도메인과 막관통 도메인 사이의 분리를 제공할 수 있고, 유연한 링커로서 작용할 수 있다. 힌지 영역은 IgG1로부터 유래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 CAR은, IgG1의 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지거나 이로부터 유래하는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어

어지는 힌지 영역을 포함한다.

- [1198] 또한, 본 발명에 따르는 CAR을 포함하는 세포가 제공된다. 본 발명에 따르는 CAR은 CAR-발현 면역 세포, 예를 들면, CAR-T 또는 CAR-NK 세포를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 면역 세포로의 CAR의 조작은 시험관내에서 배양 동안 수행할 수 있다.
- [1199] 본 발명의 CAR의 항원-결합 영역은 임의의 적합한 포맷, 예를 들면, scFv, scFab 등으로 제공될 수 있다.
- [1200] 핵산 및 벡터
- [1201] 본 발명은, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자, 폴리펩티드 또는 CAR을 코딩하는 핵산 또는 복수의 핵산을 제공한다.
- [1202] 일부 실시형태에서, 핵산은, 예를 들면, 다른 핵산, 또는 천연-존재 생물학적 재료로부터 정제 또는 단리된다. 일부 실시형태에서, 핵산(들)은 DNA 및/또는 RNA를 포함하거나 이들로 이루어진다.
- [1203] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산을 포함하는 벡터 또는 복수의 벡터를 제공한다.
- [1204] 뉴클레오티드 서열은 벡터, 예를 들면, 발현 벡터에 함유될 수 있다. 본원에 사용된 "벡터"는, 외인성 핵산을 세포에 전달하기 위한 비히클로서 사용된 핵산 분자이다. 벡터는, 세포 내에서 핵산을 발현시키기 위한 벡터일 수 있다. 이러한 벡터는, 발현되는 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 작동적으로 연결된 프로모터 서열을 포함할 수 있다. 벡터는 또한, 종결 코돈 및 발현 인핸서를 포함할 수 있다. 당해 기술분야에 공지된 임의의 적합한 벡터, 프로모터, 인핸서 및 종결 코돈을 사용하여, 본 발명에 따르는 벡터로부터 펩티드 또는 폴리펩티드를 발현시킬 수 있다.
- [1205] 용어 "작동적으로 연결된"은, 선택된 핵산 서열 및 조절 핵산 서열(예를 들면, 프로모터 및/또는 인핸서)이, 핵산 서열의 영향 또는 조절하에 핵산 서열의 발현을 배치하는 방식으로 공유적으로 연결되는 상황을 포함할 수 있다(이에 의해 발현 카세트를 형성한다). 따라서, 조절 서열이 핵산 서열의 전사에 영향을 미칠 수 있는 경우, 조절 서열은 선택된 핵산 서열에 작동적으로 연결된다. 이어서, 수득되는 전사물(들)을 목적하는 펩티드(들)/폴리펩티드(들)로 번역할 수 있다.
- [1206] 적합한 벡터는 플라스미드, 이원 벡터, DNA 벡터, mRNA 벡터, 바이러스 벡터(예를 들면, 감마레트로바이러스 벡터(예를 들면, 뮤린 백혈병 바이러스(MLV)-유래 벡터), 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터 및 헤르페스바이러스 벡터), 트랜스포존-기반 벡터 및 인공 염색체(예를 들면, 효모 인공 염색체)를 포함한다.
- [1207] 일부 실시형태에서, 벡터는 진핵생물 벡터, 예를 들면, 진핵 세포에서 벡터로부터 단백질의 발현에 필요한 요소를 포함하는 벡터일 수 있다. 일부 실시형태에서, 벡터는, 예를 들면, 단백질 발현을 유도하기 위한 사이토메갈로바이러스(CMV) 또는 SV40 프로모터를 포함하는 포유동물 벡터일 수 있다.
- [1208] 본 발명에 따르는 항원-결합 분자의 구성 폴리펩티드는 복수의 핵산의 상이한 핵산에 의해 또는 복수의 벡터의 상이한 벡터에 의해 코딩될 수 있다.
- [1209] 항원-결합 분자 및 폴리펩티드를 포함/발현하는 세포
- [1210] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자, 폴리펩티드 또는 CAR을 포함하거나 발현하는 세포를 제공한다. 또한, 본 발명에 따르는 핵산, 복수의 핵산, 벡터 또는 복수의 벡터를 포함 또는 발현하는 세포가 제공된다.
- [1211] 세포는 진핵 세포, 예를 들면, 포유동물 세포일 수 있다. 포유동물은 영장류(코뿔소, 사이노몰구스, 비인간 영장류 또는 인간) 또는 비-인간 포유동물(예를 들면, 래빗, 기니아 피그, 랫트, 마우스 또는 기타 설치류(설치류의 임의의 동물 포함), 고양이, 개, 돼지, 양, 염소, 소(소, 예를 들면, 젖소, 또는 보스(Bos) 목의 임의의 동물 포함), 말(말(Equidae) 목의 임의의 동물 포함), 당나귀 및 비-인간 영장류)일 수 있다.
- [1212] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 핵산, 복수의 핵산, 벡터 또는 복수의 벡터를 세포에 도입하는 것을 포함하는, 본 발명에 따르는 핵산(들) 또는 벡터(들)을 포함하는 세포를 생산하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 단리된 핵산(들) 또는 벡터(들)을 세포에 도입하는 것은 형질전환, 형질감염, 전기천공 또는 형질도입(예를 들면, 레트로바이러스 형질도입)을 포함한다.
- [1213] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 핵산, 복수의 핵산, 벡터 또는 복수의 벡터를 세포에 도입하는 것을 포함하

는, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자, 폴리펩티드 또는 CAR을 발현/포함하는 세포를 생산하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 세포에 의한 핵산(들) 또는 벡터(들)의 발현에 적합한 조건하에 세포를 배양하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 시험관내에서 수행된다.

- [1214] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 방법에 의해 수득되거나 수득될 수 있는 세포를 제공한다.
- [1215] 항원-결합 분자 및 폴리펩티드의 생산
- [1216] 본 발명에 따르는 항원-결합 분자 및 폴리펩티드는 당업자에게 공지된 폴리펩티드의 생산 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [1217] 폴리펩티드는 화학적 합성, 예를 들면, 액체 또는 고체 상 합성에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 펩티드/폴리펩티드는, 예를 들면, 문헌[참조: Chandrudu et al., *Molecules* (2013), 18: 4373-4388, 이는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재된 방법을 사용하여 합성할 수 있다.
- [1218] 또는, 항원-결합 분자 및 폴리펩티드는 재조합 발현에 의해 생산할 수 있다. 폴리펩티드의 재조합 생산에 적합한 분자 생물학 기술은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 문헌[참조: Green and Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (4th Edition), Cold Spring Harbor Press, 2012, and in *Nat Methods*. (2008); 5(2): 135-146, 이들 둘 다는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재되어 있다. 또한, 항원-결합 분자의 재조합 생산을 위한 방법은 문헌[참조: Frenzel et al., *Front Immunol.* (2013); 4: 217 and Kunert and Reinhart, *Appl Microbiol Biotechnol.* (2016) 100: 3451-3461, 이들 둘 다는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재되어 있다.
- [1219] 일부 경우에, 본 발명의 항원-결합 분자는 하나 이상의 폴리펩티드 쇄로 구성된다. 이러한 경우, 항원-결합 분자의 생산은 하나 이상의 폴리펩티드의 전사 및 번역, 및 이어서 항원-결합 분자를 형성하기 위한 폴리펩티드 쇄의 회합을 포함할 수 있다.
- [1220] 본 발명에 따르는 재조합 생산을 위해, 폴리펩티드의 발현에 적합한 임의의 세포를 사용할 수 있다. 세포는 원핵생물 또는 진핵생물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 고세균 또는 박테리아 세포 등의 원핵 세포이다. 일부 실시형태에서, 박테리아는 장내세균과의 세균, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 등의 그람-음성 박테리아일 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포 또는 포유동물 세포, 예를 들면, CHO, HEK(예를 들면, HEK293), HeLa 또는 COS 세포 등의 진핵 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는, 폴리펩티드를 일시적 또는 안정적으로 발현하는 CHO 세포이다.
- [1221] 일부 경우에, 일부 원핵 세포는 진핵 세포와 동일한 폴딩 또는 번역후 변형을 가능하게 하지 않기 때문에, 세포는 원핵 세포가 아니다. 또한, 진핵생물에서는 매우 높은 발현 수준이 가능하고, 적절한 태그를 사용하여 진핵 생물로부터 단백질을 보다 용이하게 정제할 수 있다. 배지로 단백질의 분비를 증가시키는 특정 플라스미드를 또한 이용할 수 있다.
- [1222] 일부 실시형태에서, 폴리펩티드는, 예를 들면, 문헌[참조: Zemella et al. *Chembiochem* (2015) 16(17): 2420-2431, 이는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재된 시스템을 사용하여 세포-비함유-단백질 합성(CFPS)에 의해 제조할 수 있다.
- [1223] 생산은, 목적의 폴리펩티드(들)를 발현하도록 변형된 진핵 세포의 배양 또는 발효를 포함할 수 있다. 배양 또는 발효는 영양소, 공기/산소 및/또는 성장 인자의 적절한 공급이 제공된 생물반응기에서 수행할 수 있다. 분비된 단백질은 세포로부터 배지/발효 브로쓰를 분배하고, 단백질 내용물을 추출하고, 개개 단백질을 분리하여 분비된 폴리펩티드(들)을 단리함으로써 수집할 수 있다. 배양, 발효 및 분리 기술은 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: Green and Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (4th Edition; 상기 본원에 참조로서 도입됨)]에 기재되어 있다.
- [1224] 생물반응기는 세포가 배양될 수 있는 하나 이상의 용기를 포함한다. 생물반응기에서의 배양은, 반응기로 반응물의 연속 유동 및 반응기로부터 배양된 세포의 연속 유동과 함께 연속적으로 발생할 수 있다. 또는, 배양은 배치로 발생할 수 있다. 생물반응기는, 배양 중의 세포에 최적 조건이 제공되도록, pH, 산소, 유속, 용기 내의 교반 등의 환경 조건을 모니터링하고 조절한다.
- [1225] 항원-결합 분자/폴리펩티드를 발현하는 세포를 배양한 후, 목적의 폴리펩티드(들)를 단리할 수 있다. 당해 기술분야에 공지된 세포로부터 단백질을 분리하는 임의의 적합한 방법을 사용할 수 있다. 폴리펩티드를 단리하기 위해, 영양 배지로부터 세포를 분리할 필요가 있을 수 있다. 폴리펩티드가 세포로부터 분비되는 경우, 세포는,

목적의 분리된 폴리펩티드(들)를 함유하는 배양 배지로부터 원심분리에 의해 분리할 수 있다. 목적의 폴리펩티드(들)가 세포 내에 수집되는 경우, 단백질 분리는 세포 배양 배지로부터 세포를 분리하기 위한 원심분리, 용해 완충액에 의한 세포 펠렛의 처리 및, 예를 들면, 초음파처리, 신속 동결-해동 또는 삼투압 용해에 의한 세포 파괴를 포함할 수 있다.

[1226] 이어서, 다른 단백질 및 비-단백질 성분을 함유할 수 있는 상청액 또는 배양 배지로부터 목적의 폴리펩티드(들)를 단리하는 것이 바람직할 수 있다. 상청액 또는 배양 배지로부터 단백질 성분을 분리하는 일반적인 접근 방식은 침전에 의한 것이다. 상이한 용해도의 단백질은, 황산암모늄 등의 상이한 농도의 침전제에서 침전된다. 예를 들면, 저농도의 침전제에서는, 수용성 단백질이 추출된다. 따라서, 상이한 농도의 침전제를 첨가함으로써, 상이한 용해도의 단백질을 구별할 수 있다. 이어서, 투석을 사용하여, 분리된 단백질로부터 황산암모늄을 제거할 수 있다.

[1227] 상이한 단백질을 구별하는 다른 방법, 예를 들면, 이온 교환 크로마토그래피 및 크기 크로마토그래피는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이들은 침전 대신에 사용될 수 있거나, 침전 후에 수행할 수 있다.

[1228] 목적의 폴리펩티드(들)가 배양물로부터 단리되는 경우, 폴리펩티드(들)를 농축하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 한외여과 또는 동결건조 등의 단백질을 농축하는 다수의 방법이 당해 기술분야에 공지되어 있다.

[1229] 조성물

[1230] 본 발명은 또한 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터 및 세포를 포함하는 조성물을 제공한다.

[1231] 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터 및 세포는 임상 사용을 위한 약제학적 조성물 또는 의약으로서 제형화될 수 있고, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함할 수 있다. 조성물은, 주사 또는 주입을 포함할 수 있는 국소, 비경구, 전신, 강내, 정맥내, 동맥내, 근육내, 척추강내, 안내, 결막내, 종양내, 피하, 피내, 척수강내, 경구 또는 경피 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다.

[1232] 적합한 제형은, 멸균 또는 등장성 배지 중의 항원-결합 분자를 포함할 수 있다. 의약 및 약제학적 조성물은, 겔을 포함하는 유체 형태로 제형화될 수 있다. 유체 제형은, 인체 또는 동물 신체의 선택된 영역에 주사 또는 주입(예를 들면, 카테터를 통해)에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[1233] 일부 실시형태에서, 조성물은, 예를 들면, 혈관 또는 종양으로의 주사 또는 주입을 위해 제형화된다.

[1234] 본원에 기재된 발명에 따르면, 약제학적으로 유용한 조성물의 제조를 위한 방법이 또한 제공되고, 이러한 제조 방법은, 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수) 또는 세포를 생성하는 단계; 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수) 또는 세포를 단리하는 단계; 및/또는 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수) 또는 세포를 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합하는 단계로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다.

[1235] 예를 들면, 본원에 기재된 발명의 추가의 태양은 질환/병태(예를 들면, 암)의 치료에 사용하기 위한 의약 또는 약제학적 조성물을 제형화 또는 생산하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수) 또는 세포를 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합함으로써 약제학적 조성물 또는 의약을 제형화하는 것을 포함한다.

[1236] 치료 및 예방 적용

[1237] 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터, 세포 또는 조성물은 치료 및 예방 방법에서 사용된다.

[1238] 본 발명은, 의학적 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물을 제공한다. 또한, 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 의약의 제조에서 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물의 용도가 제공된다. 또한, 치료학적 또는 예방학적 유효량의 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[1239] 이 방법은, 질환/병태의 발증 또는 진행을 감소시키거나, 질환/병태의 증상의 완화 또는 질환/병태의 병리의 감

소에 효과적일 수 있다. 이 방법은 질환/병태의 진행을 예방하고, 예를 들면, 질환/병태의 악화를 예방하거나 이의 진행 속도를 지연시키는데 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 질환/병태의 개선, 예를 들면, 질환/병태의 증상의 감소 또는 질환/병태의 중증도/활성의 일부 다른 상관의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 후기 단계(예를 들면, 만성 단계 또는 전이)의 질환/병태의 발달을 예방할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 질환/병태를 역전 또는 퇴행시키는데 효과적일 수 있고, 예를 들면, 질환/병태의 병리는 후기 발달 단계로부터 초기 발달 단계까지 역전될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 질환/병태의 증상 또는 질환/병태의 중증도/활성의 일부 다른 상관을 역전 또는 퇴행시키는데 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 방법은, 질환/병태를 갖지 않는 대상체에서 관찰된 상태와 유사한 상태로 질환/병태를 역전/퇴행시키는데 효과적일 수 있다.

- [1240] 본 발명의 제품은, IL-11 매개 신호전달의 수준의 감소(즉, 억제 또는 길항작용), 또는 IL-11을 발현하는 세포의 수 및/또는 활성의 감소로부터 치료적 또는 예방적 이익을 유도하는, 임의의 질환/병태의 치료/예방에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [1241] 예를 들면, 질환/병태는, IL-11 매개 신호전달이 병리학적으로 관련되어 있는 질환/병태, 예를 들면, IL-11 매개 신호전달의 수준 증가가 질환/병태의 발증, 발달 또는 진행 및/또는 질환/병태의 하나 이상의 증상의 중증도와 양으로 연관되어 있거나, IL-11 매개 신호전달의 수준 증가가 질환/병태의 발증, 발달 또는 진행의 위험 인자인 질환/병태일 수 있다.
- [1242] 예를 들면, 질환/병태는, IL-11을 발현하는 세포가 병리학적으로 관련되어 있는 질환/병태, 예를 들면, IL-11을 발현하는 세포의 수/비율의 증가가 질환/병태의 발증, 발달 또는 진행 및/또는 질환/병태의 하나 이상의 증상의 중증도와 양으로 연관되어 있거나, IL-11을 발현하는 세포의 수/비율의 증가가 질환/병태의 발증, 발달 또는 진행의 위험 인자인 질환/병태일 수 있다.
- [1243] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 치료/예방되는 질환/병태는, 질환/병태의 부재하에 IL-11 매개 신호전달/이의 상관의 수준과 비교하여 IL-11 매개 신호전달 또는 이의 상관의 수준의 증가(예를 들면, 질환/병태의 증상이 나타나는 기관/조직에서)를 특징으로 하는 질환/병태이다.
- [1244] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 치료/예방되는 질환/병태는, 예를 들면, 질환/병태의 부재하에 IL-11을 발현하는 세포의 수/비율/활성과 비교하여, IL-11을 발현하는 세포의 수/비율/활성의 증가를 특징으로 하는 질환/병태이다.
- [1245] 일부 실시형태에서, 대상체는, 말초에서, 또는 질환/병태에 의해 영향을 받는 기관/조직(예를 들면, 질환/병태의 증상이 나타나는 기관/조직)에서, IL-11 매개 신호전달 또는 이의 상관의 수준 증가 및/또는 IL-11을 발현하는 세포의 수/비율/활성의 증가의 검출에 기초하여 본원에 기재된 바와 같은 치료/예방을 위해 선택할 수 있다. 질환/병태는 임의의 조직 또는 기관 또는 기관 시스템에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환/병태는 몇몇 조직/기관/기관 시스템에 영향을 미칠 수 있다.
- [1246] 일부 실시형태에서, 대상체는, 건강한 대상체에서 IL-11 매개 신호전달/이의 상관의 수준 또는 IL-11을 발현하는 세포의 수/비율/활성과 비교하여, 예를 들면, 말초에서 또는 기관/조직에서, 대상체가 IL-11 매개 신호전달 또는 이의 상관의 수준 증가 및/또는 IL-11을 발현하는 세포의 수/비율/활성의 증가를 갖는다는 결정에 기초하여 본 발명에 따르는 치료/예방을 위해 선택할 수 있다.
- [1247] 본 발명의 항원-결합 분자는 바람직하게는 IL-11 및 IL-11-함유 분자/복합체(예를 들면, IL-11:IL-11R α 복합체)에 결합할 수 있고 이의 생물학적 활성을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항원-결합 분자는, IL-11이 질환/장애의 병리에 관련되어 있는 질환 및 장애의 치료 또는 예방에 사용된다. 즉, 본 발명의 항원-결합 분자는, IL-11 매개 신호전달과 연관된 질환 및 장애의 치료 또는 예방에 사용된다.
- [1248] 일부 실시형태에서, 질환/장애는, 예를 들면, 대조군(즉, 비-질환) 상태와 비교하여, IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130 유전자 또는 단백질 발현의 증가와 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환/장애는, 대조군 상태와 비교하여, IL-11-매개 신호전달의 수준 증가와 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환/장애는, 대조군 상태와 비교하여, ERK 및/또는 STAT3 경로를 통한 신호전달 수준의 증가와 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130의 발현/활성 증가 및/또는 IL-11-매개 신호전달의 수준 증가는 질환/장애의 이펙터 세포에서 관찰될 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130의 발현/활성 증가 및/또는 IL-11-매개 신호전달의 수준 증가는 이펙터 세포 이외의 세포에서 관찰될 수 있다.
- [1249] ERK를 통한 신호전달은, 예를 들면, 문헌[참조: Assay Guidance Manual: Phospho-ERK Assays, Kim E.

Garbison, Beverly A. Heinz, Mary E. Lajiness, Jeffrey R. Weidner, and G. Sitta Sittampalam, Eli Lilly & Company, Sittampalam GS, Coussens NP, Nelson H, et al., editors Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004]에 기재된 검정 등의 ERK 포스포틸화를 위한 검정을 사용하여 측정할 수 있다. STAT3을 통한 신호전달은, 예를 들면, 포스포-STAT3(Tyr705) 세포 검정 키트(Cisbio Assays) 등의 STAT3의 포스포틸화를 위한 검정을 사용하여 측정할 수 있다.

- [1250] 일부 실시형태에서, 치료는, IL-11 매개 신호전달의 감소가 치료적인 질환/장애의 것이다. 일부 실시형태에서, 치료는 과도한 ERK 및/또는 STAT3 신호전달과 연관된 병태/장애의 것이다. 일부 실시형태에서, 치료는, 섬유아세포의 과도한 증식 또는 과활성화와 연관되거나 과도한 근섬유아세포와 연관된 질환/장애의 것이다.
- [1251] 일부 실시형태에서, 치료는, 근섬유아세포 또는 αSMA-양성 섬유아세포의 수 또는 비율을 감소시킴으로써 질환/장애를 예방 또는 치료하는 것을 목적으로 할 수 있다.
- [1252] 일부 실시형태에서, 질환/장애는 섬유증, 섬유증 상태, 또는 섬유증을 특징으로 하는 질환/장애일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "섬유증"은, 세포의 매트릭스 성분, 예를 들면, 콜라겐의 과도한 침착의 결과로서 과도한 섬유성 결합 조직의 형성을 지칭한다. 섬유성 결합 조직은, 콜라겐 함량이 높은 세포의 매트릭스(ECM)를 갖는 것을 특징으로 한다. 콜라겐은, 불규칙적으로 배열 또는 정렬될 수 있다. 섬유성 결합 조직의 ECM은 또한 글리코사미노글리칸을 포함할 수 있다.
- [1253] 본원에 사용된 바와 같이, "과도한 섬유성 결합 조직"은, 섬유증의 부재, 예를 들면, 정상의 비-병리학적인 조건하에 그 장소에 존재하는 결합 조직의 양보다 큰, 소정 장소(예를 들면, 소정 조직 또는 기관, 또는 소정 조직 또는 기관의 일부)에서 결합 조직의 양을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "세포의 매트릭스 성분의 과도한 침착"은, 섬유증의 부재, 예를 들면, 정상의 비-병리학적인 조건하의 침착 수준보다 큰, 하나 이상의 세포의 매트릭스 성분의 침착 수준을 지칭한다.
- [1254] 섬유증의 세포 및 분자 메커니즘은 문헌[참조: Wynn, J. Pathol. (2008) 214(2): 199-210, and Wynn and Ramalingam, Nature Medicine (2012) 18:1028-1040, 이는 참조에 의해 그 전체가 본원에 도입된다.]에 기재되어 있다. 섬유증의 주요 세포 이펙터는 콜라겐-풍부 세포의 매트릭스를 생성하는 근섬유아세포이다.
- [1255] 조직 손상에 반응하여, 손상된 세포 및 백혈구는 TGFβ, IL-13 및 PDGF 등의 섬유화촉진 인자를 생성하고, 이는 섬유아세포를 αSMA-발현 근섬유아세포로 활성화하고, 손상 부위로 근섬유아세포를 동원한다. 근섬유아세포는 대량의 세포의 매트릭스를 생성하고, 창상의 수축 및 폐쇄를 보조하는 중요한 매개인자이다. 그러나, 지속 감염의 조건하에 및 만성 염증 동안, 근섬유아세포의 과활성화 및 동원, 따라서 세포의 매트릭스 성분이 과잉-생성되어, 과도한 섬유성 결합 조직의 형성을 야기할 수 있다.
- [1256] 일부 실시형태에서, 섬유증은, TGFβ1 등의 섬유화촉진 인자의 생성을 유도하는 병리학적인 상태, 예를 들면, 병태, 감염증 또는 질환 상태에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 물리적 손상/자극, 화학적 손상/자극 또는 환경적 손상/자극에 의해 유발될 수 있다. 의외성 원인 등, 수술 중에 물리적 손상/자극이 발생할 수 있다. 화학적 손상/자극은, 예를 들면, 블레오마이신, 사이클로포스파미드, 아미오다론, 프로카인아미드, 페니실아민, 금 및 니트로푸란토인 등의 약물의 만성 투여 후, 약물 유도된 섬유증을 포함할 수 있다[참조: Daba et al., Saudi Med J 2004 Jun; 25(6): 700-6]. 환경적 손상/자극은 석면 섬유 또는 실리카에 대한 노출을 포함할 수 있다.
- [1257] 섬유증은 신체의 다수의 조직에서 발생할 수 있다. 예를 들면, 섬유증은 폐, 간(예를 들면, 간경변), 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 척장, 비장, 장(예를 들면, 대장 또는 소장), 뇌 및 골수에서 발생할 수 있다. 섬유증은 또한 한번에 복수의 기관에서 발생할 수 있다.
- [1258] 본원의 실시형태에서, 섬유증은, 위장계 기관, 예를 들면, 간, 소장, 대장 또는 척장의 기관을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 호흡계 기관, 예를 들면, 폐를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 섬유증은 심혈관계의 기관, 예를 들면, 심장 또는 혈관의 기관을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 피부부를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 신경계 기관, 예를 들면, 뇌의 기관을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 비뇨기계의 기관, 예를 들면, 신장을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 근골격계 기관, 예를 들면, 근육 조직을 포함할 수 있다.
- [1259] 일부 바람직한 실시형태에서, 섬유증은 심장 또는 심근 섬유증, 간 섬유증 또는 신장 섬유증이다. 일부 실시형태에서, 심장 또는 심근 섬유증은 심장의 근조직 또는 전기적 특성의 기능 부전, 또는 심장의 벽 또는 판막의 비후와 연관된다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 심장의 심방 및/또는 심실의 것이다. 심방 또는 심실 섬유증

의 치료 또는 예방은 심방 세동, 심실 세동 또는 심근 경색의 발증의 위험 또는 발증을 감소시키는 데 도움을 줄 수 있다.

[1260] 일부 바람직한 실시형태에서, 간 섬유증은 만성 간 질환 또는 간 경변과 연관된다. 일부 바람직한 실시형태에서, 신장 섬유증은 만성 신장 질환과 연관된다.

[1261] 본 발명에 따르는 섬유증을 특징으로 하는 질환/장애는 호흡기 상태, 예컨대, 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 특발성 폐 섬유증(IPF)(idiopathic pulmonary fibrosis), 진행성 대규모 섬유증(progressive massive fibrosis), 경피증(scleroderma), 폐색성 기관지염(obliterative bronchiolitis), 헤르만스키-푸들락 증후군(Hermansky-Pudlak syndrome), 석면증(asbestosis), 규폐증(silicosis), 만성 폐 고혈압(chronic pulmonary hypertension), AIDS 연관 폐 고혈압(AIDS associated pulmonary hypertension), 유육종증(sarcoidosis), 폐 질환의 종양 스트로마(tumor stroma in lung disease) 및 천식(asthma); 만성 간질환(chronic liver disease), 원발성 담즙성 간경변(PBC)(primary biliary cirrhosis), 주혈흡충성 간 질환(schistosomal liver disease), 간 경변증(liver cirrhosis), 지방간염(steatohepatitis), 비-알콜성 지방간염(NASH)(non-alcoholic steatohepatitis), 초기 NASH, 후기 NASH, 알콜성 지방간염(alcoholic steatohepatitis), 지방증(steatosis); 췌장 질환, 예컨대, 만성 췌장염(chronic pancreatitis) 및 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis); 심혈관 질환(cardiovascular conditions), 예컨대, 비대성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy), 확장성 심근병증(DCM)(dilated cardiomyopathy), 심방 섬유증(fibrosis of the atrium), 심방 세동(atrial fibrillation), 심실 섬유증(fibrosis of the ventricle), 심실 세동(ventricular fibrillation), 심근 섬유증(myocardial fibrosis), 브루가다 증후군(Brugada syndrome), 심근염(myocarditis), 심근내막 섬유증(endomyocardial fibrosis), 심근 경색증(myocardial infarction), 섬유성 혈관 질환(fibrotic vascular disease), 고혈압성 심장 질환(hypertensive heart disease), 부정맥성 우심실 심근병증(ARVC)(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy), 세뇨관 간질(tubulointerstitial) 및 사구체 섬유증(glomerular fibrosis), 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis), 정맥류(varicose veins), 뇌경색(cerebral infarcts); 신경학적 상태(neurological conditions), 예컨대, 신경교증(gliosis) 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease); 근이영양증(muscular dystrophy), 예컨대, 듀헨 근이영양증(DMD)(Duchenne muscular dystrophy) 또는 벡커 근이영양증(BMD)(Becker's muscular dystrophy); 위장 질환(gastrointestinal conditions), 예컨대, 크론병(Chron's disease), 현미경적 대장염(microscopic colitis) 및 원발성 경화성 담관염(PSC)(primary sclerosing cholangitis); 피부 상태(skin conditions), 예컨대, 강피증(scleroderma), 신성 전신성 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis) 및 피부 켈로이드(cutis keloid); 관절섬유증(arthrofibrosis); 듀푸이트렌 구축(Dupuytren's contracture); 종격동 섬유증(mediastinal fibrosis); 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis); 골수섬유증(myelofibrosis); 페이로니병(Peyronie's disease); 접착성 캡슐염(adhesive capsulitis); 신장 질환(예를 들면, 신장 섬유증(renal fibrosis), 신 증후군(nephritic syndrome); 알포트 증후군(Alport's syndrome), HIV 연관 신장병증(HIV associated nephropathy), 다낭성 신장 질환(polycystic kidney disease), 파브리병(Fabry's disease), 당뇨병성 신장병증(diabetic nephropathy), 만성 사구체신염(chronic glomerulonephritis), 전신성 루푸스와 연관된 신장염(nephritis), 신장 간질성 섬유증(IF)(kidney interstitial fibrosis)); 신장 손상(kidney injury), 예를 들면, 급성 신장 장애/신 부전; 신독성(nephrotoxicity); 진행성 전신성 경화증(PSS)(progressive systemic sclerosis); 만성 이식편 대 숙주 질환(chronic graft versus host disease); 안 및 연관 질환, 예컨대, 그레이브 안병증(Grave's ophthalmopathy), 망막외 섬유증(epi망막 섬유증)(예를 들면, 당뇨병성 망막병증(DR)(diabetic retinopathy)), 녹내장(glaucoma), 망막하 섬유증(sub망막 섬유증)(예를 들면, 황반 변성 관련(예를 들면, 습성 또는 건성 연령 관련 황반 변성(AMD)(wet or dry age-related macular degeneration))), 황반 부종(macular edema), 드루센 형성(drusen formation), 맥락막 혈관신생(CNV)(choroidal neovascularization), 수술후 섬유증(post-surgical fibrosis)(예를 들면, 백내장 수술 후의 후낭(posterior capsule following cataract surgery), 또는 녹내장에 대한 섬유주절제술 후의 수포(bleb following trabeculectomy for glaucoma)), 결막 섬유증(conjunctival fibrosis), 결막하 섬유증(subconjunctival fibrosis); 관절염(arthritis); 섬유성 전종양성(fibrotic pre-neoplastic) 및 섬유성 종양성 질환; 및 화학적 또는 환경적 상해(예를 들면, 암 화학요법, 살충제, 방사선/암 방사선요법)에 의해 유발된 섬유증을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[1262] 초기 NASH는 본원에서 지방간 질환, 예를 들면, NAFLD의 지방증 단계를 지칭하고, 이는 간에 염증이 발생한 NASH 상태로 연결될 수 있다. 후기 NASH는 본원에서, 섬유증을 포함할 수 있는 지속성 간 염증의 상태를 지칭한다.

- [1263] 상기 수록된 질환/병태의 다수는 상호 연관되어 있다. 예를 들면, 심실의 섬유증은 심근 경색 후에 발생할 수 있고, DCM, HCM 및 심근염과 연관되어 있다.
- [1264] 특정 실시형태에서, 질환/병태는, 폐 섬유증, 심방 세동, 심실 세동, 비대성 심근증(HCM), 확장성 심근증(DCM), 비알콜성 지방 간염(NASH), 간경변, 만성 신장 질환, 강피증, 전신성 경화증, 켈로이드, 낭포성 섬유증, 크론병, 수술 후 섬유증 또는, 예를 들면, 습성 노화-관련 황반 변성(AMD)과 연관된 망막 섬유증 중의 하나일 수 있다.
- [1265] 일부 실시형태에서, 이 방법은, 섬유증을 역전 또는 퇴행시키는데 효과적일 수 있다. 섬유증은 확립된 섬유증 또는 중증 섬유증일 수 있고, 본원에 기재된 질환/병태의 어느 것과 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 방법은, 본원에 제공된 질환/장애의 어느 하나를 역전 또는 퇴행시키는데 효과적일 수 있다.
- [1266] 섬유증은, 직접 또는 간접적으로, 질환/장애의 발증으로 이어질 수 있고/있거나 발증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 간세포 암(HCC)의 80% 이상이 섬유성 또는 간경변에서 발생하고[참조: Affo et al. 2016, Annu Rev Pathol.], 이는 간의 전암 환경(PME)에서 간 섬유증의 중요한 역할을 시사한다.
- [1267] 따라서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 섬유증이 연관되고/되거나, 섬유증이 위험 인자인 질환/장애의 치료 및 예방 방법에 사용된다. 일부 실시형태에서, 섬유증과 연관되거나 섬유증이 위험 인자인 질환/장애는 암, 예를 들면, 간암(예를 들면, 간세포 암종)이다.
- [1268] IL-11은 또한, 다른 질환/장애의 병리와 관련되어 있고, 따라서 본 발명의 항체 및 단편은 이들 질환/장애의 증상을 치료, 예방, 완화 및/또는 역전 또는 퇴행시키는 방법에서 사용된다.
- [1269] 일부 실시형태에서, 섬유증은, 예를 들면, 눈에서의 혈관신생과 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법, 이러한 치료/예방을 위해 대상체의 적합성을 결정하는 방법 및 본원에 기재된 섬유증을 진단/예측하는 방법은 또한 혈관신생을 치료/예방/진단/예측하기 위해 적용가능하고, 그 반대도 마찬가지다. 눈의 섬유증은 맥락막 혈관신생(CNV)과 연관될 수 있다.
- [1270] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 대사성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용하기 위해 제공된다. 즉, 본 발명은, 예를 들면, 세포, 조직/기관/기관계/대상체에서 IL-11 매개 신호전달의 억제를 통해 대사성 질환의 치료/예방을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, "대사성 질환"은, 비정상 대사에 의해 유발되거나 비정상 대사를 특징으로 하는 임의의 질환 또는 병태를 지칭한다. 이러한 맥락에서 "대사"는 에너지 공급원, 예를 들면, 영양을 제공하기 위해 소비되는 물질을 에너지로 및/또는 저장용으로 신체적 전환/처리하는 것을 지칭한다. "정상 대사"는, 예를 들면, 대사성 질환을 갖지 않는 또는 대사성 질환의 증상/상관을 갖지 않는, 질환을 갖지 않는 건강한 대상체의 대사일 수 있다.
- [1271] 대사성 질환을 갖는 대상체는 비정상 대사를 나타낼 수 있다. 대사성 질환을 갖는 대상체는 비정상 대사의 증상/상관을 가질 수 있다. 대사성 질환을 갖는 대상체는 대사성 질환을 갖는 것으로 진단될 수 있다. 대상체는, 대사성 질환의 진단을 위한 진단 기준을 충족할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명은, 대사성 질환이 예후 불량을 제공하는 대상체에서 질환/병태의 치료/예방을 제공한다.
- [1272] 일부 실시형태에서, 대사성 질환은 간장, 췌장, 심혈관계, 소화기계, 배설계, 호흡기계, 신장계, 생식계, 순환기계, 근육계, 내분비계, 외분비계, 림프계, 면역계, 신경계 및/또는 골격계 중의 하나 이상에 영향을 미친다.
- [1273] 일부 실시형태에서, 대사성 질환은 비만, 2형 당뇨병(T2D), 1형 당뇨병(T1D), 전당뇨병, 과체중, 대사 증후군, 임신-연관 고혈당(즉, 임신성 당뇨병), 담즙정체성 간 질환, 고혈당, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고콜레스테롤 혈증, 소모, 악액질, 화학요법-연관 체중 감소, 췌장 기능부전, 췌장염, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 지방증, 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD)(non-alcoholic fatty liver disease), 비-알콜성 지방간(NAFL)(non-alcoholic fatty liver), 비-알콜성 지방간염(NASH), 지방이영양증, 지방비대, 지방위축증, 인슐린 결핍, 인슐린 저항성 및 고혈당이거나, 이를 포함(예를 들면, 특징으로 함)한다. 일부 실시형태에서, 대사성 질환은 비만이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대사성 질환은 담즙 정체, 즉 간에서 십이지장으로의 담즙 유동의 감소이거나, 이를 포함한다. 질환은, 예를 들면, 원발성 담즙성 담관염(PBC) 및 원발성 경화성 담관염(PSC)을 포함하여, 담즙정체성 간 질환일 수 있다[참조: Jansen et al., Hepatology (2017) 65(2):722-738 and Pollock and Minuk, J Gastroenterol Hepatol (2017) 32(7):1303-1309, 이들 모두는 그 전체가 참조에 의해 본원에 도입된다.].

- [1274] 본 발명의 태양은, 대사에서 역할을 하는 세포/조직(들)/기관(들)/기관계의 비정상 및/또는 불충분한 기능의 치료 및/또는 예방과 관련된다. 특히, 체장/체장 조직/체장의 세포의 비정상 기능 및/또는 불충분한 기능의 치료 및/또는 예방은, 간/간장 조직/간의 세포의 비정상 기능 및/또는 불충분한 기능의 치료 및/또는 예방과 마찬가지로, 본원에서 고려된다.
- [1275] 일부 실시형태에서, 대사성 질환은 소모이거나 이를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "소모"는, 진행성 및/또는 퇴행성일 수 있는, 비자발적 체중 감소를 지칭한다. 소모는 체지방의 손실과 관계 없이 근육 손실로서 정의될 수 있고, 통상형저한, 일반적으로 비자발적, 체질량 손실(골격근 포함)을 수반하고, 지방 조직의 손실을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 예에서, 지방 조직 소모는, 지방 이영양증 질환에서 볼 수 있는 바와 같이, 단독으로 발생할 수 있다. 소모는, 음식물 섭취의 감소 및 비정상 대사의 가변적 조합에 의해 유발되는 부정적 단백질 및 에너지 균형을 특징으로 할 수 있다[참조: Fearon et al. Lancet Oncol. (2011) 12(5):489-95]. 소모는, 진행성 기능 장애, 생활의 질 저하, 이환율 및 사망 위험 증가를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 소모는 무력증(비정상 신체적 쇠약 또는 에너지 결여) 및/또는 빈혈(혈중 적혈구 또는 헤모글로빈의 결핍)을 유도할 수 있다. 일부 경우에, 소모는, 종래의 영양 지원, 또는 현재까지 시행된 치료적 개입에 의해 완전히 역전시킬 수 없다. 사망은 통상, 체중 감소가 환자의 역사적 안정 체중의 30%에 도달하면 발생한다[참조: Tisdale, Nature Reviews Cancer, 2, 862-871 (2002)].
- [1276] 소모를 특징으로 하는 질환/병태는 악액질(cachexia)(비-연령-관련 근육량 손실), 근육감소증(sarcopenia)(근육량 손실: 예를 들면, 연령-관련, 폐기, 우주 여행 또는 탈신경), 식욕부진 장애(단백질-에너지 영양실조), 근육 이영양증, 지방이영양증(예를 들면, 지방 조직의 비정상 또는 퇴행성 상태), 지방 위축(안면 및 기타 조직의 연령 관련 피하 지방 손실) 및 근감소증(만성 질환에서 근육 소모; 문헌[참조: Fearon et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011; 2:1-3]에서 제안됨)을 포함한다. 본원에서, 소모를 특징으로 하는 질환/병태는 또한 "소모성 질환"으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따르는 소모성 질환은 악액질, 전-악액질, 난치성 악액질, 근육감소증, 식욕부진, 지방 이영양증, 지방 위축증 및/또는 근감소증이다. 본원에 기재된 다양한 태양에 따르는 일부 실시형태에서, 소모성 질환은 악액질, 전-악액질 및/또는 난치성 악액질이다.
- [1277] 만성 질환에 기인하는 소모성 질환은, "경도 근육 소모성 질환"(허약의 존재 또는 부재), "중등도 근육 소모성 질환"(허약의 존재 또는 부재; 종종 "전-악액질"로서 공지됨), 또는 "중증 근육 소모성 질환"(종종 "악액질"로서 불리우고, 종종 허약이 존재함)을 포함할 수 있다. 악액질은, 역사적으로 안정한 체중으로부터 >5%의 비자발적 체중 감소, 어느 정도의 체중 손실 >2%과 함께 <20kg/m²(65세 미만의 사람) 또는 <22kg/m²(65세 이상의 사람)의 체질량 지수(BMI), 또는 어느 정도의 체중 손실 >2%과 함께 근육감소증과 일치하는 골격근 지수로서 정의될 수 있다. 대상체는 또한 <10%의 체지방 및/또는 <35g/l의 낮은 혈중 알부민 수준을 나타낼 수 있다. 이들 기준은, 소모성 질환을 발증하는 "위험이 있는" 모집단을 특징화하는데 도움을 줄 수 있다[참조: Fearon et al. Lancet Oncol. 2011; 12(5):489-95].
- [1278] 악액질의 3단계 분류가 제안되어 있고, 진행중의 체중 감소의 정도와 조합하여, 에너지 저장 및 신체 단백질(BMI)의 고갈의 정도에 따라 중증도가 분류된다.
- [1279] 1. 전-악액질 - 환자의 체중 감소가 <5%이지만, 심각한 합병증을 아직 발증하지 않은 경우.
- [1280] 2. 악액질 - 증후군이 상기 언급된 파라미터를 초과하는 체중 감소와 함께 진행하고 있지만, 여전히 치료될 가능성이 있는 경우.
- [1281] 3. 난치성 악액질 - 질환이 치료에 반응하지 않는 시점, 또는 치료 효과가 부담 및 위험을 상회하는 경우[참조: Fearon et al, supra]. 종종, 난치성 단계는, 하기 설명하는 기저 질환의 전체적 단계 및 환자의 병태에 의해 결정된다.
- [1282] 대사성 질환은 급성 또는 만성 질환 환경에 존재할 수 있다. 본 발명의 태양은, 대사성 질환과 연관되는 질환/병태의 치료/예방을 제공한다. 대사성 질환과 연관된 질환/병태는 대사성 질환의 발증과 적극적으로 연관되는 질환/병태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대사성 질환과 연관되는 질환/병태는, 대사성 질환을 유발할 수 있는/유발하는/유발한(즉, 이를 유도할 수 있는, 유도하거나, 유도한) 것이다.
- [1283] 대사성 질환과 연관된 질환/병태는 또한, 대사성 질환에 의해 유발되고/되거나 악화되는(악화하는, 진행하는 및 복잡해지는) 질환/병태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대사성 질환과 연관된 질환/병태는 대사성 질환의 발증과 적극적으로 연관될 수 있고, 또한 대사성 질환에 의해 악화될 수 있다. "연관된" 질환/병태는 대사성 질환-관련 병리를 포함하는 것일 수 있다.

- [1284] 본 발명의 실시형태에서, 대사성 질환, 또는 대사성 질환과 연관된 질환/병태는 임의의 기관/조직, 예컨대, 심장, 간, 신장, 뇌, 피부, 근육계, 위장, 소장, 대장, 췌장, 구강, 타액선, 인두, 식도, 담낭, 기관, 후두, 방광, 난소, 자궁, 정소, 내분비계의 선, 예를 들면, 뇌하수체 또는 갑상선, 림프계, 예를 들면, 비장에 존재하거나 이에 영향을 미칠 수 있다.
- [1285] 본 발명의 실시형태에서, 대사성 질환과 연관된 질환/병태는 암, 심장병, 신장병, 폐 질환, 간 질환, 만성 감염, 신경 퇴행성 질환, 급성 손상, 외상성 손상/트라우마, 수술후 상태 또는 노화/노령화 중의 하나 이상일 수 있다.
- [1286] 본 발명의 다양한 태양에 따르면, 본 발명에 따르는 대사성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법은 하기 중의 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [1287] 혈중 지질 수준의 저하;
- [1288] 혈중 글루코즈 수준의 감소;
- [1289] 글루코즈 내성의 증가 (예를 들면, 글루코즈 불내성 대상체의);
- [1290] 인슐린 내성의 증가(예를 들면, 인슐린 내성 대상체의);
- [1291] 췌장 기능의 증가;
- [1292] 체중의 감소(예를 들면, 과체중/비만 대상체의);
- [1293] 체지방량 감소;
- [1294] 근육량 증가;
- [1295] 공복시 혈중 글루코즈 수치 저하;
- [1296] 혈청 트리글리세라이드 수준의 저하;
- [1297] 혈청 콜레스테롤 수준의 저하;
- [1298] 글루코즈 내성 증가;
- [1299] 췌장 기능의 증가(예를 들면, 외분비 및/또는 내분비 기능);
- [1300] 췌장 조직 성장의 증가;
- [1301] 췌장 조직의 재생;
- [1302] 췌장 중량의 증가;
- [1303] 췌도 세포 과형성의 감소;
- [1304] 글루카곤 발현의 감소;
- [1305] 인슐린 발현의 증가;
- [1306] 체중의 증가(예를 들면, 소모성 질환, 예를 들면, 악액질을 갖는 대상체의);
- [1307] 간에서 IL-11 단백질의 발현의 저하;
- [1308] 간에서 Erk 활성화의 감소;
- [1309] 예를 들면, 간의 지방증의 감소;
- [1310] 간 트리글리세라이드 수준의 감소;
- [1311] 혈청 ALT 수준의 저하;
- [1312] 염증유발성 인자(예를 들면, TNF α , CCL2, CCL5, IL-6, CXCL5 및/또는 CXCL1)의 발현의 감소;
- [1313] 섬유화촉진 인자(예를 들면, IL-11, TIMP1, ACTA2, TGF β 1, MMP2, TIMP2, MMP9, COL1A2, COL1A1 및/또는 COL3A1)의 발현의 감소;
- [1314] TGF β 1 수준의 저하;

- [1315] IL-11, ACTA2, MMP2, TGF β 1, PDGF, ANG II, bFGF, CCL2 및/또는 H2O2의 HSC에 의한 발현/생산의 감소;
- [1316] HSC에 의한 HSC-대-근섬유아세포 전이의 억제;
- [1317] 간에서 근섬유아세포의 수/비율의 감소;
- [1318] 간 하이드록시프롤린 수준의 감소;
- [1319] 간 기능의 증가;
- [1320] 대사성 질환에 의해 영향을 받는 기관/조직의 기능의 증가;
- [1321] 간 손상의 감소; 및
- [1322] 간에서 CD45+ 세포의 수/비율의 감소.
- [1323] IL-11은, 다양한 암의 발생 및 진행과 관련되어 있다. 연구에 따르면, IL-11은, STAT3의 과도한 활성화를 통해, 만성 위염 및 연관 위암, 결장암, 간세포암 및 유방암 종양형성을 촉진하는데 중요하고[참조: Ernst M, et al. J Clin Invest. (2008);118:1727-1738], IL-11은 JAK-STAT 세포내 신호전달 경로를 유발함으로써 종양 형성을 촉진시킬 수 있고 또한 PI3K-AKT-mTORC1 경로를 통한 신호전달에 의해 전이를 촉진할 수 있다는 것이 시사되어 있다[참조: Xu et al., Cancer Letters (2016) 373(2): 156-163]. STAT3를 통해, IL-11은 생존, 증식, 침윤성 혈관신생 및 전이를 촉진하고, IL-11/GP130/JAK/STAT3 신호전달 축은 위장 종양의 진행 속도를 제한할 수 있으며, IL-11 발현 상승은 유방암 환자의 예후 불량과 연관된다[참조: Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498]. 또한, IL-11은 유방암 줄기 세포 역학 및 종양 불균일성에 영향을 미치는 것으로 밝혀져 있다[참조: Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498]. 최근, IL-11 신호전달은 폐 선암의 화학 저항성과 관련되어 있고; 암 연관된 섬유아세포는 IL-11을 상향조절하고 IL-11/IL-11R/STAT3 항-아포토시스 신호전달 경로의 활성화를 통해 화학저항성을 폐암 세포에 부여하는 것으로 밝혀졌다[참조: Tao et al. 2016, Sci Rep. 6;6:38408]. IL-11 신호전달은, 전-악성 환경(PME) 및 종양 미세-환경(TME)에서 섬유아세포-대-근섬유아세포 전이 및 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생산을 촉진할 수 있다.
- [1324] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 암을 치료/예방하기 위한 방법에 사용하기 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 암은 염증 및/또는 섬유증을 간접 또는 직접적으로 유도하는 암일 수 있다.
- [1325] 암은, 바람직하지 않은 세포 증식(또는 바람직하지 않은 세포 증식에 의해 자체적으로 나타나는 임의의 질환), 신생물 또는 종양, 또는 바람직하지 않은 세포 증식, 신생물 또는 종양의 위험 또는 요인의 증가일 수 있다. 암은 양성 또는 악성일 수 있고, 원발성 또는 속발성(전이성)일 수 있다. 신생물 또는 종양은, 세포의 임의의 비정상적 성장 또는 증식일 수 있고, 임의의 조직에 위치할 수 있다.
- [1326] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 암, 예를 들면, 상피 세포암, 유방암, 위장암(예를 들면, 식도암, 위암, 췌장암, 간암(예를 들면, HCC), 담낭암, 결장직장암, 항문암, 위장 카르시노이드 종양, 및 폐암(예를 들면, 비-소세포 폐암(NSCLC) 또는 소세포 폐암(SCLC))을 치료/예방하는 방법에 사용하기 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 암은, 급성 및/또는 만성 염증이 위험 인자인 암이다. 일부 실시형태에서, 암은, 섬유증(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같음)을 특징으로 하는 질환/장애가 위험 인자인 암이다.
- [1327] 일부 실시형태에서, 암은 IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130 유전자 또는 단백질 발현의 증가와 연관될 수 있다. 예를 들면, 암 세포는, 동등한 비-암성 세포와 비교하여, IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130의 발현의 증가를 가질 수 있거나, 암의 부재(예를 들면, 건강한 대조군 대상체)하에 동등한 세포에 의한 발현 수준과 비교하여, 다른 세포(예를 들면, 비-암성 세포)에 의한 IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130의 발현 증가와 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암 세포는, 동등한 비-암성 세포와 비교하여, ERK 및/또는 STAT3 경로를 통한 신호전달의 증가된 수준을 갖는 것으로 결정될 수 있다.
- [1328] 일부 실시형태에서, 암은 IL-11, IL-11R α 및/또는 gp130의 돌연변이와 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 돌연변이는 유전자 또는 단백질 발현 수준의 증가와 연관될 수 있거나, 돌연변이의 부재하에 관찰된 발현/신호전달 수준과 비교하여 IL-11/IL-11R 신호전달의 수준 증가와 연관될 수 있다.
- [1329] IL-11은 또한 염증을 특징으로 하는 질환/장애와 관련되어 있다. IL-11의 관절내 주사는 관절 염증을 유발하는 것으로 밝혀져 있고[참조: Wong et al., Cytokine(2005) 29:72-76], IL-11은 IL-13-매개된 조직 염증의 부위에서 염증유발성인 것으로 밝혀져 있다[참조: Chen et al., J Immunol (2005) 174:2305-2313]. IL-11 발현은 또

한, 아토피성 피부염의 만성 피부 병변에서 현저히 증가하는 것으로 관찰되어 있고, 기관지 염증에 관여하는 것으로 공지되어 있다[참조: Toda et al., J Allergy Clin Immunol (2003) 111:875-881]. IL-11-매개 신호전달은, 염증성 장 질환(IBD) 및 천식과 관련되어 있다[참조: Putoczki and Ernst, J Leuko Biol (2010) 88(6):1109-1117]. IL-11은 또한 다발성 경화증의 위험 인자로서 확인되어 있고; IL-11은, 대조군 대상체와 비교하여, 임상적으로 단리된 증후군(CIS)을 갖는 환자의 뇌척수액에서 상승하고, IL-11의 혈청 수준은 재발-관해형 다발성 경화증을 갖는 환자의 재발시에 높아지고, IL-11은 CD4+ T 세포의 TH17 표현형으로의 분화를 촉진할 수 있고, TH17 세포는 다발성 경화증의 병인에서 중요한 세포이다[참조: Zhang et al., Oncotarget (2015) 6(32): 32297-32298].

[1330] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 염증을 특징으로 하는 질환/장애를 치료/예방하는 방법에서 사용하기 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 염증을 특징으로 하는 질환 또는 장애는 암 및/또는 섬유증을 직접 또는 간접적으로 유도하는 질환/장애일 수 있다. 염증을 특징으로 하는 질환은, 예를 들면, 알러지성 천식 및 기관지 염증 등의 알러지성 염증, 아토피성 피부염, 알러지성 비염 및 안구 알러지성 질환, 및 다발성 경화증, 진신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 만성 활동성 간염, 1형 진성 당뇨병, 체강병, 그레이브병, 포도막염, 천포창, 건선, 크론병, 췌양성 대장염, 염증성 장 질환, 빈혈 및 자가면역 갑상선염 등의 자가면역 질환을 포함한다.

[1331] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 간독성 및 간독성을 특징으로 하는 질환/장애를 치료/예방하는 방법에서 사용하기 위해 제공된다. 본원에 사용된 바와 같이, 간독성은 간 세포/조직의 손상 및/또는 사멸을 지칭한다. 간독성은, 특히 간 내의 간세포 세포의 사멸을 수반하는, 간에 대한 독성 손상의 상태를 지칭할 수 있다. 간독성은 하기 기재된 바와 같이 간독성의 하나 이상의 상관물을 검출함으로써 결정/진단될 수 있다. 간독성은 간독성 상해의 결과로서 발생할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "간독성 상해"는 간독성을 일으키는 임의의 치료, 사상 또는 상태를 지칭한다. 예를 들면, 간독성 상해는 화학적/물리적/경험, 또는 기체 상태에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시형태에서, 간독성 상해는, 예를 들면, 약물-유발 간 손상의 경우에, 예를 들면, APAP-유발 간독성의 경우에 화학적이다. 일부 실시형태에서, 간독성 상해는, 예를 들면, 간 조직에 대한 외과적 손상의 결과로서 발생하는 간독성의 경우에 물리적이고, 이는, 예를 들면, 질환을 치료하기 위한 수술 및/또는 간 이식을 위해 발생할 수 있다(예를 들면, 간독성은 의원성 원인을 가질 수 있다). 일부 실시형태에서, 간독성 상해는, 예를 들면, 허혈의 결과로서 저산소증으로부터 발생하거나, 재관류로부터 발생할 수 있다(예를 들면, 간독성 상해는 IRI로부터 발생할 수 있다).

[1332] 간독성은 화학물질-유발 간 손상, 예를 들면, 의약, 화학물질, 허혈, 재관류, 패혈증 또는 허브 또는 식이 보조제에 의해 유발된 손상 또는 상해일 수 있다. 일부 실시형태에서, 간독성은 약물-유발 간 손상(DILI)을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 간독성은 간독소에 의해 유발된 간 손상을 지칭한다. 간독소는 알콜일 수 있다. 또한, 간독성은 독성 간염으로 불리운다. 간독성은 급성 및/또는 만성 간독성을 지칭할 수 있다.

[1333] 간독성은, 직접 또는 간접적으로, 예를 들면, 만성적 알콜 섭취 등의 알콜 섭취에 의해 유발될 수 있다. 본원에서 지칭되는 간독성은, 직접 또는 간접적으로, 급식, 영양실조, 감염원(예를 들면, 간염 바이러스(예를 들면, A형, B형, C형, D형 또는 E형 간염), HIV)에 의한 감염, 암 또는 약물 상호작용에 의해 유발될 수 있다.

[1334] 간독성은, 다른 장애, 질환 및 병태와 관련하여 존재할 수 있다. 간독성과 연관된 장애, 질환 또는 병태는 급성 간 손상(ALI), 급성 간 부전, 급성 간 질환, 만성 간 질환, 간 손상, 간염, 예를 들면, 바이러스성 간염, 알콜성 간염, 간 허혈-재관류 손상(IRI), 예를 들면, "온(warm)" 허혈-재관류(WIR), 방사선-유발 간 질환(RILD), 약물-유발 간 손상(DILI), 자가면역 간 손상, 담즙정체성 간 질환, HIV 및 암을 포함한다.

[1335] 약물-유발 간 손상(DILI)은 내재적 및 특이적 간독성을 포함하고, 특이적 DILI은 추가로 알러지성 및 비알러지성 반응을 포함한다. 내재성 메카니즘은 용량 의존성 간독성과 관련되고, 특이적 간독성은 용량 의존성이 아니고 예측할 수 없는 방식으로 발생할 수 있다. 알러지성 특이적 간독성은 추가로, 발혈, 피부 반응, 호산구 증가증, 자가항체의 형성, 및 특히 재-노출 후의 짧은 잠복 시간을 포함하는, 적응 면역계 반응에 전형적인 증상 및 징후의 존재를 특징으로 한다[참조: Khoury et al., J Clin Transl Hepatol. 2015 Jun 28; 3(2): 99-108].

[1336] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는 아세트아미노펜(APAP)-유발 간독성의 진단, 치료 및 예방에 사용될 수 있다. 아세트아미노펜은 또한 N-아세틸-p-아미노페놀 또는 파라세타몰로서, 또는 상표명 타이레놀 및 파나돌에 의해 공지되어 있다. 아세트아미노펜 중독은, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 락테이트 데하이드로게나제 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 등의 간세포 누출 효소의 혈청 농도의 증가, 중심염 변성 및 괴사, 및 쿠퍼 세포의 활성화와 연관된 간독성을 야기한다[참조: Trepicchio WL et al., Toxicol Pathol. 2001;

29(2):242-9].

- [1337] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 신장 손상, 예를 들면, 급성 신장 손상(AKI: 급성 신장 부전), 또는 신장 손상과 연관된 질환/장애를 치료/예방하는 방법에서 사용하기 위해 제공된다. 신장 손상은, 관상 상피 세포(TEC)의 손상 및/또는 TEC의 상피-대-간엽계 세포-유사 표현형(즉, EMT)로의 전이를 특징으로 할 수 있다. TEC의 간엽계 세포-유사 표현형으로의 전이는, 예를 들면, E-카드헤린의 발현 감소, SNAIL의 발현 증가 및/또는 ACTA2의 발현 증가를 특징으로 할 수 있다. 신장 손상은 임의의 원인을 가질 수 있고, 예는 기계적(즉, 물리적) 손상 또는 상해, 화학적 손상 또는 상해, 허혈 또는 유전적 소인으로부터 발생하는 신장 손상을 포함한다. 원인 또는 손상은 통상 신장 기능의 손상을 야기할 수 있고, 이는 신부전을 유도할 수 있다. 기계적 손상 또는 상해는 대상체, 신장, TEC 또는 유족세포에 대한 물리적 손상을 포함할 수 있다. 이는 또한, 예를 들면, 요로의 관상 폐색/차단을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 신장 손상은 약물-유발 신장 손상 또는 약물-유발 급성 신장 손상이다.
- [1338] 허혈성 손상은, 예를 들면, 패혈증, 혈액 손실 또는 수술로 인한 저혈압, 또는, 예를 들면, 또 다른 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위해 대상체에게 투여된 의약 또는 약물 등의 화학 약품의 효과 등의 다수의 요인에 의해 유발될 수 있는 신장에 대한 혈류의 감소로부터 발생할 수 있다. 허혈에 의해 유발된 신장 손상은 허혈-유발 신장 손상 또는 허혈-유발 급성 신장 손상일 수 있다. 압착 손상에 의해 유발된 신장 손상은 혈관 수축을 수반하는 허혈-유발 신장 손상일 수 있거나, 관상 캐스트 기계적 요인 또는 순환 요인, 예를 들면, 미오글로빈의 독성 효과에 의해 유발될 수 있다.
- [1339] 일부 실시형태에서, AKI일 수 있는 신장 손상은, 일부 경우에, 신장의 관상 상피 세포(TEC), 즉 신장 관상 상피 세포를 포함하거나 이의 사멸을 유도할 수 있는 손상을 특징으로 한다. TEC는 근위 또는 원위일 수 있고, 이 둘 다는, 신장 사구체의 유족세포와 동일하게, AKI에서 손상될 수 있다. TEC에 대한 손상은 또한 임의 유형의 손상, 상해 또는 발작일 수 있고, 예를 들면, 상기 기재된 바와 같이, 이는 기계적, 화학적 또는 허혈성 손상일 수 있다. TEC에 대한 손상은, 신장 손상, 특히 AKI의 일반적 원인 인자이다. TEC의 증식은 신장 기능의 회복 및 복귀를 위한 메카니즘을 제공하고, TEC 증식의 실패는, 예를 들면, 만성 신장 질환 또는 신부전으로의 질환 발증 및 진행을 유도할 수 있다. 사구체 기능을 회복하기 위해 유족세포 전구체의 증식이 또한 발생할 수 있지만, TEC 증식만큼 충분히 기재되어 있지는 않다. 기계적 손상은, 예를 들면, 편측 요관 폐쇄(UUO)를 포함할 수 있다.
- [1340] 일부 실시형태에서, 신장 손상은 신독성이고, 이는 신장의 독성을 지칭한다. 신독성은 신장 기능에 대한 특정 물질의 독성 효과의 결과로서 발생할 수 있고, 따라서 화학적 손상 또는 상해의 결과로서 볼 수 있다. 화학적 손상 또는 상해와 마찬가지로, 신독성은, 신장에서 발생하지 않거나 신장 및 하나 이상의 다른 조직 둘 다에서 발생하는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 투여의 부작용일 수 있다. 일부 실시형태에서, 신독성은, 암을 예방 또는 치료하기 위해 대상체에게 투여된 화학요법제 투여의 부작용일 수 있다. 따라서, 신독성은 약물-유발 신장 손상 또는 약물-유발 급성 신장 손상의 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, 신장 손상은 염산에 의해 유도될 수 있고, 즉 염산-유발 신장 손상이다.
- [1341] 일부 실시형태에서, 항원-결합 분자는 시스플라틴-유발 신장 손상의 진단, 치료 및/또는 예방에 사용하기 위해 제공된다. 이는 시스플라틴-유발 급성 신장 손상 또는 시스플라틴-유발 신독성을 포함한다. 시스플라틴(디클로로다이아미노 플라티늄; SP-4-2)-디아민디클로로플라티늄(II)은, 두경부암, 유방암, 폐암, 정소암, 난소암, 뇌암 및 방광암을 포함하는 다양한 암의 치료에 광범위하게 사용되고 관상 손상 및 피사를 포함하는 신장 손상 및 기능부전을 유도하는 것으로 광범위하게 공지되어 있는 화학요법제이다[참조: 예를 들면, Oh et al., *Electrolyte Blood Press* 2014 Dec; 12(2): 55-65; PA Arunkumar et al., *Asian Pac J Trop Biomed* 2012 Aug 2(8): 640-644]. 기타 플라티늄-기반 화학요법제는 또한 신장 손상을 유발한다.
- [1342] 신장 손상을 갖는 대상체는 또한, 분리가 가능한 병인을 갖는 질환 상태로서 또는 신장 손상의 이차 효과로서 신장의 섬유증을 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 진단, 치료 또는 예방되는 신장 손상은 신장의 섬유증, 예를 들면, 신장 섬유증이 아니다. 일부 실시형태에서, 대상체는 섬유증을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, TEC 손상은 섬유증의 부재하에 발생한다. 일부 실시형태에서, 섬유증은, 예를 들면, TEC의 불완전한 재생에 기인하여, AKI와 별도로 발생한다(예를 들면, 이차적으로). 일부 실시형태에서, 대상체에서 손상된 TEC는 섬유화촉진 TEC가 아니다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 발생하지 않는다.
- [1343] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원-결합 분자는, 감염과 연관된 질환/장애, 특히 감염이 섬유증, 암 또는 염증을 직접 또는 간접적으로 유도하는 질환/장애를 치료/예방하는 방법에 사용하기 위해 제공된다. 감염과 연관된

질환은, 관련 감염원에 의한 감염에 의해 야기되거나 악화되는 질환일 수 있거나, 관련 감염원에 의한 감염이 위험 인자인 질환일 수 있다.

- [1344] 감염은 임의의 감염 또는 감염성 질환, 예를 들면, 박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염일 수 있다. 특정 실시형태에서, 질환/장애는 바이러스 감염과 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들면, 이러한 감염이 염증, 암 및/또는 섬유증과 연관되는 만성/지속성 감염을 치료하는 것이 특히 바람직할 수 있다.
- [1345] 감염은 만성, 지속성, 잠재성 또는 지연성일 수 있고, 박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염의 결과일 수 있다. 이와 같이, 치료는 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염을 갖는 환자에게 제공될 수 있다. 박테리아 감염의 예는 폐의 헬리코박터 피롤리(*Helicobacter pylori*) 또는 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염에 의한 감염을 포함한다. 바이러스 감염은 EBV, HPV, HIV, B형 간염 또는 C형 간염에 의한 감염을 포함한다.
- [1346] 치료는 IL-11 신호전달과 연관된 임의 질환/장애/병태를 개선, 치료 또는 예방하는 것을 포함하고/하거나, 본원에 기재된 바와 같이, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 생물학적 활성을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 치료는, IL-11R α 또는 IL-11R α 를 포함하는 복합체를 억제함으로써 질환/장애를 역전 또는 퇴행시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은, 본 발명에 따르는 항체/단편/조성물을 투여하여, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합시키고 이의 생물학적 활성을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 생물학적 활성을 억제하는 것은 "중화"로서 지칭될 수도 있다.
- [1347] 치료 방법은, 임의로, 암을 치료하는 약제(예를 들면, 화학요법), 방사선 또는 수술에 의한 치료 등의 암을 치료하는 통상의 요법과 조합하여 생물학적 애주버트(예를 들면, 인터류킨, 사이토킨, 바실루스 코메테-구에린, 모노포스포릴 지질 A 등)의 동시-투여를 포함할 수 있다. 의학적 치료 방법은 또한, 자가 및/또는 이종성 세포 또는 면역화 세포주를 사용하는 것들을 포함하여, 생체내, 생체의 및 양자 면역요법을 포함할 수 있다.
- [1348] 치료는, 과활성/상승된 IL-11 매개 신호전달과 연관된 질환/장애의 예방을 목적으로 할 수 있다. 따라서, 항체, 항원 결합 단편 및 폴리펩티드는 약제학적 조성물 및 의약을 제형화하기 위해 사용될 수 있고, 대상체는 질환 상태의 증상의 발증에 대해 예방적으로 치료될 수 있다. 이는, 질환 상태의 증상의 발증 전에 발생할 수 있고/있거나, 질환 또는 장애의 위험이 높은 것으로 고려되는 대상체에게 제공될 수 있다.
- [1349] 본 개시내용에 따르는 약제의 투여는, 바람직하게는 "치료학적으로 유효한" 또는 "예방학적으로 유효한" 양이고, 이는 대상체에서 이익을 나타내기 위해 충분하다. 투여되는 실제 양, 및 투여 속도 및 시간-경과는 질환/병태의 성질 및 중증도 및 약제의 성질에 의존한다. 치료 처방, 예를 들면, 용량 등의 결정은 일반 개업의 및 기타 의사의 책임 범위 내이고, 통상 치료되는 질환/병태, 개개 대상체의 상태, 전달 부위, 투여 방법 및 개업 의에게 공지된 기타 인자를 고려한다. 상기 언급된 기술 및 프로토콜의 예는 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkins]에서 발견할 수 있다.
- [1350] 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터, 세포 및 조성물은 바람직하게는 당해 기술 분야에 공지된 하나 이상의 기타 약제학적으로 허용되는 성분과 함께 의약 또는 약제로서 제형화되고, 이는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 방부제, 항-산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예를 들면, 습윤제), 마스킹제, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증이 없고, 합리적 이익/위험 비율에 상응하는, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 해당 대상체(예를 들면, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 성분, 재료, 조성물, 용량 형태 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 보조제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과 적합성이 있다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 적합한 담체, 보조제, 부형제 등은 표준 의약품 텍스트, 예를 들면, 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994]에서 발견할 수 있다.
- [1351] 제형은, 치료되는 질환/병태에 적합한 투여를 위해 제조할 수 있다. 예를 들면, 제형은 국소, 비경구, 전신, 정맥내, 동맥내, 근육내, 경막내, 안내, 국소 안(예를 들면, 결막하, 유리체내, 안구후, 전방내), 결막내, 피하, 경구, 또는 주사를 포함할 수 있는 경피 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 제제는 유체 또는 고체 형태로 제형화될 수 있다. 유체 제형은 인간 또는 동물 신체의 선택된 영역으로의 주사 또는 주입에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사가능한 제형은 멸균 또는 등장성 배지에 선택된 제제를 포함할 수 있다.

- [1352] 제형은 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 방법은, 활성 화합물을, 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 화합물을 담체(예를 들면, 액체 담체, 미분된 고체 담체 등)과 균일하게 및 친밀히 결합시키고, 이어서 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [1353] 본 발명에 따르면, 이 방법은 약제학적으로 유용한 조성물의 제조에 제공되고, 이러한 제조 방법은, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편을 단리하는 단계; 및/또는 본원에 기재된 단리된 항체 또는 항원 결합 단편을 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합하는 단계로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 추가의 태양은 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한 의약 또는 약제학적 조성물을 제형화 또는 제조하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은, 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편을 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합함으로써 약제학적 조성물 또는 의약을 제형화하는 것을 포함한다.
- [1354] 복수 용량의 항원 결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물이 제공될 수 있다. 하나 이상 또는 각각의 용량은 또 다른 치료제의 동시 또는 연속 투여를 수반할 수 있다.
- [1355] 복수 용량은, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31일, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 중의 하나이도록 선택될 수 있는, 소정 시간 간격으로 분리할 수 있다. 예를 들면, 용량은 7일, 14일, 21일 또는 28일당 1회(±3, 2 또는 1일) 제공될 수 있다.
- [1356] 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터, 세포 및 조성물은 단독으로, 또는 다른 치료적 또는 예방적 개입과 조합하여 투여할 수 있다. 이러한 다른 치료적 또는 예방적 개입은 본 개시에 의해 포함된 치료의 전, 동안 및/또는 후에 발생할 수 있고, 다른 치료적 또는 예방적 개입은 본 개시내용의 치료와 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 발생할 수 있다.
- [1357] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터, 세포 및 조성물의 투여는, 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제제(예를 들면, 항생물질, 항-바이러스제, 항진균제 또는 항-기생충제)를 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 분자 또는 조성물에 의한 치료는 염증을 치료 또는 예방하기 위한 제제(예를 들면, 비-스테로이드 항-염증 약물(NSAID))를 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 분자 또는 조성물에 의한 치료는 방사선요법(즉, 이온화 방사선, 예를 들면, X-선 또는 γ -선에 의한 치료) 및/또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 제제(예를 들면, 화학요법제)를 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학요법제는 알킬화제, 예를 들면, 시스플라틴이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물은 면역요법과의 병용 요법의 일부로서 투여될 수 있다.
- [1358] 동시 투여는, 예를 들면, 제제를 함유하는 약제학적 조성물로서(즉, 조합 제제) 또는 서로 직후에 및 임의로 동일한 투여 경로를 통해, 예를 들면, 동일한 동맥, 정맥 또는 다른 혈관에 제제를 함께 투여하는 것을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 동시 투여시, 2개 이상의 제제는 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 동시 투여는 동일한 시간 또는, 예를 들면, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간 또는 48시간 내의 투여를 지칭한다.
- [1359] 연속 투여는, 하나 이상의 제제의 투여, 이어서 소정 시간 간격 후에, 또 다른 제제의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 2개 제제를 동일한 경로에 의해 투여할 필요는 없지만, 일부 실시형태에서는 그러한 경우가 있다. 시간 간격은, 시간, 일, 주, 개월 또는 년을 포함하는 임의의 시간 간격일 수 있다. 일부 실시형태에서, 연속 투여는 적어도 10분, 30분, 1시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일 1주, 2주, 3주, 1개월, 6주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 중 하나의 시간 간격으로 분리된 투여를 지칭한다.
- [1360] 검출 방법
- [1361] 본 발명은 또한, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체, 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포를 검출, 국제화 또는 영상화하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 물품을 제공한다. 본원에 기재된 항원-결합 분자는, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 대한 항원-결합 분자의 결합을 포함하는 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은, 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 결합된 복합체의 검출을 포함할 수 있다.

- [1362] IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 검출은, IL-11 매개 신호전달 및/또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포가 병리학적으로 관련되어 있는 질환/병태를 진단/예후하고, 이러한 질환/병태를 발증할 위험에 있는 대상체를 확인하는 방법에 유용할 수 있고/있거나, 치료적 개입에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법에 유용할 수 있다.
- [1363] 이와 같이, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체, 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 본원에 기재된 항원-결합 분자와 접촉시키고, 항원-결합 복합체와 IL-11/IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 또한, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 본원에 기재된 항원-결합 분자와 접촉시키고, 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 발현/포함하는 세포와의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [1364] 적합한 방법 포맷은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 샌드위치 검정, 예를 들면, ELISA 등의 면역검정을 포함한다. 이 방법은 항원-결합 분자 또는 표적(들) 또는 이들 둘 다를 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 형광 표지, 인광 표지, 발광 표지, 면역-검출가능한 표지, 방사선표지, 화학적, 핵산 또는 효소적 표지로 표지하는 것을 포함할 수 있다. IL-11 발현은, 예를 들면, 생검에 의해 취득된 조직 샘플의 면역조직화학(IHC)에 의해 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표지는, 방사선-뉴클레오티드, 양전자-방출 방사성핵종(예를 들면, 양전자 방출 단층촬영(PET)), MRI 조영제 또는 형광 표지로부터 선택될 수 있다.
- [1365] 검출 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 표지체에 상응하도록 선택될 수 있다. IL-11에 의해 매개된 프로세스의 시험관내 또는 생체내 분석은, 예를 들면, 적절하게 표지된 종의 검출에 의해, 양전자 방출 단층촬영(PET), 자기 공명 영상(MRI) 또는 형광 영상화에 의한 분석을 포함할 수 있다.
- [1366] 이러한 종류의 방법은, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 검출 및/또는 정량화를 필요로 하는 질환 또는 병태의 진단 방법의 기초를 제공할 수 있다. 이러한 방법은 대상체 샘플에 대해 시험관내에서 수행할 수 있거나, 대상체 샘플의 처리 후에 수행할 수 있다. 샘플이 수집되면, 대상체는 수행되는 시험관내 진단 방법을 위해 존재할 필요가 없고, 따라서 이 방법은 인간 또는 동물 신체에서 실시되지 않는 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따르는 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터, 세포 또는 조성물은 본원에 기재된 진단, 검출 또는 정량화의 임의의 방법에서 사용하기 위해 제공된다.
- [1367] 이러한 방법은, 예를 들면, 환자 샘플에서, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체, 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현하는 세포를 검출 또는 정량화하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법이 관련 인자를 정량화하는 것을 포함하는 경우, 이 방법은, 진단 또는 예후 평가의 일부로서, 결정된 양을 표준 또는 참조 값과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 다른 진단/예후 시험은, 진단 또는 예후의 정확도를 증강시키거나 본원에 기재된 시험을 사용하여 취득된 결과를 확인하기 위해, 본원에 기재된 것들과 조합하여 사용할 수 있다.
- [1368] IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 샘플에서의 검출은, 대상체에서 감염성 질환, 자가면역 질환 또는 암성 병태의 진단, 감염성 질환, 자가면역 질환 또는 암성 병태에 대한 예후의 진단, 또는 감염성 질환, 자가면역 질환 또는 암성 병태의 예후(예후 진단)를 제공할 목적으로 사용될 수 있다. 진단 또는 예후는, 기존(이전에 진단된) 감염성, 염증성 또는 자가면역 질환/장애 또는 암성 병태와 관련될 수 있다.
- [1369] 증가된 수준의 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체가 검출되는 경우, 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 존재(또는 증가된 수/비율)가 대상체로부터 취득된 샘플에서 검출되는 경우, 대상체는 본 개시내용에 따르는 질환/병태를 갖거나 이러한 질환/병태를 발증할 위험이 있는 것으로 진단될 수 있다. 이러한 방법에서, 세포의 "증가된" 수준의 발현 또는 수/비율은, 예를 들면, 건강한 대상체로부터 취득된 비교 가능한 샘플(예를 들면, 동일한 유체, 조직, 기관 등으로부터 취득된, 예를 들면, 동일한 종류의 샘플)에서 검출된 수준/수/비율 등의 적절한 대조군 조건에 대해 결정된 수준/수/비율보다 큰 수준/수/비율을 지칭한다.
- [1370] 증가된 수준의 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체가 검출되는 경우, 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 세포의 존재(또는 증가된 수/비율)가 대상체로부터 취득된 샘플에서 검출되는 경우, 대상체는, 비교가능한 샘플(예를 들면, 동일한 유체, 조직, 기관 등으로부터 취득된, 예를 들면, 동일한 종류의 샘플)에서, 낮은 수준의 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현/포함하는 낮은 수/비율의 세포를 갖는 것으로 결정된 대상체와 비교하여, 불량한 예후를 갖는 것으로 결정될 수 있다.
- [1371] 따라서, 본 발명은, 본 발명에 따르는 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산, 발현 벡터, 세포 또는 조성물로

치료하기 위한 대상체를 선택/계층화하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 발명에 따르는 치료/예방을 위해 선택되거나, 예를 들면, 대상체로부터 수득된 샘플에서, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체, 또는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 발현하는 세포의 검출/정량화에 기초하여, 이러한 치료/예방으로부터 이익을 받을 수 있는 대상체로서 확인된다. 대상체 샘플에 존재하는 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 수준은, 대상체가 본 발명에 따르는 항원-결합 분자 또는 조성물에 의한 치료에 반응할 수 있는지를 나타낼 수 있다. 샘플 중에 높은 수준의 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체의 존재는 본원에 기재된 치료를 위해 대상체를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항원-결합 분자는 IL-11-표적화된 요법에 의한 치료를 위해 대상체를 선택하는데 사용할 수 있다.

[1372] 샘플은 임의의 조직 또는 체액으로부터 채취할 수 있다. 샘플은, 소정량의 혈액; 피브린 응고 또는 혈액 세포의 제거 후에 수득된 혈액의 유체 부분을 포함할 수 있는 개개 혈액으로부터 유래하는 소정량의 혈청; 조직 샘플 또는 생검; 뇌척수액(CSF); 또는 상기 개체로부터 단리된 세포를 포함하거나 이들로부터 유래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은, 질환/장애(예를 들면, 질환의 증상이 나타나거나, 질환/장애의 병인에 관여하는 조직 또는 조직들)에 의해 영향을 받는 조직 또는 조직들로부터 수득하거나 유래할 수 있다.

[1373] 본 발명에 따른 진단 또는 예후 방법은, 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 수행할 수 있거나, 대상체로부터 수득된 샘플의 처리 후에 수행할 수 있다. 샘플이 수집되면, 환자는 수행되는 시험관내 진단 또는 예후의 방법을 위해 존재할 필요가 없고, 따라서 이 방법은 인간 또는 동물 신체에서 수행되지 않는 것이다. 용어 "시험관내"는 배양 중의 세포를 사용한 실험을 포함하는 것을 의도하고, 용어 "생체내"는 무손상 다세포 생물을 사용한 실험 및/또는 치료를 포함하는 것을 의도한다.

[1374] 본 발명의 진단 및 예후 방법은, 질환 및/또는 치료의 전체 과정의 복수 시점에서 대상체로부터 수득된 샘플에 대하여 수행할 수 있고, 예를 들면, 대상체에게 투여된 치료에 반응하여, 경시적으로 질환/병태의 진행을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 이 방법에 따르는 특성평가의 결과를 사용하여, 대상체에 대해 언제 및 어느 종류의 요법을 투여할지에 대한 임상적 결정을 알려줄 수 있다.

[1375] 대상체

[1376] 본원에 기재된 발명의 태양에 따르는 대상체는 임의의 동물 또는 인간일 수 있다. 대상체는 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 대상체는 비-인간 포유동물일 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 대상체는 환자일 수 있다. 대상체는 치료를 필요로 하는 질환 또는 병태(예를 들면, 암)로 진단되었거나, 이러한 질환/병태를 갖는 것으로 의심되거나, 이러한 질환/병태를 발달/발증할 위험에 있을 수 있다.

[1377] 대상체/환자는, IL-11 매개 신호전달의 수준 감소(즉, 억제 또는 길항작용), 또는 IL-11R α 또는 IL-11R α 를 포함하는 복합체를 발현하는 세포의 수 및/또는 활성의 감소로부터 치료적 또는 예후적 이익을 유도할 수 있는 질환/장애를 가질 것이다. 대상체/환자는 본원에 기재된 질환/장애를 가질 수 있다. 대상체/환자는 치료를 필요로 하는 본원에 기재된 바와 같은 질환/장애로 진단되었거나, 이러한 질환/장애를 갖는 것으로 의심되거나, 이러한 질환/장애를 발증할 위험에 있을 수 있다.

[1378] 본 발명에 따르는 실시형태에서, 대상체는 바람직하게는 인간 대상체이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 치료적 또는 예방적 방법에 따라 치료되는 대상체는 암을 갖거나 암을 발증할 위험에 있는 대상체이다. 본 발명에 따르는 실시형태에서, 대상체는, 이러한 질환/병태의 특정 마커의 특성평가에 기초하는 방법에 따라 치료를 위해 선택될 수 있다.

[1379] 키트

[1380] 본원에 기재된 발명의 일부 태양에서, 부품 키트가 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물의 소정 양을 갖는 적어도 하나의 용기를 가질 수 있다.

[1381] 일부 실시형태에서, 키트는, 본원에 기재된 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물을 생산하기 위한 재료를 포함한다.

[1382] 키트는, 특정 질환/병태를 치료하기 위해 환자에게 투여하기 위한 지침과 함께 항원-결합 분자, 폴리펩티드, CAR, 핵산(또는 이의 복수), 발현 벡터(또는 이의 복수), 세포 또는 조성물을 제공할 수 있다.

[1383] 일부 실시형태에서, 키트는, 소정량의 또 다른 치료제(예를 들면, 항-감염제 또는 화학요법제)를 갖는 적어도

하나의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 키트는 또한, 2개 의약 또는 약제학적 조성물이 동시에 또는 별도로 투여되어 이들이 특정 질환 또는 병태에 대한 병용 치료를 제공하도록, 제2 의약 또는 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 치료제는 또한 종양 또는 혈액에 대한 주사 또는 주입에 적합하도록 제형화할 수 있다.

[1384] 서열 동일성

[1385] 본원에 사용된 바와 같이, "서열 동일성"은, 서열 사이의 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해, 서열을 정렬시키고, 필요한 경우, 갭을 도입한 후에, 참조 서열 중의 뉴클레오티드/아미노산 잔기와 동일한 대상 서열 중의 뉴클레오티드/아미노산 잔기의 퍼센트를 지칭한다. 2개 이상의 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 퍼센트 서열 동일성을 결정하기 위한 목적으로 쌍별 및 다중 서열 정렬은, 예를 들면, ClustalOmega(Soding, J. 2005, Bioinformatics 21, 951-960), T-coffee(Notredame et al. 2000, J. Mol. Biol. (2000) 302, 205-217), Kalign(Lassmann and Sonnhammer 2005, BMC Bioinformatics, 6(298)) 및 MAFFT(Katoh and Standley 2013, Molecular Biology and Evolution, 30(4) 772-780) 소프트웨어 등의 공적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업자에게 공지된 다양한 방식으로 달성할 수 있다. 이러한 소프트웨어를 사용하는 경우, 예를 들면, 갭 페널티 및 확장 페널티를 위한 디펄트 파라미터를 사용하는 것이 바람직하다.

[1386] 서열

서열 번호:	설명	서열
1	인간 IL-11 (UniProt P20809)	MNCVCRVLVVLVSLWPDATAVAPGPPPPPPRVPSPDPAELDSTVLLTRSLADTRQLAAQLRDKFP ADGDHNLDSLPTLAMASAGALGALQPLGVLTRLRADLLSYLRHVQWLRRAAGSSSKLTLEPELGTLQ ARLDRLRLRLQLMSRLALPQPPPPPPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLK TRL
2	인간 gp130 (UniProt P40189-1)	MLTLQTLVQALFIFLTTTESTGELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIV WKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFDIAISLNIQLCNIILTFGQLEQNVYGIITISGLPPEKPKNLSCIV NEGKKMRCEVDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSCVTDYSTVYVFNIEVWVEA ENALGKVTSDHINFDPPVYKVPKNPPHNLVINSEELSSILKLTWNTPSIKSIIKLYNIQYRTKDAST WSQIPEDTASTRSSTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEASGITYEDRPSKAPSF WYKIDPSHTQGYRTVQLWVKLPPFEANGKILDYEVTLTRWWSHKLQNYTVNATKLTVNLINDRYL ATLTVRNLVQKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTTPRESVKKYLEWCVSLD KAPCITDWWQEDGTVHRTYLRGNLAESKYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLQAPPSKGTVRT KVKGNIEAVLEWDLQPLVDVQNGFIRNYTIFRYTIIIGNETA VNVDSHTEYTLSSLSDTLYMVRMA AYTDEGKDGPEFTFTPKFAQGEIEAIVVPVCLAFLLTLLGLVLCFNKRDLIKHWPNVDPDSK SHIAQWSPHTPPRHNFNSKDMQMSYDGNFTDVSVEIEANDKPFPELKLDFKKEKINTEGHS SGIGSSCMSSSRPSISSDENESSQNTSSTVQYSTVWHSGYRHQVPSVQVFRSESTQPLLDS EERPEDLQLVDHVDGGDGLPRQQYFKQNCQHESSPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQKIS DHSISQSGSGQMKMFQEVSAADAFPGTEGQVERFETVGMEEATDEGMKPSYLPQTVRQGGY MPQ
3	인간 IL11RA (UniProt Q14626)	MSSSCSLSRVLVAVATALVSASSPCQAWGPPGVYGGQGRSVKLCPCGVTAGDPVSWFRD GEPKLLGQPDGSLGHELVLQAADSTDEGTICQTLDGALGGTTLVQLGYPPARPVWSCQAADYE NFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGAQDSQRRSPSTGPWPCQDPLGAARCVVHGAEFWS QYRINRNLVGNLPLGASTRLLDVSLSILRDPDPPQGLRVEVSPGYPRRLRASWTPASWPCQPHLL KFRLLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSTWSPAEAWTPTST GTIPKEIPAWGQLHTQPEVEPQVDSAPRPRPSLQPHRLLDHRDSEVQAVLAVLSGLSLGLVAG ALALGLWLRRLRRGKDGSPKGLFASVIPDRRPPAPNL
4	IL-11:IL-11Ra 융합 단백질	MGWSICILFVATATGVHSPQAWGPPGVYGGQGRSVKLCPCGVTAGDPVSWFRD PDSGLGHELVLQAADSTDEGTICQTLDGALGGTTLVQLGYPPARPVWSCQAADYENFSCWTSP SQISGLPTRYLTSYRKKTVLGAQDSQRRSPSTGPWPCQDPLGAARCVVHGAEFWSQYRINRNLV NPLGASTRLLDVSLSILRDPDPPQGLRVEVSPGYPRRLRASWTPASWPCQPHLLKFRLLQYRPA QHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSTWSPAEAWTPTSTGGPAGSGG GGGGGGGGGGVSPGPPPPPPRVPSPDPAELDSTVLLTRSLADTRQLAAQLRDKFPADGDHNL LDLPTLAMASAGALGALQPLGVLTRLRADLLSYLRHVQWLRRAAGSSSKLTLEPELGTLQARLDRL LRLRLQLMSRLALPQPPPPPPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLKTRLLHHH HHH
5	IL-11:IL-11Ra 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열	GAATTCCCGCCGCCACCATGGGCTGGTCTGCATCCTGTTTCTGGTGCCACAGCCACC GGCGTGCACCTCCACAGGCTTGGGACCTCCAGGCGTGCAGTATGGCCAGCCTGGCAGAT CCGTGAAGCTGTGCTGCTCCGGCGTGCAGACTGGCCACCTGTGCTCCTGGTTCCAGAGATGG CGAGCCCAAGCTGCTGCAGGGCCAGATTCTGGACTGGGCCACGAACCTGGTCTGGCCCG GCCGATTCTACCGACGAGGGCACCTACATCTGCCAGCCCTGGATGGCCCTGGGGCGAA CAGTGACACTGCAGCTGGGCTACCTCCCGCCAGACTGTGGTCTTGTGACGGCCCGA CTACGAGAACTTACAGTGCACATGGTCCCGCCAGCAGATCAGCGGCTGCCACACGATACC TGACCACTACCGGAAGAAACCGTGTGGGCGCCBACAGCCAGAGAAGAAAGCCCTTCTAC AGGCCCTGGCCCTGCCCTCAGGATCCTCTGGGAGCTGCCAGATGTGTGGTGCACGGCGCC GAGTTCTGTGTCAGTACCGGATCAAGTGCAGCGAAGTGAACCCCTGGGCGCTCCACAA GACTGCTGGATGTGCTCCTGCAGGACATCTGCCGCCGATCTCCACAGGGCCTGAGAGT GGAAAGCTGCCCGGCTACCCAGAAAGGCTGAGAGCCAGCTGGACATACCCCGCTCTGG CCTTCCAGCCCACTTCTGCTGAAGTTTCCGGCTGCAGTACCGGCCAGCCAGCACCCTG CTTGGAGCAGTGGAACTGCCGCCCTGGAAAGAGTATCACAGACGCCGTGGCCGGACT GCCTCATGCTGTGCGGGTGTCCGCCAGAGACTTCTGATGCCGGCACCTGGTCTACCTGG TCCCCAAGGCTGGGGCACACCTTCTACTGGCGGACCTGCTGGACAGTCTGGGGGAGGGG GAGGAGTGGCGGAGTACAGGGGGAGGATCTGTGCCTGGACCTCCTCCAGGACCCCTA GAGTGTCCCGAGATCCTAGGCCGAGCTGGACTTACCTGCTGCTGACCCAGATCCTGCT GGCCGACACAGGCGAGCTGGCTGCCAGCTGAGAGACAAGTTCCCGCCGACGGCGACCA CAACTGGATAGCCTGCTACCTGCGCATGTCTGCTGGCGCACTGGGGCTCTGCAAGCTG CCTGGGGTGTGACTAGACTGAGAGCCGACCTGCTGAGCTACCTGCGGATGTGAGTGGC TGAGAAAGGCTGGCGGACGACCTGAAAACCTGAAACCTGAGCTGGGCACACTGCAGGC CAGACTGGACAGACTGCTGGCAGACTGCACTGCTGATGAGCAGACTGGCTCTGCCCCAG CCTCCTGACCCCTCTGCTCCTCCACTGGCTCCTCAAGCTTCTGCTGGGGCGAATTAG AGCCGCCAGCCATTCTGGAGGCTGCACCTGACACTGATTTGGCAGTGGCGGGCCTG CTGCTGCTGAAAACGAGACTGCACCCACCCATCACCACCTGATAAGCTT
6	YU100-H01 VH	QVQLVQSGGVEVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNKYYADS

[1387]

		VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVEDVYWGQGLTIVSS
7	YU100-H01 VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
8	YU100-G08 VH	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTIVSS
9	YU100-G08 VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
10	YU100-F11 VH	QVQLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTIVSS
11	YU100-F11 VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
12	01A VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
13	01G VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
14	01I VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
15	01L VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCLSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
16	01Q VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
17	01S VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
18	01T VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCTSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
19	01V VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCVSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
20	02A VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
21	02G VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
22	02I VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
23	02L VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCLSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
24	02Q VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
25	02S VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
26	02T VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCTSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
27	02V VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCVSYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
28	03A VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
29	03G VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
30	03I VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
31	03L VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCLSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
32	03Q VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
33	03S VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
34	03T VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCTSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
35	03V VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTLISCTGTSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCVSYAGSYTWVFGGGTKLTVLG
36	YU100-H01 HC-CCR1	SYAMH
37	YU100-G08, YU100-F11 HC-CCR1	SYGMH

[1388]

38	YU100-H01 YU100-G08 YU100-F11 HC-CDR2	VISYDGSNKYYADSVKG
39	YU100-H01 HC-CDR3	IMGYDYG DYDVVDY
40	YU100-G08, YU100-F11 HC-CDR3	IGATDPLDY
41	YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC- CDR1	TGTSSDVGAYNYVS
42	YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC- CDR1	TGTSSDVG GYNYVS
43	YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC- CDR1	TGSSSDVAGYNYVS
44	YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC- CDR2	DV SERPS
45	YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC- CDR2	DVNERSS
46	YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC- CDR2	DVTKRPS
47	YU100-H01, YU100-F11 LC-CDR3	CSYAGSYTWW
48	01A, 03A, LC-CDR3	ASYAGSYTWW
49	01G, 03G LC-CDR3	GSYAGSYTWW
50	01I, 03I LC-CDR3	ISYAGSYTWW
51	01L, 03L LC-CDR3	LSYAGSYTWW
52	01Q, 03Q LC-CDR3	QSYAGSYTWW
53	01S, 03S LC-CDR3	SSYAGSYTWW
54	01T, 03T LC-CDR3	TSYAGSYTWW
55	01V, 03V LC-CDR3	VSYAGSYTWW
56	YU100-G08 LC-CDR3	CSYAGRYTWM
57	02A LC-CDR3	ASYAGRYTWM
58	02G LC-CDR3	GSYAGRYTWM
59	02I LC-CDR3	ISYAGRYTWM
60	02L LC-CDR3	LSYAGRYTWM
61	02Q LC-CDR3	QSYAGRYTWM

[1389]

62	02S LC-CDR3	SSYAGRYTWM
63	02T LC-CDR3	TSYAGRYTWM
64	02V LC-CDR3	VSYAGRYTWM
65	YU100-H01, YU100-G08 HC-FR1	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFS
66	YU100-F11 HC-FR1	QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFS
67	YU100-H01 YU100-G08 YU100-F11 HC-FR2	WVRQAPGKGLEWVA
68	YU100-H01 HC-FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
69	YU100-G08, YU100-F11 HC-FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
70	YU100-H01 YU100-G08 YU100-F11 HC-FR4	WGQGTLTVSS
71	YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC-FR1	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISC
72	YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-FR1	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLSC
73	YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC- FR1	QSALTQPASVSGSPGQSITISC
74	YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-FR2	WYQQHPGKAPKLMY
75	YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-FR2	WYQHYPGKAPKLMIF
76	YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V, YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-FR3	GVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC
77	YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC- FR4	FGGGTKLTVLG
78	YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V	FGGGTKVTVLG

[1390]

	LC-FR4	
79	YU100-F11, O3A, O3G, O3I, O3L, O3Q, O3S, O3T, O3V LC-FR4	FGGGTQLTVLG
80	01X 03X LC-CDR3	X _i :SYAGSYTWV X _i = A, G, I, L, Q, S, T or V
81	02X LC-CDR3	X _i :SYAGRYTWM X _i = A, G, I, L, Q, S, T or V
82	01X VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHHPGKAPKLMFYDVSERPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCX,SYAGSYTWVFGGGTKLTVLG X _i = A, G, I, L, Q, S, T or V
83	02X VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYHPGKAPKLMIFDVNERSSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCX,SYAGRYTWMFGGGTKVTVLG X _i = A, G, I, L, Q, S, T or V
84	03X VL	QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGSSSDVAGYNYVSWYQQHHPGKAPKLMFYDVKRPSGVPDRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCX,SYAGSYTWVFGGGTQLTVLG X _i = A, G, I, L, Q, S, T or V
85	인간 IgG1 불변 영역 (IGHG1; UniProt:P01857-1, v1)	ASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLS SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
86	CH1 IgG1 (P01857- 1 의 위치 1-98, v1)	ASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLS SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKVV
87	헨지 IgG1 (P01857-1 의 위치 99-110, v1)	EPKSCDKTHTCP
88	CH2 IgG1 (P01857- 1 의 위치 111-223, v1)	PCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK
89	CH3 IgG1 (P01857- 1 의 위치 224-330, v1)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK
90	Cκ CL (IGCK; UniProt: P01834-1, v2)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	3C6 VH 1	QVQLQESGPVELVKPGASVKIPCKASGYTFDYNMDWVKQSHGKSLWIGDINPHNGGPIYNQKF TGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCARGELGHWYFDVWGTGTTVTVSS
92	3C6 VH 2	EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFDYNMDWVKQSHGKSLWIGDINPHNGGPIYNQKF TGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCARGELGHWYFDVWGTGTTVTVSS
93	3C6 VL 1	NIVMTQSPKMSMSVGERVTLTCKASENVVTVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTVGVPDRFTG SGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGGQYSYPYTFGGGTGLEIK
94	3C6 VL 2	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQPPLLIYASNLDSGVPARF SGSGSDTFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRDLPPTFGGGTGLEIK
95	3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-CDR1	DYNMD
96	3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1,	DINPHNGGPIYNQKFTG

[1391]

	3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-CDR2	
97	3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-CDR3	GELGHWYFDV
98	3C6 VL 1, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-CDR1	KASENVVTVYS
99	3C6 VL 1, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-CDR2	GASNRYT
100	3C6 VL 1, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-CDR3	GQGYSPYPT
101	3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-CDR1	RASKSVSTSGYSYIH
102	3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-CDR2	LASNLDLDS
103	3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-CDR3	QHSRDLPPT
104	3C6 VH 1 HC-FR1	QVQLQESGPELVKPGASVKIPCKASGYTFT
105	3C6 VH 2 HC-FR1	EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFT
106	3C6 VH 1, 3C6 VH 2 HC-FR2	WVKQSHGKSLEWIG
107	3C6 VH 1, 3C6 VH 2 HC-FR3	KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCAR
108	3C6 VH 1, 3C6 VH 2 HC-FR4	WGTGTTVTVSS
109	3C6 VL 1 LC-FR1	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLTC

[1392]

110	3C6 VL 2 LC-FR1	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC
111	3C6 VL 1 LC-FR2	WYQQKPEQSPKLLIY
112	3C6 VL 2, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4LC-FR2	WYQQKPGQPPKLLIY
113	3C6 VL 1 LC-FR3	GVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHC
114	3C6 VL 2 LC-FR3	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC
115	3C6 VL 1, 3C6 VL 2 LC-FR4	FGGGTKLEIK
116	3C6 VH 2.1	EVQLVQSGPELKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVKQAHGQRLEWIGDINPHNGGPIYNQKF TGRATLTVDKSASTAYMELRSLTSEDVAVYYCARGELGHWYFDWWGQGTTVTVSS
117	3C6 VH 2.2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYNQKF TGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDWWGQGTTVTVSS
118	3C6 VH 2.3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVRQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYNQKF TGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDWWGQGTTVTVSS
119	3C6 VH 2.4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVRQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYNQK FTGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDWWGQGTTVTVSS
120	3C6 VH 2.5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVRQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYNQ KFTGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDWWGQGTTVTVSS
121	3C6 VL 2.1	DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLDGSGVPARF SGSGSGTDFTLNIHPLEEEDFATYYCQHSRDLPTTFGGGTKLEIK
122	3C6 VL 2.2	DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLDGSGVPARF SGSGSGTDFTLTISSLEEDFATYYCQHSRDLPTTFGGGTKLEIK
123	3C6 VL 2.3	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLDGSGVPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQHSRDLPTTFGGGTKLEIK
124	3C6 VL 2.4	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLDGSGVPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQHSRDLPTTFGGGTKLEIK
125	3C6 VL 1.1	NIVMTQSPDLSVSVGERATLNCKASENVVTYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFTG SGSATDFTLTISSLQAEDLADYHCGQGYSPYTFGGGTKLEIK
126	3C6 VL 1.2	NIVMTQSPDLSAVSVGERATLNCKASENVVTYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFTG GSATDFTLTISSLQAEDLADYHCGQGYSPYTFGGGTKLEIK
127	3C6 VL 1.3	DIVMTQSPDLSAVSLGERATLNCKASENVVTYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFSGS GSATDFTLTISSLQAEDLADYHCGQGYSPYTFGGGTKLEIK
128	3C6 VL 1.4	DIVMTQSPDLSAVSLGERATLNCKASENVVTYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFSGS GSATDFTLTISSLQAEDVAVYHCGQGYSPYTFGGGTKLEIK
129	3C6 VH 2.1 HC-FR1	EVQLVQSGPELKKPGASVKISCKASGYTFT
130	3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3 HC-FR1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT
131	3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT
132	3C6 VH 2.1 HC-FR2	WVKQAHGQRLEWIG
133	3C6 VH 2.2 HC-FR2	WVKQAPGQRLEWIG
134	3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4 HC-FR2	WVRQAPGQRLEWIG
135	3C6 VH 2.5 HC-FR2	WVRQAPGQRLEWIG
136	3C6 VH 2.1 HC-FR3	RATLTVDKSASTAYMELRSLTSEDVAVYYCAR
137	3C6 VH 2.2 HC-FR3	RATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
138	3C6 VH 2.3	RVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

[1393]

	HC-FR3	
139	3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-FR3	RVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
140	3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-FR4	WGQGTTVTVSS
141	3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2 LC-FR1	DIVLTQSPASLALSPGERATLSC
142	3C6 VL 2.3 LC-FR1	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
143	3C6 VL 2.4 LC-FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
144	3C6 VL 2.1 LC-FR2	WYQQKPGQPPRLLIY
145	3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
146	3C6 VL 2.1 LC-FR3	GVPARFSGSGSGTDFTLNHPLEEEEDFATYYC
147	3C6 VL 2.2 LC-FR3	GVPARFSGSGSGTDFTLTISSEEEEDFATYYC
148	3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-FR3	GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC
149	3C6 VL 2.1 3C6 VL 2.2 3C6 VL 2.3 3C6 VL 2.4 3C6 VL 1.1 3C6 VL 1.2 3C6 VL 1.3 3C6 VL 1.4 LC-FR4	FGQGTKLEIK
150	3C6 VL 1.1 LC-FR1	NIVMTQSPDSLVSIVGERATLNC
151	3C6 VL 1.2 LC-FR1	NIVMTQSPDSLAVSVGERATLNC
152	3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-FR1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC
153	3C6 VL 1.1 3C6 VL 1.2 LC-FR3	GVPDRFTGSGSATDFTLTISLQAEDLADYHC
154	3C6 VL 1.3 LC-FR3	GVPDRFSGSGSATDFTLTISLQAEDLADYHC
155	3C6 VL 1.4 LC-FR3	GVPDRFSGSGSATDFTLTISLQAEDVAVYHC
156	1H2 VH	QAQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGITWVKQRTGQGLEWIGDIYPRSGNIYYNENFK GEATLTADKSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARSGWEGWFAYWGQGLTVTSV
157	1H2 VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNIITCKASQDVGSAAVWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRHTGVDPDRFTG SGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYRTFGGGTKLEIK
158	1H2 HC-CDR1	SYGIT
159	1H2 HC-CDR2	DIYPRSGNIYYNENFKG
160	1H2 HC-CDR3	SGWEGWFAY
161	1H2	KASQDVGSAAV

[1394]

	LC-CDR1	
162	1H2 LC-CDR2	WASTRHT
163	1H2 LC-CDR3	QQYSSYRT
164	1H2 HC-FR1	QAQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFT
165	1H2 HC-FR2	VVWQRTGQGLEWIG
166	1H2 HC-FR3	EATLTADKSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCAR
167	1H2 HC-FR4	WGQGLTVTVSV
168	1H2 LC-FR1	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNIIC
169	1H2 LC-FR2	WYQQKPGQSPKVLIIY
170	1H2 LC-FR3	GVPDRFTGSGSGDFTLTISNVQSEDLADYFC
171	1H2 LC-FR4	FGGGTKLEIK
172	1H2 VH	CAGGCTCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCGAGGCCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGT CCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATGGTATAACCTGGGTGAAGCAGAGA GGCAGGGCCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTATCCTAGAAAGTGGTAATATTTATTACAATGAG AACTTCAAGGGCGAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTATATGCAGCT CAGCAGACTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGATCCGGGTGGGAGGGCT GGTTTGCTTATTGGGGCCAAGGGAAGTCTGGTCACTGTCTCTGTA
173	1H2 VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAACATC ACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGGGTAGTGTGTAGTCTGGTATCAACAGAAACAGGGCA ATCTCTAAAGTACTGATTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTTAC AGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTGAAGACTTGG CAGATTATTTCTGCAGCAATATAGCAGTTATCGGACGTTCCGGTGGAGGCCAACAGCTGGAAA TCAAA
174	7D4 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDVWVQSQGKREWIIGDINPNYGGTIYNQKF KQKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDITVYYCTRGEIGHWYFDVWGTGTTTVSS
175	7D4 VL	DIVLTQSPPSLTVSLGQRATISCRASKSVSASGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLTSNLESGVPARF SGSGSGDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSWDLPPITFGGGTKLEIK
176	7D4 HC-CDR1	DYNMD
177	7D4 HC-CDR2	DINPNYGGTIYNQKFKG
178	7D4 HC-CDR3	GELGHWYFDV
179	7D4 LC-CDR1	RASKSVSASGYSYMH
180	7D4 LC-CDR2	LTSNLES
181	7D4 LC-CDR3	QHSWDLPPIT
182	7D4 HC-FR1	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFT
183	7D4 HC-FR2	VVWQSQGKREWIG
184	7D4 HC-FR3	KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDITVYYCTR
185	7D4 HC-FR4	WGTGTTTVSS
186	7D4 LC-FR1	DIVLTQSPPSLTVSLGQRATISC
187	7D4 LC-FR2	WYQQKPGQPPKLLIY
188	7D4 LC-FR3	GVPARFSGSGDFTLNIHPVEEEDAATYYC
189	7D4	FGGGTKLEIK

[1395]

	LC-FR4	
190	7D4 VH	GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGTCAA GGAAAGAGACTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTAACTATGGTGGTACTATCTACAACCAG AAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCCTCAGCAGACGCTACATGGAGCT CCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTACAGTCTATTACTGTACAAGAGGGAACTGGGTCACT GGTACTTCGATGTCTGGGGCAGACGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
191	7D4 VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTCCTTAACTGTGTCTCTGGGGCAGAGGGCCACCAT CTCATGCAGGGCCAGTAAAAGTGTGAGTGCCTGGCTATAGTTATATGCACCTGGTACCAACA GAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCTTACATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCC TGCCAGGTTGAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTACCCCTCAACATCCATCCTGTGGAGG AGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTGACGACAGTGGGACCTTCTCCGACGTTGCGTGGA GGCACCAGCTGGAAATCAAA
192	8H11 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYFTFDYINIDWVKQSHGKSLWIGDINPNYGGTLYNQKFK GKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCARGELGHWFYFDVWGTGTTVTVSS
193	8H11 VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSDYSYMHWYQQKPGHPPKLLIYASNLES GVPARFSGSGSDFTLNHPVEEEDAATYFCQHSRDLPTTFGGGKLEIK
194	8H11 HC-CDR1	DYND
195	8H11 HC-CDR2	DINPNYGGTLYNQKFKG
196	8H11 HC-CDR3	GELGHWFYFDV
197	8H11 LC-CDR1	RASKSVSTSDYSYMH
198	8H11 LC-CDR2	LASNLES
199	8H11 LC-CDR3	QHSRDLPTT
200	8H11 HC-FR1	EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYFT
201	8H11 HC-FR2	WVKQSHGKSLWIG
202	8H11 HC-FR3	KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCAR
203	8H11 HC-FR4	WGTGTTVTVSS
204	8H11 LC-FR1	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC
205	8H11 LC-FR2	WYQQKPGHPPKLLIY
206	8H11 LC-FR3	GVPARFSGSGSDFTLNHPVEEEDAATYFC
207	8H11 LC-FR4	FGGGKLEIK
208	8H11 VH	GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATAC CCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATAGACTGGGTGAAGCAGAGCCAT GGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTAATTATGGTGGTACTCTCTACAACCAG AAGTTCAAGGGCAAGGCAACATTGACTGTAGACAAGTCCCTCAGCAGACGCTACATGGAACT CCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGACGTCTATTACTGTGCAAGAGGGAACTGGGTCACT GGTACTTCGATGTCTGGGGCAGACGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
209	8H11 VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCAT CTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTGAGTGCCTGGCTATAGTTATATGCACCTGGTACCAACA GAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCC TGCCAGGTTGAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTACCCCTCAACATCCATCCTGTGGAGG AGGAGGATGCTGCAACCTATTCTGTGACGACAGTAGGACCTTCTCCGACGTTGCGTGGA GGCACCAGCTGGAAATCAAA
210	YU100-G08 VH- 02A VL	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLE EGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTLSTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDYN ERSGVPDRFSGSKSNTASLTISGLQAEEADYYCASVAGRYTWMFGGGTKVTVLQPKAAPS VTLFPPS
211	인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4;	ASTKGPSVFFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMSRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL

[1396]

	UniProt: P01861, v1)	NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
212	CH1 IgG4 (P01861의 위치 1-98, v1)	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTIKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
213	힌지 IgG4 (P01861의 위치 99-110, v1)	ESKYGPPCPSCP
214	CH2 IgG4 (P01861의 위치 111-220, v1)	APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
215	CH3 IgG4 (P01861의 위치 221-327, v1)	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
216	인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1; S241P)	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTIKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
217	힌지 IgG4 (P01861의 위치 99-110, v1; S241P)	ESKYGPPCPSCP
218	인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1; S241P 및 L248E)	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTIKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
219	CH2 IgG4 (P01861의 위치 111-220, v1; L248E)	APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
220	YU100-G08 VH - 인간 IgG1 불변 영역 (IGHG1; UniProt: P01857-1, v1)	QVQLVQSGGGVVPGRSLRSLCAASGFTFSSYGMHWRRQAPGKGLWEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK
221	YU100-G08 VH - 인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1)	QVQLVQSGGGVVPGRSLRSLCAASGFTFSSYGMHWRRQAPGKGLWEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTIKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
222	YU100-G08 VH - 인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1; S241P)	QVQLVQSGGGVVPGRSLRSLCAASGFTFSSYGMHWRRQAPGKGLWEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTIKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK
223	YU100-G08 VH - 인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1)	QVQLVQSGGGVVPGRSLRSLCAASGFTFSSYGMHWRRQAPGKGLWEWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTIKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLK

[1397]

	v1; S241P 및 L248E)	VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLQK
224	02A VL-Ck CL (IGC1; UniProt: P01834-1, v2)	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVRNERSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGKTKVTLVLRVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
225	3C6 VH 2.2 - 인간 IgG1 불변 영역 (IGHG1; UniProt: P01857-1, v1)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFDYNMMDVVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYKQK TGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPS SLGKTYITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLQK
226	3C6 VH 2.2 - 인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFDYNMMDVVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYKQK TGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPS SLGKTYITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLQK
227	3C6 VH 2.2 - 인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1; S241P)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFDYNMMDVVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYKQK TGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPS SLGKTYITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLQK
228	3C6 VH 2.2 - 인간 IgG4 불변 영역 (IGHG4; UniProt: P01861, v1; S241P 및 L248E)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFDYNMMDVVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGPIYKQK TGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPS SLGKTYITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLQK
229	3C6 VL 2.2 - Ck CL (IGC1; UniProt: P01834-1, v2)	DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHVYQQKPGQAPRLLIYLASNLDSDGVPARF SGGSGDFTLTISSLEEDFATYYCQHSRDLPTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
230	3C6 VL 2.1 - Ck CL (IGC1; UniProt: P01834-1, v2)	DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHVYQQKPGQAPRLLIYLASNLDSDGVPARF SGGSGDFTLTISSLEEDFATYYCQHSRDLPTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
231	C, CL (IGLC1; UniProt: P0CG04, v1)	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
232	C, CL (IGLC2; UniProt: P0DOY2, v1)	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
233	C, CL (IGLC3; UniProt: P0DOY3, v1)	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
234	C, CL (IGLC6; UniProt: P0CF74, v1)	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTG VETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS
235	C, CL (IGLC7; UniProt: A0M8Q6, v3)	GQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFNPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTTKPSKQSNK KYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
236	02A VL-C, CL (IGLC1; UniProt: P0CG04, v1)	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVRNERSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGKTKVTLGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
237	02A VL-C, CL (IGLC2; UniProt: P0DOY2, v1)	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVRNERSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGKTKVTLGQPKAAPSVTFLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS

[1398]

		RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
238	02A VL-C, CL (IGLC3; UniProt: P0DOY3, v1)	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVRNERSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGKTKVTLGQPKAAPSVTFLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
239	02A VL-C, CL (IGLC6; UniProt: P0CF74, v1)	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVRNERSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGKTKVTLGQPKAAPSVTFLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTG VETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS
240	02A VL-C, CL (IGLC7; UniProt: A0M8Q6, v3)	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSDDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVRNERSGVPDR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYAGRYTWMFGGKTKVTLGQPKAAPSVTFLFPPSSE ELQANKATLVCLVSDFNPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTTKPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS

[1399]

[1400]

본 발명의 태양 및 실시형태의 넘버링 단락(과라):

[1401]

1. IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서,

[1402]

상기 항원-결합 분자가

[1403]

(i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

[1404]

서열번호 36 또는 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1

[1405]

서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2

[1406]

서열번호 39 또는 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및

[1407]

(ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:

- [1408] 서열번호 41, 42 또는 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1409] 서열번호 44, 45 또는 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1410] 서열번호 80 또는 81의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1411] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1412] 2. 단락 1에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1413] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1414] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1415] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1416] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1417] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1418] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1419] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1420] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1421] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1422] 3. 단락 1에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1423] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1424] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1425] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1426] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1427] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1428] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1429] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1430] 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1431] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1432] 4. 단락 1에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1433] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1434] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1435] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1436] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1437] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1438] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1439] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1440] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1441] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1442] 5. 단락 1 또는 단락 2에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1443] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

- [1444] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1445] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1446] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1447] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1448] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1449] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1450] 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1451] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1452] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1453] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1454] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1455] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1456] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1457] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1458] 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1459] (c) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1460] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1461] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1462] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1463] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1464] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1465] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1466] 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1467] (d) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1468] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1469] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1470] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1471] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1472] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1473] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1474] 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1475] (e) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1476] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1477] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1478] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1479] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:

- [1480] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1481] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1482] 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1483] (f) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1484] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1485] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1486] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1487] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1488] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1489] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1490] 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1491] (g) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1492] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1493] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1494] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1495] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1496] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1497] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1498] 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [1499] (h) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1500] 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1501] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1502] 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1503] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1504] 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1505] 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1506] 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1507] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1508] 6. 단락 1 또는 단락 3에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1509] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1510] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1511] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1512] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1513] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1514] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1515] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2

- [1516] 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1517] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1518] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1519] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1520] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1521] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1522] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1523] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1524] 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1525] (c) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1526] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1527] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1528] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1529] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1530] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1531] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1532] 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1533] (d) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1534] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1535] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1536] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1537] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1538] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1539] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1540] 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1541] (e) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1542] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1543] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1544] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1545] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1546] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1547] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1548] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1549] (f) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1550] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1551] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2

- [1552] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1553] (i) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1554] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1555] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1556] 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1557] (g) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1558] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1559] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1560] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1561] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1562] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1563] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1564] 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [1565] (h) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1566] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1567] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1568] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1569] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1570] 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1571] 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1572] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1573] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1574] 7. 단락 1 또는 3에 있어서, 항원 결합 분자가
- [1575] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1576] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1577] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1578] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1579] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1580] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1581] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1582] 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1583] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1584] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1585] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1586] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1587] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:

- [1588] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1589] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1590] 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1591] (c) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1592] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1593] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1594] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1595] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1596] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1597] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1598] 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1599] (d) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1600] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1601] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1602] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1603] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1604] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1605] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1606] 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1607] (e) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1608] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1609] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1610] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1611] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1612] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1613] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1614] 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1615] (f) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1616] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1617] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1618] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1619] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1620] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1621] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1622] 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3;
- [1623] (g) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

- [1624] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1625] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1626] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1627] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1628] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1629] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1630] 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [1631] (h) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1632] 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1633] 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1634] 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1635] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1636] 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1637] 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1638] 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1639] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1640] 8. 단락 1 내지 7 중의 어느 하나에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1641] 서열번호 6, 8 또는 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1642] 서열번호 82, 83 또는 84의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [1643] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1644] 9. 단락 8에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1645] 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1646] 서열번호 82의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [1647] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1648] 10. 단락 8에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1649] 서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1650] 서열번호 83의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [1651] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1652] 11. 단락 8에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1653] 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1654] 서열번호 84의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [1655] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1656] 12. 단락 8 또는 단락 9에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1657] (a) 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1658] 서열번호 12의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;

- [1695] (b) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1696] 서열번호 29의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [1697] (c) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1698] 서열번호 30의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [1699] (d) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1700] 서열번호 31의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [1701] (e) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1702] 서열번호 32의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [1703] (f) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1704] 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;
- [1705] (g) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1706] 서열번호 34의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; 또는
- [1707] (h) 서열번호 10의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1708] 서열번호 35의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [1709] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1710] 15. IL-11에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자로서,
- [1711] 상기 항원-결합 분자가
- [1712] (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1713] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1714] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1715] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1716] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1717] 서열번호 98 또는 101의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1718] 서열번호 99 또는 102의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1719] 서열번호 100 또는 103의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1720] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1721] 16. 단락 15에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1722] (a) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:
- [1723] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1724] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1725] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1726] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1727] 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1728] 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1729] 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3; 또는
- [1730] (b) (i) 하기 CDR을 도입한 중쇄 가변(VH) 영역:

- [1731] 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR1
- [1732] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2
- [1733] 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3; 및
- [1734] (ii) 하기 CDR을 도입한 경쇄 가변(VL) 영역:
- [1735] 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR1
- [1736] 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2
- [1737] 서열번호 103의 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3
- [1738] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1739] 17. 단락 15 또는 16에 있어서, 항원-결합 분자가
- [1740] 서열번호 91, 92, 116, 117, 118, 119 또는 120의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HV 영역; 및
- [1741] 서열번호 93, 94, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127 또는 128의 아미노산 서열과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역
- [1742] 을 포함하는, 항원-결합 분자.
- [1743] 18. 단락 1 내지 17 중의 어느 하나에 있어서, 항원-결합 분자가 IL-11 매개 신호전달을 억제할 수 있는, 항원-결합 분자.
- [1744] 19. (i) 단락 1 내지 18 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자 및 (ii) IL-11 이외의 항원에 결합할 수 있는 항원-결합 분자를 포함하는, 임의로 단리된, 항원-결합 분자.
- [1745] 20. 단락 1 내지 19 중의 어느 하나에 있어서, 상기 항원-결합 분자가 IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와, IL-11 수용체 사이의 상호작용을 억제할 수 있는, 항원-결합 분자.
- [1746] 21. 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR).
- [1747] 22. 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자 또는 단락 21에 따르는 CAR을 코딩하는, 임의로 단리된, 핵산 또는 복수의 핵산.
- [1748] 23. 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산을 포함하는, 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터.
- [1749] 24. 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 또는 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 포함하는, 세포.
- [1750] 25. 핵산(들) 또는 발현 벡터(들)로부터 항원-결합 분자 또는 CAR의 발현에 적합한 조건하에서, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산 또는 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터를 배양하는 것을 포함하는, 방법.
- [1751] 26. 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 또는 단락 24에 따르는 세포를 포함하는, 조성물.
- [1752] 27. 의학적 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 단락 24에 따르는 세포, 또는 단락 26에 따르는 조성물.
- [1753] 28. 섬유증, 섬유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 또는 염증을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 단락 24에 따르는 세포, 또는 단락 26에 따르는 조성물.
- [1754] 29. 섬유증, 섬유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 또는 염증을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서, 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는

는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 단락 24에 따르는 세포, 또는 단락 26에 따르는 조성물의 용도.

- [1755] 30. 치료학적 또는 예방학적 유효량의 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 단락 24에 따르는 세포 또는 단락 26에 따르는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 심유증, 심유증을 특징으로 하는 질환, 암, 염증, 또는 염증을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [1756] 31. IL-11-발현 세포를 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, IL-11 매개 신호전달을 억제하는 방법.
- [1757] 32. IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체에 결합된 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자를 포함하는, 임의로 단리된, 시험관내 복합체.
- [1758] 33. IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자와 접촉시키고, 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는, 방법.
- [1759] 34. IL-11-표적화 제제로 치료하기 위한 대상체를 선택 또는 계층화하는 방법으로서, 상기 방법은, 시험관내에서, 대상체로부터의 샘플을 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자와 접촉시키고, 항원-결합 분자와, IL-11 또는 IL-11을 포함하는 복합체와의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는, 방법.
- [1760] 35. 시험관내 또는 생체내 진단 또는 예후 제제로서 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자의 용도.
- [1761] 36. 소정 양의 단락 1 내지 20 중의 어느 하나에 따르는 항원-결합 분자, 단락 21에 따르는 CAR, 단락 22에 따르는 핵산 또는 복수의 핵산, 단락 23에 따르는 발현 벡터 또는 복수의 발현 벡터, 단락 24에 따르는 세포, 또는 단락 26에 따르는 조성물을 포함하는, 부품 키트.
- [1762] ***
- [1763] 본 발명은, 이러한 조합이 명백하게 불투과성이거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고는, 기재된 태양 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.
- [1764] 본원에서 사용된 섹션 제목은 구조적 목적만을 위한 것이고, 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [1765] 본 발명의 태양 및 실시형태는, 첨부 도면을 참조하여, 예로서 설명한다. 추가의 태양 및 실시형태는 당해 기술분야의 당업자에게 명백할 것이다. 이 텍스트에 언급된 모든 문서는 참조에 의해 본원에 도입된다.
- [1766] 이하의 특허청구범위를 포함하는 본 명세서 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다 (comprise)" 및 변형 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은, 지정된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 그룹의 포함을 의미하는 것으로 이해되지만, 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 그룹의 배제하는 것은 아니다.
- [1767] 본 명세서 및 첨부 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는, 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 또 다른 특정 값까지 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 또 다른 양태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게는, 값이 근사치로서 표현되는 경우, 선행어 "약"의 사용에 의해, 특정 값이 또 다른 실시형태를 형성하는 것으로 이해된다.
- [1768] 핵산 서열이 본원에 개시되는 경우, 이의 역 보체도 또한 명시적으로 고려된다.
- [1769] 본원에 기재된 방법은 바람직하게는 시험관내에서 수행될 수 있다. 용어 "시험관내"는 배양 중의 세포를 사용하여 수행되는 절차를 포함하는 것으로 의도되고, 용어 "생체내"는 무손상 다세포 생물을 사용하여/이에 대한 절차를 포함하는 것으로 의도된다.

도면의 간단한 설명

- [1770] 이제, 본 발명의 원리를 설명하기 위한 실시형태 및 실험은 첨부 도면을 참조하여 설명한다.

- 도 1.** 인간 IL-11 및 마우스 IL-11 둘 다에 결합할 수 있는 인간 항-인간 IL-11 항체를 동정하기 위해 사용된 패닝 전략을 요약한 표.
- 도 2.** 86개 인간 항-IL-11 항체 후보에 대해 ELISA에 의해 결정된 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대한 결합 신호의 강도를 나타내는 산포도.
- 도 3.** 56개 인간 항-인간 IL-11 항체 클론을 요약한 표.
- 도 4A 및 4B.** 인간 항-IL-11 항체의 존재하에, TGFβ1으로 자극한 후, 대조군(비자극된) 섬유아세포와 비교하여, αSMA 양성 세포의 퍼센트의 배수 변화에 의해 결정된 바와 같이, 인간 심방 섬유아세포에서 시험관내에서 IL-11에 의해 매개된 신호전달의 인간 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 차트. (4A) 비자극된 세포 (=1)과 비교하여 αSMA-양성 세포의 비율의 배수 변화를 나타내는 막대 차트. (4B) αSMA-양성 세포(활성화된 섬유아세포)의 퍼센트를 나타내는 막대 차트.
- 도 5A 및 5B.** 인간 항-IL-11 항체의 존재하에, TGFβ1으로 처리한 후, 대조군(비자극된) 섬유아세포와 비교하여, αSMA 양성 세포의 퍼센트의 배수 변화에 의해 결정된 바와 같이, (5A) 마우스 심방 섬유아세포 및 (5B) 마우스 피부 섬유아세포에서 시험관내에서 IL-11에 의해 매개된 신호전달의 인간 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 차트.
- 도 6.** 인간 항-IL-11 항체의 존재하에, 하이퍼 IL-11로 자극한 후, 대조군(비자극된) 섬유아세포와 비교하여, αSMA 양성 세포의 퍼센트의 배수 변화에 의해 결정된 바와 같이, 인간 심방 섬유아세포에서 시험관내에서 하이퍼 IL-11에 의해 매개된 IL-11 트랜스 신호전달의 인간 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 차트.
- 도 7.** 56개 인간 항-IL-11 항체에 대한 도 4 내지 6의 배수 변화 데이터를 요약한 표. 1 내지 56으로 넘버링된 항체 후보는 도 3에 지시된 클론 명칭에 상응한다. "산업 표준"은 모노클로날 마우스 항-IL-11 IgG2A(클론 #22626; Catalog No. MAB218; R&D Systems, MN, USA)이다.
- 도 8A 및 8B.** 하이퍼 IL-11에 반응한 섬유아세포 활성화를 나타내는 그래프. 세포는 지시된 양(ng/ml)의 하이퍼 IL-11 또는 재조합 IL-11으로 자극시키고, 섬유아세포 활성화는 α-SMA 양성 세포의 퍼센트의 분석에 의해 측정했다. (8A) 및 (8B)는 2개의 상이한 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 9.** 하이퍼 IL-11에 의한 초대 섬유아세포에서 IL-11 분비의 유도를 나타내는 그래프. 세포는 하이퍼 IL-11로 자극시키고, IL-11 RNA 및 천연 IL-11 단백질 수준은 지시된 시점에서 ELISA에 의해 세포 배양 상청액에서 측정했다.
- 도 10A 내지 10F.** ELISA에 의해 결정된 바와 같이 인간 IL-11에 대한 인간 항-IL-11 항체의 결합을 나타내는 그래프. (10A) 클론 YU45-A3, YU45-A10, YU45-D11, YU45-E11, YU45-D12 및 YU33-A2(IgG)에 대한 ELISA. (10B) 클론 YU45-G1, YU45-B2, YU45-A5, YU45-E3, YU45-F8 및 YU33-H3(IgG)에 대한 ELISA. (10C) 클론 YU45-G8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3 및 YU33-E3(IgG)에 대한 ELISA. (10D) 클론 YU45-A8, YU45-B5, YU45-D9, YU45-G7, YU45-B6 및 YU45-F9에 대한 ELISA. (10E) 클론 YU45-F5, YU46-B5, YU45-C1, YU46-A8, YU46-B6 및 YU45-F9에 대한 ELISA. (10F) 클론 YU46-E3, YU46-G8, YU46-D3, YU45-B6, YU45-C1 및 YU45-F9에 대한 ELISA.
- 도 11.** ELISA 분석에 의해 결정된 바와 같이, IL-11에 대한 인간 항-IL-11 항체의 결합에 대해 결정된 EC50 값을 요약한 표.
- 도 12.** 항체 경쇄 서플링의 프로세스의 개략도.
- 도 13.** 16개 마우스 항-인간 IL-11 항체 클론을 요약한 표.
- 도 14.** 마우스 항-IL-11 항체의 존재하에, TGFβ1으로 자극 후, 대조군(비자극된) 섬유아세포와 비교하여, αSMA 양성 세포의 퍼센트의 배수 변화에 의해 결정된 바와 같이, 인간 심방 섬유아세포에서 시험관내에서 IL-11에 의해 매개된 신호전달의 마우스 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 차트.
- 도 15.** 마우스 항-IL-11 항체의 존재하에, TGFβ1으로 자극 후, 대조군(비자극된) 섬유아세포와 비교하여, αSMA 양성 세포의 퍼센트의 배수 변화에 의해 결정된 바와 같이, 마우스 심방 섬유아세포에서 시험관내에서 IL-11에 의해 매개된 신호전달의 마우스 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 차트.
- 도 16.** 마우스 항-IL-11 항체의 존재하에 하이퍼 IL-11로 자극 후, 대조군(비자극된) 섬유아세포와 비교하여,

세포 배양물 중의 MMP2 양의 배수 변화에 의해 결정된 바와 같이, 인간 심방 섬유아세포에서 시험관내에서 하이퍼 IL-11에 의해 매개된 IL-11 트랜스 신호전달의 마우스 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 차트.

도 17. 16개 마우스 항-IL-11 항체에 대한 도 14 내지 16의 배수-변화 데이터를 요약한 표. 1 내지 16으로 번호된 항체 후보는 도 13에 나타난 클론 명칭에 상응한다. 산업 표준은 모노클로날 항체 항-IL-11 IgG2A(클론 #22626; Catalog No. MAB218; R&D Systems, MN, USA)이다.

도 18A 내지 18H. (A-B) iQue 분석에 의해 결정된 바와 같이, 인간 IL-11에 대한 마우스 항-IL-11의 결합을 나타내는 표 및 막대 차트. (18A) 실험 결과를 요약한 표. (18B) 양성 대조군 항-FLAG 항체(100%)와 비교하여 결합의 강도를 나타내는 막대 차트; 넘버는 도 17에 나타난 클론에 상응한다. (C-E) TGFβ1으로 자극한 (18C) 인간 및 (18D) 마우스 섬유아세포, 또는 하이퍼 IL-11(IL-11:IL11RA)로 자극한 (18E) 인간 섬유아세포에서 IL-11 신호전달을 중화시키는 항체. (18F) 재조합 IL-11로 자극한 인간 섬유아세포에서 3C6에 의한 섬유성 반응의 중화. (18G) 하이퍼 IL-11(IL-11:IL11RA)로 자극한 인간 섬유아세포에서 3C6에 의한 섬유성 반응의 중화. (18H) TGFβ1(좌측) 또는 IL-11(우측)으로 자극한 인간 HSC에서 3C6에 의한 섬유성 반응의 중화.

도 19. 경쇄 서플링 후, 인간 IL-11 및 마우스 IL-11 둘 다에 결합할 수 있는 인간 항-인간 IL-11 항체를 동정하는데 사용된 패닝 전략을 요약한 표.

도 20. 경쇄-서플링 인간 항-IL-11 항체에 대해 ELISA 검정에 의해 결정된 바와 같이 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대한 결합 신호를 나타내는 산포도. 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대해 교차-반응성 결합을 나타내는 66개 항체가 동정되었다(흑색 원). 마우스 IL-11 단독에 대한 결합을 나타내는 항체는 회색 원으로 제시되어 있다.

도 21A 및 21B. 64개 고유한 경쇄-서플링 인간 항-IL-11 항체에 대해 ELISA 검정에 의해 결정된 바와 같이 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대한 결합을 나타내는 막대 차트(21A) 및 표(21B).

도 22. ELISA에 의해 결정된 바와 같이, 인간 IL-11에 대한 지시된 경쇄 서플링 항-IL-11 항체의 결합에 대한 EC50 값(ng/ml)을 나타내는 막대 차트.

도 23A 내지 23E. TGFβ1에 반응하여 인간 심방 섬유아세포에 의한 MMP2 분비에 대한 항-IL-11 항체의 효과를 나타내는 막대 차트. 23A 및 23B는 2개 별도 실험의 결과를 나타낸다. 세포는, 지시된 경쇄 서플링 항-IL-11 항체의 존재하에 또는 인간 IgG1 이소형 대조군의 존재하에, 24시간 동안 TGFβ1(5ng/ml)의 존재하에 배양했다. 배양 중의 세포에 의한 기초 MMP2 분비는, 인간 IgG1 이소형 대조군의 존재하에, TGFβ1의 부재하에 배양에 의해 측정했다. 수평 라인은, TGFβ1(NEG)의 부재하에 인간 IgG1 이소형 대조군 항체의 존재하에 24시간 동안 배양한 심방 섬유아세포에 의한 기초 MMP2 분비; 및 5ng/ml TGFβ 및 인간 IgG1 이소형 대조군 항체(POS)의 존재하에 24시간 동안 배양한 심방 섬유아세포에 의한 MMP2 분비를 나타낸다. 23C는, MMP2 수준을 모니터링함으로써 평가한 시험관내에서 섬유성 반응의 중화를 나타낸다. 초대 인간 섬유아세포를 TGFβ1(5ng/ml) 및 IgG1 포맷의 상이한 농도의 항체 후보와 함께 인큐베이팅했다. 섬유아세포에 의한 상정액 내로의 MMP2 분비를 평가하여, 억제 %를 추정했다. 23D는 클론 YU100-G08 및 YU100-H01에 대한 시험관내에서 섬유성 반응의 중화를 나타낸다. 23E는 클론 YU100-G08 및 YU100-H01에 대한 트랜스 IL-11 신호전달의 중화를 나타낸다.

도 24. 지시된 경쇄 서플링 항-IL-1 항체 클론의 기능적 특성화에 관한 도 22, 23A 및 23B의 결과를 요약한 표. N.D.= 측정하지 않음.

도 25A 및 25B. 신장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 신장 절편의 조직학적 분석의 결과를 나타내는 이미지 및 그래프. 신장 섬유증은, 비히클(0.3M NaHCO₃) 마우스에 엽산(FA, 180mg/kg)의 복강내(IP) 주사에 의해 유발했고; 대조군 마우스는 비히클 단독을 투여했다. 마우스는, 엽산 손상 후 1일부터 실험 동안 이소형 대조군 IgG2(20mg/kg, 3×1주당, 복강내), 항-IL-11 항체(20mg/kg, 3×1주당, 복강내)를 투여했다. 동물은 엽산-유발 신장 손상의 28일 후에 희생시키고, 매슨(Masson) 트리크롬 염색을 사용하여 섬유증에 대해 조직학적으로 분석했다. (25A) 매슨 트리크롬 염색된 신장 절편의 이미지. 콜라겐을 함유하는 섬유성 영역은 보다 밝게 보이는 건강한 영역과 비교하여 어둡게 보인다. (25B) 총 신장 면적의 퍼센트(%) (그래프)로서 표시된 콜라겐 면적의 절반-정량 분석을 나타내는 그래프. ***, FA+IgG, ANOVA와 비교하여 P< 0.001.

도 26. 신장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 뇨중 알부민/크레아틴 비율을 나타내는 그래프. 신장 섬유증은 비히클(0.3M NaHCO₃) 마우스에서 엽산(FA, 180mg/kg)의 복강내(IP) 주사에 의해 유발했

고; 대조군 마우스는 비히클 단독을 투여했다. FA 처리 마우스는 염산 손상후 1일부터 실험 동안 이소형 대조군 IgG2(20mg/kg, 3×1주당, 복강내) 또는 항-IL11 항체(20mg/kg, 3×1주당, 복강내)를 투여했다. 마우스를 대사 케이지에 넣고, 뇨중 크레아틴 및 알부민을, 제조업자의 지시에 따라 시판 검정(Abcam)을 사용하여 측정했다. ***, FA+IgG, ANOVA와 비교하여 P< 0.001.

도 27A 내지 27C. 신장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스에서 신장 조직의 총 콜라겐을 나타내는 그래프. (27A) 신장 섬유증은 비히클(0.3M NaHCO3) 마우스에서 염산(FA, 180mg/kg)의 복강내(IP) 주사에 의해 유발하고; 대조군 마우스는 비히클 단독을 투여했다. 실험 1일로부터, 처리 그룹의 마우스는 이소형 대조군 IgG2(20mg/kg, 3x 주당) 또는 상이한 용량: 20mg/kg x 3/주; 10mg/kg x 3/주; 10mg/kg x 2/주; 5mg/kg x 3/주; 5mg/kg x 2/주; 1mg/kg x 2/주)의 중화 항-IL11 항체를 모두 복강내 제공했다. 동물은 주사 28일 후에 희생시키고, 제조업자의 프로토콜에 따라 Quickzyme 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 하이드록시프롤린 검정에 의해 섬유증($\mu\text{g/g}$ ($\mu\text{g/g}$))에 대해 분석했다. **, P<0.01; ***, FA+IgG, ANOVA와 비교하여 P< 0.001. 염산 유발된 신장 섬유증에서 신장 콜라겐 함량에 대한 항-IL-11 항체 (27B) BSN-3C6 및 (27C) YU100-G08_02A의 용량-의존적 효과.

도 28A 및 28B. 급성 신장 손상의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 신장 절편의 조직학적 분석의 결과를 나타내는 이미지 및 그래프. (28A) 마우스는, 모의 수술 또는 1개 뇨관의 뇨관 폐색에 의해 처리했다. 마우스는 IgG, 항-IL-11Ra 항체(수술일 -1, 1, 3, 5일에 20mg/kg)을 제공받았고, 손상된 신장(UUO IgG, IL-11Ra) 또는 대축(Con) 손상되지 않은 신장(Con IgG, IL-11)을 수술후 7일에 수거했다. (28B) 관상 손상의 절반-정량 평가는, 실험 조건에 대해 블라인드된 캐스트, 관상 위축 또는 관상 확장의 조직학적 분석에 의해 결정했다(관상 손상 스코어: 0, 없음; 1, 최소; 2, 경도; 3, 중등도; 4, 중도). *, UUO IgG, ANOVA와 비교하여 P<0.05 .

도 29. 인간 간 샘플의 IL-11에 대한 ELISA 웨스턴 블롯의 결과를 나타내는 이미지. 간 수술을 받은 환자로부터 수득한 간 샘플을 웨스턴 블롯 분석에 사용했다. GAPDH의 블롯팅을 로딩 대조군으로 사용했다. 정상 인간 간(NHL)의 샘플은 낮은 수준의 IL-11 단백질을 갖고, 알콜성 간 질환(ALD), 원발성 경화성 담관염(PSC), 원발성 담즙성 간경변(PBC) 또는 비-알콜성 지방간염(NASH)을 포함하는 섬유성 간 질환을 갖는 환자의 샘플은 높은 수준의 IL-11을 가졌다.

도 30A 내지 30C. IL-11 및 간 섬유증. (A) 상이한 처리를 받은 인간 PCLS에 의한 IL-11 분비의 ELISA 분석의 결과를 나타내는 막대 차트. (B) 2 $\mu\text{g/ml}$ 의 IgG 또는 항-IL-11 항체 YU100-G08_02A의 존재하에 IL-11 자극(24시간) 후의 근섬유아세포로 인간 간 정상 세포의 트랜스-분화. (C) YU100-G08_02A는 내인성 및 외인성 IL-11에 의해 자극된 HSC에서 섬유성 반응을 차단한다.

도 31A 및 31B. 비알콜성 지방간염의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 간 조직의 분석 결과를 나타내는 이미지 및 그래프. 당뇨병 마우스(db/db; 랩틴 수용체 결핍)를 8주 동안 정상 고형 식이(좌측, 원 기호) 또는 NASH-유발(메티오닌/콜린 결핍(MCD)) 식이로 유지했다. 동물의 서브셋에서, 중화 항-IL11 항체를 8주 NASH 식이의 최종 3주 동안 투여했다(20mg/kg, 3x/주, 복강내). 간 샘플을 활영하고(31A), 간 조직의 mg당 콜라겐 함량을 평가하고(31B); 각 기호는 개개 동물을 나타낸다. 그래프에 제시된 P 값, ANOVA.

도 32A 내지 32D. 망막 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스로부터 눈 섬유증의 분석 결과를 나타내는 막대 차트 및 이미지. 마우스(그룹당 10마리)를 레이저-유발된 망막 손상(망막당 4회 화상)으로 처리하고, 1, 7, 14 및 21일에 0.5 μg 의 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군 항체를 망막내 투여했다. 눈은 28일에 조직학적 분석을 위해 채취했다. 화상 부위에서 섬유증 영역은 매스 트릭롬 염색에 의해 측정했다. (32A) 대조군(IgG) 또는 항-IL11(IL11) 처리된 마우스에서 섬유증 영역의 정량화를 나타내는 막대 차트. (32B) 대조군 항체 처리된 눈(IGG, 상부 패널) 또는 항-IL11 처리된 눈(IL11, 하부 패널)에서 섬유성 영역의 염색을 나타내는 대표적 이미지. (32C) 마우스는 에일리아(Eylea) + IgG 대조군 또는 에일리아 + BSN-3C6 병용 요법으로 치료했다. 대조군, 낮은 항-IL-11 또는 항-IL-11 처리에서 섬유증 영역의 정량화를 나타내는 막대 차트. (32D) 항-IL-11 요법(낮은 및 높은 농도)의 유리체내 주사(IVT) 전후에 맥락막 혈관신생의 누출 배수 변화의 영역을 나타내는 막대 차트.

도 33A 내지 33C. 피부 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스에서 피부 섬유증의 분석에 관한 개략도, 이미지 및 막대 차트. (33A) 상이한 처리 그룹에 대한 실험 절차의 개략도. 그룹 1 및 2는 블레오마 이신(BLM) 및 항-IL-11 항체(그룹 1) 또는 IgG 대조군 항체(그룹 2)로 처리했다. 그룹 3은 비히클(PBS)를 단독 주사하고, 섬유증을 발증하지 않았다. (33B) 주사 부위로부터 동일한 거리에서 피부 절편의 매스 트릭롬 염

색을 나타내는 이미지. 진피 두께는 흑색 막대로 제시되어 있다. (33C) 진피 두께의 분석 결과(처리 그룹에는 블라인드됨)를 나타내는 막대 차트. 평균 진피 두께는 상피 층의 하부로부터 진피 백색 지방 조직 층의 상부까지 샘플당 40 시야에 걸쳐 결정했다. 각 포인트는 동물을 나타낸다. P 값은 대응하지 않는 양측 t-검정을 사용하여 계산했다.

도 34. 심장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스에서 심장 섬유증의 조직학적 분석 결과를 나타내는 이미지. 마우스(C57B16, 수컷, 8-12주령)은, 섬유증을 유발하는 황 대동맥 협착(TAC) 또는 모의 수술을 받았다. TAC-처리 동물은 대조군 항체(20mg/kg, 3x/주, 복강내) 또는 중화 항-IL-11 항체(20mg/kg, 3x/주, 복강내)를 제공받았다. 2주 후, 심장을 채취하고, 매슨 트릭롬 염색을 사용하여 섬유증 정도에 대해 평가했다.

도 35A 내지 35J. IL-11에 대한 상이한 항체 클론의 결합 친화성의 단일 사이클 역학 분석에 의한 결과를 나타내는 센소그램 및 표. 35A 내지 35I는 YU100-G08 (35A), 02A (35B), 02G (35C), 02I (35D), 02L (35E), 02Q (35F), 02S (35G), 02T (35H) 및 02V (35I)의 결합을 나타낸다. 35J는 상이한 클론의 결합에 대해 결정된 역학을 요약한 것이다.

도 36A 내지 36J. IL-11에 대한 상이한 항체 클론의 결합 친화성의 단일 사이클 역학 분석에 의한 결과를 나타내는 센소그램 및 표. 36A 내지 36I는 YU100-H01 (36A), 01A (36B), 01G (36C), 01I (36D), 01L (36E), 01Q (36F), 01S (36G), 01T (36H) 및 01V (36I)의 결합을 나타낸다. 36J는 상이한 클론의 결합에 대해 결정된 역학을 요약한 것이다.

도 37A 내지 37I. TGFβ1으로 자극후 인간 심장 심방 섬유아세포에 의한 MMP2의 생산 억제제의 시험관내 분석에 의해 결정된 바와 같이, 상이한 항체 클론에 의한 IL-11 매개 신호전달의 억제를 나타내는 그래프. 37A 내지 37I는 클론 YU100-H01 (37A), 01A (37B), 01G (37C), 01I (37D), 01L (37E), 01Q (37F), 01S (37G), 01T (37H) 및 01V (37I)에 대해 수득된 결과를 나타낸다.

도 38A 내지 38M. IL-11 신호전달의 억제 분석. (A-I) TGFβ1으로 자극시킨 후, 인간 심장 심방 섬유아세포에 의한 MMP2의 생산 억제제의 시험관내 분석에 의해 결정된 바와 같이, 상이한 항체 클론에 의한 IL-11 매개 신호전달의 억제를 나타내는 그래프. 38A 내지 38I는 클론 YU100-G08 (38A), 02A (38B), 02G (38C), 02I (38D), 02L (38E), 02Q (38F), 02S (38G), 02T (38H) 및 02V (38I)에 대해 수득된 결과를 나타낸다. (J-M) 마카크 피부 섬유아세포를 사용하여 IL-11 항체 YU100-G08_02A(인간) 및 3C6(마우스)에 대한 교차-종 반응성: (J) ACTA 양성 세포의 %, (K) 분비된 콜라겐, (L) 페리오스틴, (M) 콜라겐 농도.

도 39A 내지 39H. 간에서 (39A) 간 트리글리세라이드 함량, (39B) 간 하이드록시프롤린 함량, (39C, 39D) 염증 유발성 인자, (39E) 혈청 ALT 수준, 및 (39F) 포스포릴화 ERK의 수준에 대한 마우스 NASH 모델에서 항-IL-11 항체의 효과를 나타내는 그래프. 모든 측정은 지방증 대조군 및 IgG 대조군과 비교했다. NASH 모델에서 혈청 ALT 수준 및 간 하이드록시프롤린 함량에 대한 항-IL-11 항체 (39G) BSN-3C6 및 (39H) YU100-G08_02A의 용량-의존적 효과.

도 40A 내지 40D. 고도의 NASH의 마우스 모델에서 항-IL-11 항체의 치료 효과. (A-C) 고지방 메티오닌/콜린-결핍(HFMC)식이 또는 정상 고형사료(NC)식이 후의 마우스 NASH 모델에서 ERK 활성화(40A), 간 하이드록시프롤린 함량(40B) 및 혈청 ALT 수준(40C)에 대한 항-IL-11 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯 및 그래프. (40D) 또 다른 NASH 모델은 스트렙토조토신의 단일 피하 주사에 의해 자극하고, 마우스는 4주 동안 정상 고형사료 식이를 공급하고, 이어서 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군과 함께 7주 동안 HFMC 식이를 공급했다. 그래프는 7주 후 섬유증 및 염증 유전자의 RNA 발현을 나타낸다.

도 41A 내지 41D. 상이한 NASH-촉진 인자로 자극하는 경우, 근섬유아세포로의 HSC 형질전환에 대한 항-IL-11 항체의 효과를 나타내는 대표적 형광 이미지 및 그래프. 대표적 형광 이미지는 (41A) ACTA2+ve 세포의 수 및 (41B) 세포 생산 콜라겐을 나타낸다. 스케일 바=200μm. (41C) 처리 후의 ACTA2+ve 세포의 퍼센트. (41D) 처리 후의 세포에서 콜라겐 생산.

도 42. 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 전처리한 HSC의 TGFβ1- 및 CCL2-유발된 매트릭스 침윤을 나타내는 그래프.

도 43. 자극 부재, IL-11로 자극, 또는 IgG 또는 항-IL-11 항체의 존재하에 TGFβ1으로 자극한 HSC CCL2 분비에 대한 항-IL-11 항체의 효과를 나타내는 그래프.

도 44A 내지 44D. 간 섬유증에 대한 항-IL-11 요법의 역전 효과. (44A) 총 간 콜라겐 함량을 나타내는 간 하이드록시프롤린 함량. (44B) HSC에서 Acta2 발현. (44C) TGFβ1 또는 PDGF에 의해 자극된 ACTA2+ve HSC의 퍼센트. (44D) TGFβ1 또는 PDGF에 의한 HSC 자극 후의 MMP2 농도.

도 45A 내지 45H. 초기 단계 NASH에서 항-IL-11 요법의 효과. (45A) 대표적 총 간 이미지. (45B) 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리한 후의 HFMCN 식이에 대한 마우스에서 ERK 활성화를 나타내는 웨스턴 블롯. (45C) 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리한 후의 HFMCN 식이에 대한 마우스에서 트리글리세라이드 함량. (45D) 항-IL-11 요법 또는 IgG 대조군을 제공받은 마우스의 간의 대표적 매슨 트리크롬 염색 이미지. (45E) 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리한 후의 HFMCN 식이에 대한 마우스에서 혈청 ALT 수준. (45F) 정상 고탄사료 식이, 및 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리한 후의 HFMCN 식이에 대한 마우스에서 섬유화촉진 및 염증유발성 유전자 Z-스코어의 자동 발현 히트맵. (45G) 염증유발성 유전자의 RNA 발현. (45H) 섬유화촉진 유전자의 RNA 발현.

도 46A 내지 46D. 폐 섬유아세포 활성화, 이동 및 침윤에 대한 IL-11의 효과. (46A) IPF 환자 및 건강한 공여체(대조군)로부터의 폐 조직의 연속 절편에서 IL-11 및 ACTA2의 대표적 면역염색. 스케일 바, 50μm. (46B) IL-11 처리된 섬유아세포의 상정액에서 총 분비된 콜라겐. (46C) 트랜스웰 이동 및 (46D) IL-11에 의해 유발된 야생형 마우스 폐 섬유증의 매트릭셀 침윤 지수. 스케일 바, 150μm.

도 47A 및 47B. 항-IL11 항체 BSN-3C6에 대한 (47A) 인간 및 (47B) 마우스 IL-11의 결합 동태를 나타내는 그래프. 평형 결합 상수가 제시되어 있다.

도 48A 내지 48E. 폐 섬유증에 대한 항-IL-11 요법의 효과. (48A) 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군의 존재하에 다중 섬유화촉진 자극으로 처리한 마우스 폐 섬유아세포에서 Acta2+ve 세포의 면역형광 정량화 및 Col1a1 면역염색(강도/면적)을 나타내는 히트맵. (48B) 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리한 TGFβ1-분화된 인간 폐 섬유아세포의 ACTA2+ve 세포의 정량화, COL1a1 면역염색(강도/면적) 및 콜라겐 분비. (48C) 항-IL-11 항체의 존재하에 TGFβ1-자극된 초대 인간 폐 섬유아세포로부터 MMP2의 억제. (48D) 항-IL-11 항체의 존재하에 TGFβ1-자극된 초대 마우스 폐 섬유아세포로부터 Mmp2의 억제. (48E) 마우스 폐 섬유아세포의 이동 및 침윤에 대한 항-IL-11 항체의 효과.

도 49A 내지 49E. 초기 폐 섬유증의 블레오마이신(BLM)-유발된 마우스 모델에서 IL-11 요법의 효과. 마우스를 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리했다. (49A) 폐 절편의 대표적 매슨 트리크롬 염색. 스케일 바, 100 μm. (49B) 지수화 폐/체중 및 폐 하이드록시프롤린 함량을 나타내는 그래프. (49C) 폐 균질물 중의 Col3a1, 피브로넥틴 및 IL-11 단백질 수준의 웨스턴 블롯의 밀도측정 분석. (49D) 폐 용해물 중의 Col1a1, Col1a2, Col3a1, Fn1, Mmp2 및 Timp1의 mRNA 발현. (49E) 폐 균질물 중의 포스포릴화 상태 및 Erk 및 Stat3의 총 수준의 웨스턴 블롯.

도 50A 내지 50D. 확립된 폐 섬유증의 블레오마이신(BLM)-유발된 마우스 모델에서 IL-11 요법의 효과. (50A) 폐 절편의 대표적 매슨 트리크롬 염색. 스케일 바, 100μm. (50B) 지수화 폐/체중 및 폐 하이드록시프롤린 함량을 나타내는 그래프. (50C) 폐 균질물 중의 Col3a1, 피브로넥틴 및 IL-11 단백질 수준의 웨스턴 블롯. (50D) 폐 균질물 중의 포스포릴화 상태 및 Erk 및 Stat3의 총 수준의 웨스턴 블롯.

도 51A 내지 51C. 암에 대한 항-IL-11 항체 요법의 효과. (51A) 3C6은 HCC 마우스 측복부 모델에서 종양 성장을 방지한다. (51B) 3C6은 섬유아세포에서 IL-11을 발현하는 골수섬유증 마우스 모델에서 IL-11 유발된 비종을 예방한다. (51C) 3C6은 폐 암(A549) 마우스 모델에서 시스플라틴 화학요법과 조합하여 종양 용적 억제에 대한 상가 효과를 제공한다. 다중 검정을 위한 터키 사후 보정을 사용한 Anova. 시스플라틴 + IgG 대 시스플라틴 + 3C6: **, P<0.01; ***, P<0.001. 그룹 크기: 처리 없음, n=5; 시스플라틴 + IgG, n=10; 시스플라틴 + 3C6, n=10.

도 52. 체장 섬유증에서 IL-11의 역할. 마우스는 21일 동안 100μg/kg의 재조합 마우스 IL-11 또는 식염수의 주사를 매일 제공받았다. 체장의 콜라겐 함량은 열량측정 하이드록시프롤린 검정을 사용하여 평가했다.

도 53A 내지 53C. 소모-관련된 체중 감소의 모델에서 체중 및 음식 소비에 대한 (53A) YU100-G08_02A 또는 (53B) 3C6에 의한 처리 효과를 나타내는 그래프. HFMCN 식이를 공급한 마우스는 0.5, 1, 5 또는 10mg/kg 항-IL-11 항체로 2×/주 처리했다. 대조군 마우스는 정상 고탄사료(NC)를 공급하거나, HFMCN 식이를 공급하고 IgG 이소형 대조군으로 처리했다. (53C) 엽산-유발된 신장 손상 후의 마우스 체중에 대한 항-IL-11 항체의 효과.

도 54A 및 54B. (A) 초대 인간 심방 섬유아세포 및 (B) 인간 HSC에서 IL-11 신호전달을 차단하고 MMP2(섬유형성 단백질) 생산을 억제하는 인간화 3C6 클론 VH 2.2/VL 2.1; VH 2.2/VL 2.2; VH 2.2/VL 2.3; VH 2.2/VL 2.4; VH 2.3/VL 2.2; 및 VH 2.3/VL 2.3의 능력.

도 55A 내지 55C. 인간 HSC에서 시험관내에서 (55A) 내인성 IL-11 신호전달, (55B) 외인성 IL-11 신호전달 및 (55C) IL-11 트랜스 신호전달을 차단하는 YU100-G08_02A(IgG1) 및 YU100-G08_02A(IgG4)의 능력. 섬유아세포에 의한 상청액 내로의 MMP2 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 56A 및 56B. 생체내 NASH 모델에서 간 손상 및 섬유증을 역전시키는 YU100-G08_02A(IgG1) 및 YU100-G08_02A(IgG4)의 능력의 비교. 혈청 ALT 수준(56A) 및 간 콜라겐 함량(HPA 검정; 56B)을 식이 4주 및 항체 처리 3주 후에 평가했다.

실시에

하기 실시예에서, 본 발명자들은 항-IL-11R α 항체의 생성 및 항체의 기능적 특성화를 기재한다.

실시예 1: 인간 항-인간 IL-11 항체

완전 인간 항-인간 IL-11 항체는 파지 디스플레이를 통해 개발했다.

재조합 인간 IL-11(Cat. No. Z03108-1) 및 재조합 뮤린 IL-11(Cat. No. Z03052-1)은 GenScript(NJ, USA)로부터 입수했다. 재조합 인간 IL-11을 Fc-태그 버전 및 태그-비함유 버전 둘 다로서 CHO 세포에서 발현시켰다. 태그-비함유 뮤린 IL-11은 HEK293 세포에서 발현되었다.

재조합 인간 IL-11 및 마우스 IL-11의 IL-11 생물활성은 초대 섬유아세포 세포 배양물을 사용한 시험관내 분석에 의해 확인했다.

또한, 재조합, 비오틴화 인간 IL-11 및 뮤린 IL-11은 표준 방법에 따라 재조합 인간 IL-11 및 뮤린 IL-11 분자의 비오틴화에 의해 제조했다.

인간 IL-11 및 뮤린 IL-11 둘 다에 결합할 수 있는 항체(즉, 교차-반응성 항체)는, 도 1에 요약된 바와 같이, 16개 상이한 패닝 전략에 기초하여, 비오틴화 및 비-비오틴화 재조합 인간 및 뮤린 IL-11을 사용하여 패닝함으로써 인간 나이브 라이브러리를 사용한 파지 디스플레이에 의해 동정했다.

파지 디스플레이는 175개 scFv 결합체를 "제1 히트"로서 동정했다. 이들 175개 scFv로부터 CDR 서열의 서열 분석은 86개 고유한 scFv를 동정했다.

가용성 scFv는 이. 콜라이에서 재조합 발현에 의해 생산하고, ELISA에 의해 인간 IL-11 및 뮤린 IL-11에 결합하는 이들의 능력에 대해 분석했다. 요약하면, 각각의 항원을 ELISA 플레이트의 웰에 코팅하고, 각 scFv를 함유하는 세포 배양 상청액을 1:2 희석으로 첨가하고, 결합을 검출했다.

인간 IL-11 및 뮤린 IL-11에 대한 결의 ELISA 분석 결과는 도 2에 제시되어 있다. 분석은 다음을 나타냈다:

- 인간 IL-11에만 결합할 수 있는 8개 scFv;
- 뮤린 IL-11에만 결합할 수 있는 6개 scFv;
- 높은 신호 대 노이즈 비율로, 인간/뮤린 IL-11에 대한 약한 결합만을 나타내는 32개 scFv, 및
- 인간 IL-11 및 뮤린 IL-11 둘에 대해 교차-반응성을 갖는 40개 scFv.

이들 86개 scFv로부터, 추가 기능적 특성화를 위해 56개 후보를 선택했다. 추가 분석을 위해, scFv를 이. 콜라이에서 scFv-Fc 포맷으로 클로닝했다.

항체 클론 명칭은 도 3에 제시되어 있다.

항체의 VH 및 VL 서열은 scFv-Fc(인간 IgG1) 항체의 생성을 위해 발현 벡터에 클로닝했다. 벡터는, 혈청-비함유 배지에서 배양된 포유동물 세포에서 일시적으로 발현시키고, 단백질 A 정제에 의해 단리했다.

실시예 2: 인간 항-인간 IL-11 항체의 기능적 특성화

실시예 1에 기재된 항체는, IL-11RA와의 복합체 중의 IL-11에 의해, (i) 인간 IL-11-매개 신호전달을 억제하고, (ii) 마우스 IL-11-매개 신호전달을 억제하고, (iii) IL-11 트랜스 신호전달을 억제하는 이들의 능력에 대해 시

혈관내 검정으로 분석했다. 또한, 인간 IL-11에 대한 항체의 친화성을 ELISA에 의해 분석했다.

2.1 인간 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력

인간 IL-11-매개 신호전달을 중화하는 능력을 조사하기 위해, 심장 심방 인간 섬유아세포를 24시간 동안 TGFβ 1(5ng/ml)의 존재하에 항-IL-11 항체의 존재 또는 부재하에 96-웰 플레이트의 웰에서 배양했다. TGFβ 1은 IL-11의 발현을 촉진하고, 또한 정지 섬유아세포의 활성화된 αSMA-양성 섬유아세포로의 전이를 유도한다. IL-11을 중화하면, αSMA-양성 섬유아세포로의 TGFβ 1-유발 전이를 방지하는 것이 이전에 밝혀져 있다.

αSMA의 발현은 자동화 고처리량 방식으로 오퍼레타 고품량 이미징 시스템으로 분석했다.

비-자극된 배양물에서, 섬유아세포의 약 29.7%(=1)은 24시간 배양 기간의 말기에 αSMA-양성의 활성화 섬유아세포인 반면, 섬유아세포의 약 52%(=1.81)은 항-IL-11 항체의 부재하에 TGFβ 1으로 자극한 배양물에서 αSMA-양성이었다.

TGFβ 1로 자극한 섬유아세포 배양물에 항-IL-11 항체(2μg/ml)를 첨가하고, 24시간 배양 기간의 종료시에, αSMA-양성 섬유아세포의 퍼센트를 측정했다. 퍼센트는, TGFβ 1로 자극하지 않은 섬유아세포의 배양물에서 관찰된 αSMA-양성 섬유아세포의 퍼센트에 기초하여 정규화했다.

실험 결과는 도 4A, 4B 및 7에 제시되어 있다. 항체의 28은 인간 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

상업용 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; Catalog No. MAB218; R&D Systems, MN, USA)은 또한 이 실험에서 인간 IL-11에 의해 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석했다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 퍼센트를 28.3%(=0.99) 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

몇몇 클론은 상업용 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준): YU45-C11/A10 (#6), YU45-G1 (#11), YU45-E3 (#16), YU45-F8 (#18), YU45-F9 (#21), YU45-H10 (#22), YU45-F2 (#24), YU45-H3 (#25), YU45-G7 (#33), YU45-B6 (#36), YU45-C1 (#42), YU46-B6 (#47), YU46-E3 (#50), YU46-G8 (#54) 및 YU46-D3 (#56)보다 큰 정도로 인간 IL-11에 의한 신호전달을 중화시켰다.

2.2 마우스 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력

또한, 마우스 IL-11-매개 신호전달을 억제하는 인간 항체의 능력은, 상기 섹션 2.1에 기재된 것과 동일한 절차에 따라, 그러나 인간 심방 섬유아세포 대신에 마우스 심방 섬유아세포를 사용하여 조사했다.

배양 24시간 후, 배양물 중의 비-자극된 세포의 약 31.8%(=1)은 활성화된 섬유아세포였다. TGFβ 1에 의한 자극은, 비-자극된 배양물과 비교하여, 활성화된 섬유아세포의 퍼센트의 약 2배 증가(68.8%=2.16)를 가져 왔다.

이 실험의 결과는 도 5A, 5B 및 7에 제시되어 있다. 항체는 마우스 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다. 또한, 모노클로날 마우스 IgG2A 클론 #22626(catalog No. MAB218 항-IL-11 항체를 마우스 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석했다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 퍼센트를 39.4%(=1.24) 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

몇몇 클론은 마우스 심방 섬유아세포에서 IL-11에 의한 신호전달을 상업용 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준): YU33-B4/YU45-G2/A3(#3), YU45-H11/D12(#9), YU45-G1(#11), YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5(#14), YU45-B3(#15), YU45-F8(#18), YU45-H10(#22), YU46-A10(#23), YU45-A8/C6(#27), YU45-D9/D3(#31), YU45-B6(#36), YU45-C1(#42), YU46-A8(#45), YU46-C1(#48), YU46-H8(#52), YU46-G8(#54) 및 YU46-D3(#56)보다 큰 정도로 중화시켰다.

또한, 마우스 IL-11-매개 신호전달을 억제하는 인간 항체의 능력은 마우스 피부 섬유아세포를 사용하여 조사했다.

실험 결과는 도 7에 제시되어 있다. 이 항체는 마우스 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

몇몇 클론은 마우스 피부 섬유아세포에서 IL-11에 의한 신호전달을 상업용 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준): YU45-B6(#36), YU45-C1(#42) 및 YU46-H8(#52)보다 큰 정도로 중화시켰다.

2.3 IL-11RA와의 복합체에서 IL-11에 의한 IL-11 트랜스 신호전달을 억제하는 능력

트랜스 신호전달은 IL-6 신호전달의 주요 측면으로 인식되고, IL-6과 IL-6R α 의 복합체는, gp130을 발현하지만 IL-6 수용체를 결여하는 세포를 활성화할 수 있다[참조: Hunter and Jones, 2015 Nature Immunology 16, 448-457].

최근에, IL-11과 가용성 IL-11R α 의 복합체에 의한 트랜스 신호전달이 또한 IL-11 생물학에 중요한 것으로 시사되었다[참조: Lokau et al., Cell Reports (2016) 14, 1761-1773]. IL-11 및 IL-11R α 의 재조합 융합 단백질을 사용하여(문헌[참조: Pflanz et al., Febs Lett (1999) 450: 117-122]에 기재된 바와 같이), 항-IL-11 항체를, IL-11:IL-11R α 복합체에 의해 매개된 트랜스 신호전달을 억제하는 능력에 대해 스크리닝했다.

중요하게는, IL-11:IL-11R α 복합체에 의한 고전적 IL-11 매개 신호전달 및 IL-11 트랜스 신호전달 둘 다를 억제할 수 있는 항체는 IL-11/IL-11R 신호전달의 모든 공지된 모드를 억제할 수 있다.

IL-11:IL-11R α 융합 단백질(이하, 하이퍼 IL-11로서 지칭됨)은 IL-11에 결합된 IL-11 수용체 알파(IL-11R α)의 세포외 도메인으로 이루어져 있다. 본 실시예에서 사용된 IL-11:IL-11R α 융합 단백질은 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는다.

하이퍼 IL-11은 재조합 IL-11 단백질보다 인간 섬유아세포의 보다 강력한 활성화인자인 것으로 밝혀졌다. 요약하면, 2개의 분리 실험에서, 인간 섬유아세포는, 상이한 양의 하이퍼 IL-11(0.008ng/ml, 0.04ng/ml, 0.2ng/ml, 1ng/ml 및 5ng/ml), 또는 상업적 공급원으로부터 수득된 5ng/ml 재조합 인간 IL-11의 존재하에, 자극 없이(기준선) 배양하고, 섬유아세포 활성화는 본원에 기재된 α SMA-양성 세포의 퍼센트를 결정함으로써 분석했다. 결과는 (도 8A 및 8B)에 제시되어 있다. 하이퍼-IL-11은 용량-의존적 방식으로 섬유아세포를 활성화시켰고, IL-11보다 강력한 활성화인자였다.

IL-11:IL-11R α 융합 단백질은 다음과 같이 제조했다:

- IL-11:IL-11R α 융합 단백질을 코딩하는 DNA를 pTT5 벡터에 클로닝하고, 혈청-비함유 FreeStyleTM 293 발현 배지(Thermo Fisher Scientific)에서 배양 중의 293-6E 세포에 형질감염시켰다. 세포는 오비탈 웨이커(VWR Scientific) 상에서 37°C로 5% CO₂와 함께 엘렌마이어 플라스크(Corning Inc.)에 유지했다.

- 세포 배양 상청액을 6일에 수집하고, 정제에 사용했다.
- 세포 배양 상청액을 친화성 정제 컬럼에 로딩했다.
- 적절한 완충액으로 세척 및 용출시킨 후, 용출된 분획을 폴딩하고, 완충액을 최종 제형 완충액으로 교환했다.
- 정제된 IL-11:IL-11R α 융합 단백질을 SDS-PAGE, 웨스턴 블롯으로 분석하여, 분자량 및 순도를 확인했다.

시험관내에서 배양하고 하이퍼 IL-11로 자극한 섬유아세포는, ELISA에 의해 결정된 바와 같이, IL-11 단백질 발현을 상향조절하는 것으로 밝혀졌다(도 9). 흥미롭게도, IL-11 RNA 수준의 증가는 하이퍼 IL-11에 의한 자극에 반응하여 검출되지 않았다. RNA 및 단백질 수준 둘 다에서 IL-11 발현을 증가시키는 TGF β 1과는 달리, 하이퍼 IL-11은, 단백질 수준에서, 전사후에만 IL-11 발현을 상향조절하는 것으로 보인다.

하이퍼 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 억제하는 인간 항체의 능력을 조사했다.

3명 개체로부터 유래하는 인간 심방 섬유아세포는 중화 항-IL-11 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재하에 하이퍼 IL-11(0.2ng/ml)와 함께 24시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 세포를 α SMA로 염색하여 근섬유아세포의 분획을 결정했다.

배양 24시간 후, 배양 중의 비자극된 세포의 약 26.5%(=1)은 활성화된 섬유아세포였다. 하이퍼 IL-11에 의한 자극은, 비자극된 배양물과 비교하여, 활성화된 섬유아세포의 약 2배 증가를 야기했다(56.4%=2.13).

이 실험의 결과는 도 6 및 7에 제시되어 있다. 항체는 하이퍼 IL-11(즉, IL-11 트랜스 신호전달)에 의해 매개된 신호전달을 중화시킬 수 있는 것으로 입증되었다.

또한, 모노클로날 마우스 IgG2A 클론(#22626, catalog No. MAB218)은 하이퍼 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석했다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 퍼센트를 33.8%(=1.28) 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

클론 YU33-B4/YU45-G2/A3 (#3)은 상업용 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 큰 정도로 하이퍼 IL-11에 의한 IL-11

트랜스 신호전달을 중화시켰다.

상기 기재된 실험 절차의 결과는, IL-11/IL-11-R 신호전달을 억제할 수 있는 항체의 이들의 임상전 및 임상 개발에 관련하는 기능적 특성을 갖는 항체 클론을 동정했다.

클론 YU33-B4/YU45-G2/A3(#3), YU45-E3(#16), YU45-F2(#24), YU45-F5(#39), YU46-A8(#45) 및 YU46-G8(#54)은 특히 유망한 후보로서 동정되었고, 이는 인간 및 마우스 IL-11 둘 다에 의해 신호전달을 억제하는 우수한 능력 및 IL-11 트랜스 신호전달의 우수한 억제를 나타낸다.

2.4 인간 IL-11에 대한 항체 친화성의 분석

인간 항-인간 IL-11 항체는 ELISA 검정에 의해 인간 IL-11에 결합하는 이들의 친화성에 대해 분석했다.

제조항 인간 IL-11은 Genscript로부터 입수하고, 호스세라디쉬 퍼옥시다제(HRP)-접합된 항-인간 IgG(Fc-특이적) 항체는 시그마(Sigma)로부터 입수했다. 코닝 96-웰 ELISA 플레이트는 시그마로부터 입수했다. 피어스 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) ELISA 기질 키는 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)(0.4 g/mL TMB 용액, 시트르산 완충액 중의 0.02% 과산화수소)로부터 입수했다. 소 혈청 알부민 및 황산은 시그마로부터 입수했다. 세척 완충액은 인산염 완충된 식염수(PBS-T) 중의 0.005% 트윈-20을 포함했다. ScFv-Fc 항체는 실시예 1에 기재된 바와 같이 생성했다. 정제된 마우스 및 인간 IgG 대조군은 라이프 테크놀로지스로부터 구입했다. 테칸 인피니트(Tecan Infinite) 200 PRO NanoQuant를 사용하여 흡광도를 측정했다.

코팅, 항원, 일차 및 이차 항체의 최적 농도를 결정하기 위해, 문헌[참조: Hornbeck et al., (2015) Curr Protoc Immunol 110, 2.1.1-23]에 기재된 바와 같이 십자-교차 연속 희석 분석을 수행했다.

이전에 기재된 바와 같이[참조: Unverdorben et al., (2016) MAb 8, 120-128], 유효 농도의 50%(EC50)에서 일차 ScFv-Fc 항체의 결합 친화성을 평가하기 위해 간접 ELISA를 수행했다. ELISA 플레이트를 1 μ g/mL의 제조항 인간 IL-11로 밤새 4°C에서 코팅하고, 나머지 결합 부위를 PBS 중의 1% BSA에서 희석하고, 적정하여 800, 200, 50, 12.5, 3.125, 0.78, 0.195 및 0.049 ng/mL의 작업 농도를 수득하고, 2시간 동안 실온에서 2회 인큐베이션했다. 항원-항체 결합의 검출은 15.625ng/mL의 HRP-접합된 항-인간 IgG(Fc-특이적) 항체로 수행했다. 검출 항체와 함께 인큐베이션 2시간 후, 100 μ l의 TMB 기질을 15분 동안 첨가하고, 발색 반응을 100 μ l의 2M H2SO4로 정지시켰다. 흡광도 판독은 570nm에서 참조 파장 보정과 함께 450nm에서 측정했다. 데이터는 항체 농도의 대수 변환을 수반하는 GraphPad 프리즘 소프트웨어에 적합시키고, 이어서 비대칭 (5-파라미터) 로지스틱 용량-반응 곡선을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 개개 EC50 값을 결정했다.

HRP-접합된 항-인간 IgG 대신에 HRP-접합된 항-마우스 IgG(H&L)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 기재된 것과 동일한 재료 및 절차를 수행하여 뮤린 모노클로날 항-IL-11 항체에 대한 결합 친화성을 결정했다.

Genscript로부터 수득된 제조항 뮤린 IL-11에 대한 인간 모노클로날 항-IL-11 항체 및 뮤린 모노클로날 항-IL-11 항체의 결합 친화성을 결정하기 위해, 상기와 동일한 재료 및 절차를 수행했다.

ELISA 검정의 결과는 도 10A 내지 10F에 제시되어 있고, 이를 사용하여 도 11에 제시된 항체의 EC50 값을 결정했다.

2.5 다양한 조직에서 인간 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력

각종 상이한 조직으로부터 수득된 섬유아세포에서 IL-11-매개 신호전달 및 트랜스 신호전달을 중화하는 항체의 능력은, 심장 심방 인간 섬유아세포 대신에, 간, 폐, 신장, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장, 뇌 및 골수로부터 유래하는 인간 섬유아세포를 실험에 사용하는 것을 제외하는, 본질적으로 섹션 2.1 및 2.3에 기재된 바와 같이 조사했다.

항-IL-11 항체는, 항체의 부재하의 배양물과 비교하여, 항-IL-11 항체의 존재하에 24시간의 배양 기간의 말기에 α SMA-양성 섬유아세포의 비율의 상대적 감소의 관찰에 의해 결정된 바와 같이, 각종 상이한 조직으로부터 유래하는 섬유아세포에서 신호전달을 중화할 수 있음이 입증되었다.

실시예 3: 인간 항-인간 IL-11 항체의 경쇄 셔플링

인간 IL-11 항체는 경쇄 셔플링에 의해 친화성-성숙시켜, IL-11에 대해 개선된 친화성을 갖는 항체를 수득했다.

항체 친화성을 개선시키는 쇠 셔플링은 항체 기술 분야에서 공지된 기술이고, 문헌[참조: Marks, Antibody Affinity Maturation by Chain Shuffling, Antibody Engineering Methods and Protocols, Humana Press

(2004) Vol. 248, pp327-343, 본원에서 참조에 의해 도입됨]에 상세히 기재되어 있다. 특히, 경쇄 서플링은 이의 섹션 3.1 및 3.2에 상세히 기재되어 있다.

인간 항-인간 IL-11 항체의 중쇄 가변 영역을 경쇄 가변 영역 파트너의 레퍼토리와 조합하여, IL-11에 대해 높은 친화성을 갖는 새로운 VL/VH 조합을 동정한다.

경쇄 서플링의 개략도는 도 12에 제시되어 있다. 요약하면, 항체의 VH 도메인을 코딩하는 핵산을 VL 쇠의 레퍼토리를 포함하는 파지 디스플레이 벡터에 클로닝하고, 새로운 VH/VL 조합을 포함하는 scFv를 ELISA에 의해 인간 IL-11에 대한 결합에 대해 분석한다.

이어서, IL-11에 대한 가장 강력한 결합 친화성을 나타내는 VH/VL 조합을 갖는 scFv를 뮤린 IL-11에 대한 교차-반응성에 대해 분석한다.

이어서, scFv의 VH/VL 서열을 발현 벡터에 클로닝하여 scFv-Fc(인간 IgG1) 항체를 생성하고, 벡터를 혈청-비함유 배지에서 배양한 포유동물 세포에서 일시적으로 발현시키고, 단백질 A 정제에 의해 단리한다.

실시예 4: 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체

인간 IL-11 단백질에 대해 지시된 마우스 모노클로날 항체는 또한 다음과 같이 생성했다.

인간 IL-11의 아미노산을 코딩하는 cDNA를 발현 플라스미드(Aldevron GmbH, Freiburg, Germany)에 클로닝시켰다.

마우스는 입자-충격(“유전자 총”)용의 휴대형 장치를 사용하여, DNA-코팅된 금-입자의 피내 적용에 의해 마우스를 면역화시켰다. 혈청 샘플은 일련의 면역화 후에 마우스로부터 수집하고, 인간 IL-11 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염시킨 HEK 세포에서 유세포 분석으로 시험했다(일시적으로 형질감염된 HEK 세포에 의한 인간 IL-11의 세포 표면 발현은 IL-11 단백질의 N-말단에 부가된 태그를 인식하는 항-태그 항체로 확인했다).

항체-생산 세포를 마우스로부터 단리하고, 표준 절차에 따라 마우스 골수종 세포(Ag8)와 융합시켰다.

IL-11에 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마는, 유세포 분석에 의해 IL-11발현 HEK 세포에 결합하는 능력을 스크리닝함으로써 동정했다.

양성 하이브리도마 세포의 세포 펠렛은 RNA 보호제(RNAlater, cat. #AM7020 by ThermoFisher Scientific)를 사용하여 제조하고, 항체의 가변 도메인의 서열분석을 위해 추가로 처리했다.

합계하여, 16개 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체를 제조했다(도 13). 클론 BSN-3C6에 대해 결정된 VH 및 VL 서열은 서열번호 91 내지 94에 제시되어 있다.

클론 BSN-1H2에 대해 측정된 VH 및 VL 서열은 서열번호 156 및 157에 제시되어 있다. 클론 BSN-7D4에 대해 결정된 VH 및 VL 서열은 서열번호 174 및 175에 제시되어 있다. 클론 BSN-8H11에 대해 결정된 VH 및 VL 서열은 서열번호 192 및 193에 제시되어 있다.

실시예 5: 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 기능적 특성화

5.1 인간 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력

인간 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 억제하는 뮤린 모노클로날 항-인간 IL-11의 능력은 상기 실시예 2.1에 기재된 것과 동일한 검정을 사용하여 조사했다.

실험 결과는 도 14 및 17에 제시되어 있다. 항체는 인간 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 중화할 수 있음이 입증되었다.

또한, 시판의 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(Monoclonal Mouse IgG2A; Clone #22626; Catalog No. MAB218; R&D Systems, MN, USA)도 실험에서 인간 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석했다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 퍼센트를 0.89배 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

클론 A7(BSN-3C11)은, 시판의 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 큰 정도로 인간 IL-11에 의한 신호전달을 중화하는 것으로 밝혀졌다.

5.2 마우스 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력

뮤린 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 억제하는 뮤린 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 능력은, 상기 실시예

2.2에 기재된 것과 동일한 검정을 사용하지만 마우스 피부 섬유아세포 대신에 마우스 심방 섬유아세포를 사용하여 조사했다.

실험 결과는 도 15 및 17에 제시되어 있다. 항체는 뮤린 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

시판의 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; Clone #22626; Catalog No. MAB218; R&D Systems, MN, USA)도 또한 이 실험에서 인간 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석했다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 퍼센트를 43.0%(=1.44) 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

몇몇 클론은 시판의 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준): A3 (BSN-2E1), A5 (BSN-2G6) 및 A6 (BSN-3C6)보다 큰 정도로 뮤린 IL-11에 의한 신호전달을 중화시켰다.

9.3 IL-11RA와의 복합체에서 IL-11에 의한, IL-11 트랜스 신호전달을 억제하는 마우스 항-IL-11 항체의 능력

하이퍼 IL-11에 의해 매개된 신호전달을 억제하는 마우스 항-IL-11 항체의 능력을 조사했다.

인간 심방 섬유아세포를 항-IL-11 항체(2 μ g/ml) 또는 이소형 대조군 항체의 존재하에 하이퍼 IL-11(0.2ng/ml)와 함께 24시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 세포 배양 상청액을 MMP2에 대해 분석했다. 하이퍼 IL-11에 의한 자극은 비-자극된 배양물과 비교하여 MMP2의 분비의 증가를 야기했다.

실험 결과는 도 16 및 17에 제시되어 있다. 마우스 항-IL-11 항체는 하이퍼 IL-11에 의해 매개된 신호전달(즉, IL-11 트랜스 신호전달)을 중화할 수 있는 것으로 밝혀졌고, 몇몇은 시판의 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; Catalog No. MAB218; R&D Systems, MN, USA): BSN-2G6 (A5), BSN-3C6 (A6), BSN-5B8 (A9) and BSN-7D4 (A12)보다 큰 정도로 트랜스 신호전달을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

클론 BSN-3C6(A6)은 추가 개발을 위한 특히 유망한 후보로서 동정되었고(도 17에서 강조됨), 이는 인간 IL-11 및 마우스 IL-11 매개 신호전달 둘 다를 억제하는 우수한 능력 및 IL-11 트랜스 신호전달의 우수한 억제를 나타낸다.

5.4 IL-11에 결합하는 마우스 항-IL-11항체의 능력에 대한 스크리닝

항-인간 IL-11 항체를 생산하는 마우스 하이브리도마를 서브-클로닝하고, 서브클로닝된 하이브리도마로부터 세포 배양 상청액을, (i) 인간 IL-11에 결합하는 능력 및 (ii) IL-11 이외의 항원에 대한 교차 반응성에 대해 “혼합-및-측정” iQue 검정에 의해 분석했다.

요약하면, 표지된 대조군 세포(세포 표면에서 IL-11을 발현하지 않음) 및 이의 표면에서 인간 IL-11을 발현하는 비표지된 표적 세포(FLAG-태그된 인간 IL-11을 코딩하는 플라스미드로 일시적 형질감염 후)를 세포 배양 상청액(마우스 항-IL-11 항체를 함유) 및 이차 검출 항체(형광-표지된 항-마우스 IgG 항체)와 함께 혼합했다.

이어서, 세포는 2개 표지(즉, 세포 표지 및 이차 항체 상의 표지)에 대해 HTFC 스크리닝 시스템(iQue)을 사용하여 분석했다. 비표지된 IL-11 발현 세포 상에서 이차 항체의 검출은 IL-11에 결합하는 마우스-항-IL-11 항체의 능력을 나타냈다. 표지된 대조군 세포 상에서 이차 항체의 검출은 IL-11 이외의 표적에 대한 마우스-항-IL-11 항체의 교차-반응성을 나타냈다.

양성 대조군 조건으로서, 표지된 및 비표지된 세포는 일차 항체로서 마우스 항-FLAG 태그 항체와 함께 인큐베이션했다.

결과는 도 18A 및 18B에 제시되어 있다. 서브클로닝된 하이브리도마의 대부분은, 높은 특이성으로 이 표적을 인식하고, 인간 IL-11에 결합할 수 있는 항체를 발현했다.

클론 BSN-2G6, BSN-5B8 및 BSN-7F9는, IL-11을 발현하지 않는 세포에 대한 일부 결합을 나타냈고, 따라서 IL-11이외의 표적(들)에 대한 교차-반응성을 가질 수 있다. 서브클론 BSN-3C11에 의해 생산된 항체는 인간 IL-11에 결합하지 않는 것으로 밝혀졌다.

16개의 항체중 13개는, 태그를 위한 양성 대조군 항-태그 항체에 대한 신호보다 IL-11에 결합하는 보다 강력한 신호를 나타냈고, 이는 이들 항체가 높은 친화성으로 IL-11에 결합하는 것을 나타낸다.

인간 섬유아세포는, 심방 섬유아세포에서 IL-11 발현의 가장 강력한 자극인자인 TGF β 1(5ng/ml)의 최대 용량으로 자극시켰다. 이는 통상, 일차 심방 섬유아세포의 유전자형에 의존하지만, 24시간 후의 상청액에서 약

500pg/ml-1ng/ml의 IL-11 농도를 야기했다. 이 접근법의 이점은, 생리학적으로 적합한 최대 수준의 생산에서 정확하게 폴딩된, 내인적으로 생산된 IL11의 억제를 보장하는 것이다. 이 검정에서는 섬유아세포에 대한 IL-11의 섬유증-관련 오토크린 활성이 직접 중화되었다. TGFβ1은 IL-11의 발현을 자극하고, 이는 후속적으로 정지 섬유아세포로부터 활성화된(ACTA2-양성) 섬유아세포로 전이를 유도한다. 중화 IL-11항체는 이러한 전이를 억제한다. 따라서, 본 발명의 시험관내 스크리닝에서 TGFβ1 자극 후에 활성화된 섬유아세포의 퍼센트를 저하시키는 항체는 중화제 및 항-섬유화제인 것으로 간주될 수 있다.

도 18C는 IL-11 신호전달을 중화시키는 항체를 나타낸다. 인간 섬유아세포 활성화를 모니터링하여, 중화 클론을 동정했다. 100% 억제는 비자극된 섬유아세포의 근섬유아세포(ACTA2+ve) 수준을 나타내고, 0%는 완전히 활성화된 섬유아세포 및 근섬유아세포의 최대량에 상응한다.

이 실험은 마우스 섬유아세포에서 반복했다. 결과는 도 18D에 제시되어 있다.

항체는 또한 인간 섬유아세포의 하이퍼 IL11(IL-11:IL11RA) 활성화를 사용하여 트랜스 신호전달을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험했다. IL-11에 특이적으로 결합하는 항체를 IL-11:IL11RA-자극된 초대 섬유아세포와 함께 인큐베이팅했다. 인간 섬유아세포 활성화를 모니터링하여 중화 클론을 동정했다. 100% 억제는 비자극된 섬유아세포의 수준을 나타내고, 0%는 완전히 활성화된 섬유아세포를 나타낸다.

도 18E는 IL-11 트랜스 신호전달을 중화하는 항체를 나타낸다.

IC50 값은, 인간 재조합 IL-11(2ng/ml, 24시간)로 자극시킨 초대 심방 인간 섬유아세포에서 클론 3C6에 대해 결정했다. 섬유성 반응은 상청액 중의 MMP2 및 TIMP1 농도를 측정함으로써 결정했다. 유사한 실험을 24시간 동안 200pg/ml의 하이퍼 IL-11을 사용하여 수행하여 트랜스 신호전달의 차단을 평가했다. 섬유아세포에 의한 상청액으로의 단백질 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 18F 및 18G는 양 경우에서 섬유성 반응의 중화를 나타낸다.

이 실험은, TGFβ1(5ng/ml) 또는 IL-11(2ng/ml)와 함께 인큐베이팅한 인간 간 성상 세포(HSC)를 사용하여 반복하고, 섬유아세포에 의한 상청액으로의 MMP2 분비를 결정하여 억제 %를 추정했다. 도 18H는, TGFβ1(좌측) 또는 IL-11(우측)으로 자극한 HSC에서 3C6에 의한 섬유성 반응의 중화를 나타낸다.

실시예 6: 마우스 항-인간 IL-11 항체의 키메라 및 인간화 버전

실시예 4의 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 마우스/인간 키메라 및 인간화된 버전을 표준 방법에 따라 제조한다.

6.1 마우스/인간 키메라 항체

마우스/인간 키메라 항체는 문헌[참조: Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), in Chapter 8 thereof]에 기재된 바와 같이 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체로부터 제조한다.

요약하면, 마우스 항-인간 IL-11 항체를 생산하는 하이브리도마의 VH 및 VL을 코딩하는 DNA 서열을 결정하고, 인간 면역글로불린 불변 영역을 코딩하는 DNA 서열과 조합하여 마우스/인간 키메라 항체 서열을 생산하고, 이로부터 키메라 마우스/인간 항체를 포유동물 세포에서 발현시킨다.

6.2 인간화된 항체

인간화된 항체는, 문헌[참조: Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), in Chapter 7 thereof, in particular at section 3.1 of Chapter 7 entitled 'Antibody Humanization']에 기재된 바와 같이 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11항체로부터 제조한다.

BSN-3C6 서열의 인간화 버전을 또한 설계하고, 이들은 서열번호 116 내지 128에 제시되어 있다.

요약하면, 마우스 항-인간 IL-11 항체를 생산하는 하이브리도마의 VH 및 VL을 코딩하는 DNA 서열을 결정하고, 인간 항체 가변 영역 프레임워크 영역 및 면역글로불린 불변 영역을 코딩하는 DNA 서열에 삽입하여 인간화된 항체 서열을 생산하고, 이로부터 인간화된 항체를 포유동물 세포에서 발현시킨다.

초대 인간 심방 섬유아세포를 TGFβ1(5ng/ml) 및 상이한 농도의 인간화된 3C6 클론: VH 2.2/VL 2.1; VH 2.2/VL

2.2; VH 2.2/VL 2.3; VH 2.2/VL 2.4; VH 2.3/VL 2.2; 및 VH 2.3/VL 2.3과 함께 인큐베이팅한다.

명칭	중쇄	경쇄
VH 2.2/VL 2.1	서열번호 117	서열번호 121
VH 2.2/VL 2.2	서열번호 117	서열번호 122
VH 2.2/VL 2.3	서열번호 117	서열번호 123
VH 2.2/VL 2.4	서열번호 117	서열번호 124
VH 2.3/VL 2.2	서열번호 118	서열번호 122
VH 2.3/VL 2.3	서열번호 118	서열번호 123

초대 인간 심방 섬유아세포를 TGFβ1(5ng.ml) 및 상이한 농도의 인간화된 3C6클론과 함께 인큐베이팅했다. 인간 심방 섬유아세포에 의한 상청액으로의 MMP2 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 54A는 항체가 IL-11에 결합하고 상호작용으로부터 내인적으로 생산된 IL-11을 차단하는 것을 나타낸다. IL-11 신호전달은 중화되고, 이는 섬유형성 단백질 생산을 억제한다.

이 실험은 인간 HSC 및 클론 VH 2.2/VL 2.1, VH 2.2/VL 2.2, VH 2.2/VL 2.3 및 VH 2.2/VL 2.4를 사용하여 반복했다.

도 54B는 항체가 IL-11에 결합하고 내인적으로 생산된 IL-11을 상호작용으로부터 차단하는 것을 나타낸다. IL-11 신호전달은 중화되고, 이는 섬유형성 단백질 생산을 억제한다.

실시예 7: 항-IL-11 항체의 추가 생화학적 분석

본원에 기재된 항체는 추가로 생화학적 분석에 제공한다.

항체는 BIAcore, Biolayer 간섭측정(BLI) 및 MicroScale Thermophoresis(MST) 분석에 의해 분석하여, 인간 IL-11 및 마우스 IL-11에 대한 결합 친화성을 결정한다.

표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석에 의한 항체 친화성의 BIAcore 결정은 문헌[참조: Rich et al., Anal Biochem. 2008 Feb 1; 373(1):112-20]에 기재된 바와 같이 수행한다.

항체 친화성의 Biolayer 간섭측정 분석은 문헌[참조: Concepcion et al., Comb Chem High Throughput Screen. 2009 Sep; 12(8):791-800]에 기재된 바와 같이 수행한다.

항체 친화성의 MicroScale Thermophoresis 분석은 문헌[참조: Jerabek-Willemsen et al., Assay Drug Dev Technol. 2011 Aug; 9(4): 342-353]에 기재된 바와 같이 수행한다.

항체의 응집은 문헌[참조: Jacob et al., J Pharm Sci. 2013 Dec; 102(12): 4315-4329]에 기재된 바와 같이 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 분석한다.

항체의 소수성은 문헌[참조: Haverick et al., MAbs. 2014 Jul-Aug;6(4):852-8]에 기재된 바와 같이 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)에 의해 분석한다.

항체의 용융 온도는 문헌[참조: Menzen and Friess, J Pharm Sci. 2013 Feb;102(2):415-28]에 기재된 바와 같이 시차 주사 열광측정(DSF)에 의해 분석한다.

실시예 8: 항-IL-11 항체를 사용한 생체내 섬유증의 억제

항-인간 IL-11 항체의 치료적 용도는 각종 상이한 조직에 대해 섬유증의 생체내 마우스 모델에서 입증한다. 이 실험에 사용된 마우스는 야생형(즉 IL-11RA+/+) 마우스이다.

8.1 심장 섬유증

펌프를 이식하고, 마우스를 AngII(2mg/kg/일)로 28일 동안 처리한다.

중화 항-IL 11 항체 또는 대조군 항체를 정맥내 주사에 의해 마우스의 상이한 그룹에게 투여한다. 실험 말기에, 열광측정 하이드록시프롤린-기반 검정 키트를 사용하여 마우스의 심방에서 콜라겐 함량을 평가하고, 마커의 RNA 발현 또는 섬유증 Col1A2, αSMA (ACTA2) 및 피브로넥틴(Fn1)의 수준을 qPCR에 의해 분석한다.

중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는, 섬유증 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 심장 조직에서 감소된 섬유성 반응을 갖는다.

8.2 신장 섬유증

신장 섬유증의 마우스 모델을 확립하고, 비히클(0.3M NaHCO₃) 중의 엽산(180mg/kg)의 복강내 주사에 의해 섬유증을 유발하고; 대조군 마우스는 비히클 단독을 투여했다.

중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체를 정맥내 주사에 의해 상이한 그룹의 마우스에게 투여한다. 신장을 28일에 제거하고, 칭량하고, 매슨 트릭롬 및 시리우스 염색을 위해 10% 중성-완충된 포르말린에 고정시키거나, 콜라겐 검정, RNA 및 단백질 연구를 위해 급속-동결시킨다.

총 RNA는, 트리졸 시약(Invitrogen) 및 Qiagen TissueLyzer 방법, 이어서 RNeasy 컬럼(Qiagen) 정제를 사용하여 급속-동결된 신장으로부터 추출한다. cDNA는, 제조업자의 지시에 따라, 각각의 반응물이 1 μ g의 총 RNA를 함유하는 iScriptTM cDNA 합성 키트를 사용하여 제조한다. 정량적 RT-PCR 유전자 발현 분석은, 40 사이클에 걸쳐, TaqMan(Applied Biosystems) 또는 StepOnePlusTM(Applied Biosystem)을 사용하는 고속 SYBR 그린(Qiagen) 기술로 삼중 샘플에 대해 수행한다. 발현 데이터는 GAPDH mRNA 발현 수준에 대해 정규화하고, 2- $\Delta\Delta$ Ct 방법을 사용하여 배수-변화를 계산한다. 급속-동결 신장은 50mg/ml(95 $^{\circ}$ C, 20시간)의 농도로 6M HCl에서 가열시킴으로써 산 가수분해에 제공한다. 가수분해물 중의 총 콜라겐의 양은, 제조업자의 지시에 따라 Quickzyme 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 하이드록시프롤린의 비색 검출에 기초하여 정량화한다.

중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는, 섬유증 마커의 발현 감소에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 신장 조직에서 감소된 섬유화 반응을 갖는다.

8.3 폐 섬유증

마우스는, 0일에 블레오마이신의 기관내 투여에 의해 처리하여, 폐에서 섬유성 반응(폐 섬유증)을 확립한다.

중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체는, 정맥내 주사에 의해 상이한 그룹의 마우스에게 투여한다. 마우스를 21일에 희생시키고, 섬유증 마커의 차이에 대해 분석한다.

중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는, 섬유증 마커의 발현 감소에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 폐 조직에서 감소된 섬유화 반응을 갖는다.

8.4 피부 섬유증

마우스는, 0일에 블레오마이신의 피하 투여에 의해 처리하여, 피부의 섬유성 반응을 확립한다.

중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체는, 정맥내 주사에 의해 상이한 그룹의 마우스에게 투여한다. 마우스는 21일에 희생시키고, 섬유증 마커의 차이에 대해 분석한다.

중화 항-IL-11로 처리한 마우스는, 섬유증 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 피부 조직에서 감소된 섬유화 반응을 갖는다.

8.5 눈 섬유증

눈의 섬유증을 분석하기 위해, IL-11RA -/- 마우스 및 IL-11RA +/+ 마우스는 0일에 섬유주절제술(여과 수술)을 거쳐 눈에서 창상 치유 반응을 개시한다. 녹내장 여과 수술의 이러한 마우스 모델은, 눈의 창상 치유 반응을 평가하기 위한 효율적 모델인 것으로 밝혀져 있고[참조: Khaw et al. 2001, Curr Opin Ophthalmol 12, 143-148; Seet et al. 2011, Mol. Med. 17, 557-567], 생체내에서 섬유증 조절인자의 유익한 효과를 성공적으로 입증했다[참조: Mead et al. 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 3394-3401; Wong et al. 2003 Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 1097-1103; Wong et al. 2005, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46, 2018-2022].

요약하면, 결막을 절개하여 하부 공막을 노출시키고, 이어서 30개이지 니들을 사용하여 공막을 통해 눈의 전방 챔버에 절개를 수행한다. 생성된 누공은 방수가 결막 중으로 및 하부로 배출되도록 한다. 이어서, 절개된 결막은, 10-0(0.2미터법) 에틸론 블랙 모노필라멘트 나일론 공막 봉합사에 의해 윤부에서 고정시키고 밀폐한다. 수술의 종료시에 푸시탈믹 연고를 주입한다. 수술은, 0.1ml 케타민/자일라진 혼합물의 복강내 주사, 및 1% 자일로카인의 안구당 1액적의 국소 적용에 의해 마취하에 수행한다. 푸시탈믹 연고는 감염을 예방하기 위해 수술 후에 주입한다. 수술은, 70% 프로필 알콜로 멸균된 수술용 가위 및 검자 멸균 니들을 사용하여 수행한다.

병합된 결막 하부에 축적된 액체는 결막 수포로 관찰된다. 마우스는 분석을 위해 수술후 7일에 안락사시킨다. 정량적 면역-조직학적 분석을 위해, 마우스로부터의 안구를 적출에 의해 수거한 다음, 절편화한다. 콜라겐 섬유는 성숙은 피크로-시리우스 레드/편광 기술을 사용하여 평가하고[참조: Szendroi et al. 1984, Acta Morphol Hung 32, 47-55]; 오렌지색-적색은 성숙 콜라겐을 나타내고, 황색/녹색은 새롭게 형성된 미성숙 콜라겐을 나타낸다.

중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체는, 정맥내 주사에 의해 상이한 그룹의 마우스에게 투여하고, 섬유증을 안구 조직에서 모니터링한다.

중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는, 섬유증 마커의 발현 감소에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 안구 조직에서 감소된 섬유화 반응을 갖는다.

8.6 기타 조직

섬유증에 대한 중화 항-IL-11 항체의 처리 효과는 또한 간, 신장, 장 등의 다른 조직에 대한 섬유증의 마우스 모델에서 또한 분석하고, 다기관(즉, 전신) 섬유증과 관련된 모델에서 또한 분석한다.

섬유화 반응을 측정하고, 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스와 대조군 항체로 처리한 마우스를 비교한다. 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는, 섬유증 마커의 발현 감소에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 감소된 섬유화 반응을 갖는다.

실시예 9: 항-IL-11 항체를 사용한 생체내 암의 치료

암에 대한 중화 항-IL-11 항체에 의한 치료 효과를 암의 마우스 모델에서 분석한다.

유방, 폐 및 위장 암의 모델을 마우스에서 확립하고, 마우스를 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체의 투여에 의해 치료하고, 암의 발생/진행을 모니터링한다.

항암 효과는, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 암의 감소된 증상 및/또는 증가된 생존에 의해 입증된 바와 같이, 중화 항-IL-11 항체에 대해 관찰된다.

항-IL-11 항체는 종양 성장에 대한 영향을 평가했다.

다수의 상이한 암 모델을 조사했다.

간 암 세포(HCC)를 마우스(측복부 모델)에 이식하고, 이식후 3일 동안 종양 용적을 모니터링했다. 마우스를 3C6 또는 IgG 대조군 항체로 처리했다. 종양 크기를 모니터링했다.

도 51A는, 종양 크기가 항-IL-11 항체 치료 단독 동안 유의적으로 감소하는 것으로 밝혀졌음을 나타내고, 이는 간 암에서 IL-11 신호전달을 억제하는 치료 효과를 나타낸다.

섬유아세포에서 IL-11 과발현을 입증하는 무린 모델을 생성하고, 이는 섬유아세포로부터 IL-11 분비에 기인하여 중증 전체적 기관 섬유증을 발증했다. 비장은 3주의 기간에 걸쳐 크기가 2배 증가하고, 골수섬유증(골수암의 일종)에 의해 유도될 가능성이 높은, 심오하고 용이하게 측정되는 IL-11 관련 변화를 나타낸다. 3C6 항체는, 51B에 제시된 바와 같이, 골수섬유증 모델에서 섬유아세포에서 IL-11을 발현하는 유전자도입 마우스에서 IL-유발된 비장비대를 예방한다.

항-IL-11 항체 3C6의 효과는 시스플라틴 화학요법과 조합하여 폐암 모델에서 평가했다.

마우스에게 A549 종양 세포를 피하 접종했다(5×10⁶; 0일). 마우스를 좌측 무처리하거나, 5주 동안 IgG 항체(10mg/kg×2/wk, IP) 또는 3C6(10mg/kg×2/주, IP)이 보충된 시스플라틴(6mg/kg, 주 2회)로 처리했다. 종양 용적을 주당 2회 측정했다.

결과는 도 51C에 제시되어 있다. 항-IL-11 요법은, 시스플라틴 화학요법과 조합하여 투여하는 경우, 종양 용적의 억제에 대해 상가 효과를 제공한다.

실시예 10: 항-IL-11 항체를 사용한 AMD의 치료

중화 항-IL-11 항체에 의한 치료 효과는, 습윤성 연령-관련 황반 변성(AMD)에서 조사한다.

중화 항-IL-11 항체를 습윤성 AMD를 갖는 대상체에게 투여한다. 일부 치료 조건에서, 대상체는 VEGF 길항제 요법(예를 들면, 라니비주맵, 베바시주맵, 페가프타닙, 브로루시주맵 또는 아플리버셉트), PDGF 길항제 요법(예를

들면, 페그플라닙)으로 투여되거나, 항-IL-11 항체의 치료에 추가하여 레이저 응고 요법에 의해 치료된다.

습윤성 AMD 병리의 감소 및/또는 습윤성 AMD 증상의 개선은, 항-IL-11 항체로 치료하지 않은 대상체와 비교하여, 항-IL-11 항체로 치료한 대상체에서 관찰된다.

실시예 11: 경쇄 서플링 항체

경쇄 서플링은 도 12에 개략적으로 제시된 바와 같이 수행했다.

하기 IL-11-결합 항체 클론의 중쇄는 경쇄 서플링에 사용했다: YU45-E03, YU45-F02, YU45-F05, YU45-G02, YU46-A08, YU46-G08.

중쇄의 가변 영역을 PCR에 의해 증폭시키고, 수득되는 앰플리콘을 풀링하고, 각각 특정의 VL 쇠를 함유하고 나이브 램다 및 카파 경쇄 라이브러리 레퍼토리를 나타내는 플라스미드 벡터(파지미드)에 클로닝했다. 파지미드를 함유하는 VH 및 VL을 사용하여 항체-파지의 새로운 라이브러리를 생성하고, 이를 사용하여 엄격한 조건(즉, 항원 제한, 다수의 세척 단계)하에 IL-11에 대한 결합을 나타내는 클론을 선택했다.

인간 IL-11 및 뮤린 IL-11 둘 다에 결합할 수 있는 항체(즉, 교차-반응성 항체)는, 도 19에 제시된 패닝 전략에 기초하여, 비오틴닐화 및 비-비오틴닐화 재조합 인간 및 뮤린 IL-11을 사용한 패닝에 의한 파지 디스플레이로 동정했다.

분석은 66개 교차-반응성 항체를 동정했다(도 20). 서열 분석은 64개 고유한 항체 클론을 동정했다.

64개 항체 클론은 ELISA 검정에서 인간 IL-11 및 뮤린 IL-11에 대한 결합 시그널에 대해 분석했다. 결과는 도 21A 및 21B에 제시되어 있다.

실시예 12: 경쇄 서플링 항체의 기능적 특성화

경쇄 서플링 항체의 54개를, IL-11에 결합하고 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 이들의 능력에 대해 분석했다.

12.1 인간 IL-11에 대한 결합

경쇄 서플링 항-IL-11 항체를 분석하여, 표준 방법에 따라 ELISA에 의해 인간 IL-11에의 결합에 대한 EC50을 결정했다. 요약하면, 미세역가 플레이트의 웰을 재조합 인간 IL-11(100ng/웰)로 코팅했다. 클론의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 scFv-Fc는 희석 계열로 첨가하고, 항체 결합은 폴리클로날 항체 검출 시스템을 사용하여 검출했다.

ELISA 검정의 결과를 사용하여, 경쇄 서플링 항체 클론에 대한 EC50 값(ng/ml)을 계산하고, 이들은 도 22에 제시되어 있다.

12.2 인간 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력

인간 IL-11-매개 신호전달을 중화하는 경쇄 서플링 항체 클론의 능력을 조사하기 위해, 심방 심실 인간 섬유아 세포를, 24시간 동안 TGFβ1(5ng/ml)의 존재하에, scFv-인간 IgG1-Fc 포맷의 항-IL-11 항체의 존재하에, 또는 인간 IgG1 이소형 대조군 항체의 존재하에, 2mg/ml의 최종 농도로, 96-웰 플레이트의 웰에서 배양했다. 이어서, 세포 배양 상청액 중의 섬유화촉진 마커 MMP2의 수준을 ELISA에 의해 측정했다. 배양 중의 세포에 의한 기초 MMP2 분비는 TGFβ1의 부재하에, 인간 IgG1 이소형 대조군(2mg/ml)의 존재하에서의 배양에 의해 측정했다.

2개 별도 실험의 결과는 도 23A 및 23B에 제시되어 있다. 막대 차트에서의 수평선은, TGFβ1 자극의 부재하에 인간 IgG1 이소형 대조군 항체의 존재하에 24시간 동안 배양한 심장 심방 인간 섬유아세포에 의한 기초 MMP2 분비(도 23A 및 23B에서 "NEG"), 및 5ng/ml TGFβ 및 인간 IgG1 이소형 대조군 항체의 존재하에 24시간 동안 배양한 심장 심방 인간 섬유아세포에 의한 MMP2 분비(도 23A 및 23B에서 "POS")를 나타낸다.

경쇄 서플링 항-IL-11 항체는 인간 IL-11에 결합하고 IL-11 매개 신호전달을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 결과는 도 24에 요약되어 있다.

9개 클론을 이들의 성능에 기초하여 추가로 평가하고, 상기와 같이 내인성 IL-11의 중화에 대해 스크리닝했다. 섬유아세포에 의한 상청액으로 MMP2 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 23C는 몇몇 항체가 내인적으로 생산된 IL-11에 결합하고 섬유아세포에서 IL-11 신호전달을 중화하고 섬유형성 단백질 생산을 억제하는 것을 나타낸다.

클론 YU100-G08 및 YU100-H01의 IC50 값을 정확하게 추정하기 위해, 상기 실험은 보다 낮은 항체 농도(범위: 0.061, 0.244, 0.976, 3.9, 15.625, 62.5, 250, 1000 및 4000ng/ml) 및 초대 심방 섬유아세포를 사용하여 반복했다. 섬유아세포에 의한 상청액으로의 MMP2 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 23D는 양 항체가 내인적으로 생산된 IL-11에 결합하고 섬유아세포에서 IL-11 신호전달을 중화하고 섬유형성 단백질 생산을 억제하는 것을 나타낸다. 또한, 재조합 IL-11(2ng/ml, 24h)에 의한 인간 섬유아세포의 자극은 양 항체가 섬유아세포에서 IL-11 신호전달을 중화하고 섬유형성 단백질 항체를 억제하는 것을 나타냈다.

트랜스 IL-11 신호전달을 억제하는 YU100-G08 및 YU100-H01의 능력을 평가했다. 초대 인간 섬유아세포를 IL-11:IL11RA(하이퍼 IL-11; 0.2ng/ml, 24h)로 자극시켰다. 섬유아세포에 의한 상청액으로의 MMP2 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 23E는 양 항체가 트랜스 IL-11 신호전달을 중화하고 섬유형성 단백질 생산을 억제하는 것을 나타낸다.

실시예 13: 항-IL-11 항체를 사용한 신장 섬유증 또는 신장 손상의 억제

유사한 중량을 갖는 10-12주령 동복 마우스는, 비히클(0.3M NaHCO3) 중의 엽산(180mgkg⁻¹)의 복강내(i.p.) 주사에 의해 유발된 신장 섬유증을 갖고; 대조군 마우스는 비히클 단독을 투여했다.

항-IL-11 항체 클론 BSN-3C6을 엽산 처리후 1일에 및 이어서 20mg/kg의 용량으로 주당 3회 투여했다. 마우스를 주사후 28일에 안락사시켰다.

우레아 및 크레아티닌의 마우스 혈장 수준은, 제조업자의 지시에 따라, 각각 우레아 검정 키트(ab83362, Abcam) 및 크레아티닌 검정 키트(ab65340, Abcam)를 사용하여 정량했다. 신장 중의 총 콜라겐의 양은 Quickzyme 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 하이드록시프롤린의 비색 검출에 기초하여 정량했다. 모든 비색 검정은 제조업자의 지시에 따라 수행했다.

조직을 파라핀-포매하고, 신장을 3μm로 절편화했다. 파라핀 절편의 경우, 조직을 24시간 동안 실온에서 10% 중성-완충된 포르말린(Sigma-Aldrich)에 고정하고, 탈수하고, 파라핀에 포매했다. 동결절편의 경우, 새롭게 해부된 기관을 Tissue-Tek 옵티멀 커팅 템퍼처(Tissue-Tek Optimal Cutting Temperature) 컴파운드(VWR International)로 포매했다. 이어서, 크리오몰드를 액체 질소에서 냉각시킨 이소펜탄과 함께 금속 비이커에서 동결시키고, 절편을 -80°C에서 저장했다. 총 콜라겐은 제조업자의 지시에 따라 매슨 트리크롬 염색 키트(HT15, Sigma-Aldrich)로 염색했다. 절편의 이미지를 캡처하고, 청색-염색된 섬유증 영역을 ImageJ 소프트웨어(버전 1.49)로 반-정량적으로 결정했다. 면역조직화학의 경우, 조직 절편을 항-ACTA2 항체(ab5694, Abcam)와 함께 인큐베이팅했다. 1차 항체 염색은, 염색체로서 ImmPACT DAB 퍼옥시다제 기질(Vector Laboratories)을 갖는 ImmPRESS HRP 항-레빗 IgG 폴리머 검출 키트(Vector Laboratories)를 사용하여 시각화했다. 이어서, 절편을 마이어 헤마톡실린(Merck)으로 대비염색했다.

도 25A 및 25B는, 항-IL-11 항체로 처리한 마우스가 콜라겐에 대해 유의적으로 감소된 염색을 갖는 것을 나타내고, 이는 항-IL-11 항체 치료가 신장 섬유증을 억제시켰음을 나타낸다.

도 26은 요중 알부민/크레아틴 비율이 항-IL-11 항체에 의한 처리에 의해 유의적으로 감소되었음을 나타내고, 이는 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 신장 손상의 감소된 수준을 나타낸다.

도 27A는 항-IL-11 항체에 의한 처리가 용량-의존적 방식으로 엽산-유발된 신장 섬유증을 억제했음을 나타낸다.

항-IL-11 항체 BSN-3C6 및 YU100-G08 02A는, 상이한 농도(0.5, 1, 5 및 10mg/kg)에서 엽산-유발된 신장 섬유증을 감소시키는 이들의 능력에 대해 평가했다. IgG(10mg/kg)을 대조군으로 사용했다. 항체 주사는 엽산 처리 1일 전에 개시하고, 격주로 수행했다. 동물은, PHA 검정을 사용하여 신장 콜라겐 함량을 평가하기 위해 엽산 유발된 손상의 3주 후에 희생시켰다.

도 27B 및 27C는, 항-IL-11 요법이 용량-의존적 방식으로 엽산-유발된 신장 섬유증에서 신장 콜라겐 함량을 감소시킴을 나타낸다.

또 다른 실험에서, 급성 신장 손상의 마우스 모델을 편측 뇨관 폐색(UUO)에 의해 유발했다. 요약하면, 마우스를 모의 수술 또는 뇨관 상의 뇨관 폐색에 의해 처리했다. 마우스에게 IgG 및 항-IL-11 항체 클론 BSN-3C6(20mg/kg; 수술일 -1, 1, 3, 5)을 제공하고, 손상된 신장("UUO") 또는 대측 손상되지 않은 신장(Con)을 수술 7일 후에 수거했다.

관상 손상의 반-정량적 평가는, 실험 조건에 대해 블라인드된 캐스트, 관상 위축 또는 관상 확장의 조직학적 분석에 의해 수행했다(관상 손상 스코어: 0, 없음; 1, 최소; 2, 경도; 3, 중등도; 4, 중증).

도 28A 및 28B는 항-IL-11 항체에 의한 치료가 급성 신장 손상의 마우스 모델에서 관상 손상을 감소시켰음을 나타낸다.

실시예 14: IL-11 및 간 섬유증

건강한 및 발병된 간에서 IL-11의 단백질 발현은 인간 간의 일치된 샘플에서 웨스턴 블롯에 의해 확인했다. 일치된 동결 간 샘플을 웨스턴 블롯용으로 제조하고, IL-11 항체 모노클로날 마우스 IgG2A(클론 # 22626, catalog number MAB218 from R&D Systems)을 사용하여 결정했다. 필름 이미지를 생성했다.

결과는 도 29에 제시되어 있다. IL-11의 증가된 발현은 정상의 건강한 간과 비교하여 대부분의 발병된 조직에서 검출되었다.

IL-11 발현이 질환에 의해 변화하는지를 결정하기 위해, 프레시전 컷 리버 슬라이스(Precision Cut Liver Slices (PCLS))의 배지에서 인간 IL-11 듀오셋 15 플레이트 키트(R&D Systems사로부터 카탈로그 번호 DY218)를 사용하여 ELISA를 수행했다.

인간 PCLS를 절단하고, 배지 플레이트에 순응시키기 위해 24시간의 휴지 기간 후에 배지 처리와 함께 인큐베이팅했다. 샘플을 배지 단독(대조군), LPS를 갖는 배지, TGFβ1을 유도하는 섬유형성촉진 자극의 조합, 또는 TGFβ1을 유도하는 섬유형성촉진 자극 및 TGFβ1 억제인자 ALK5의 조합으로 처리했다.

결과는 도 30A에 제시되어 있다. 섬유형성촉진 자극은 IL-11 단백질 발현의 하향조절을 유도하고, ALK5 억제인자는 TGFβ1 수용체 신호전달을 억제하는 것으로 밝혀졌고, 이는 IL-11 단백질의 발현을 대조군 수준까지 저하시켰다.

간 정상 세포(HSC)는 간에서 근섬유아세포의 전구체이다. BSN-3C6 및 YU100-G08_02A는, HSC를 TGFβ1(24h) 및 중화 항체(2μg/ml)와 함께 인큐베이팅하는 경우, ACTA2+ve 세포의 감소에 의해 나타나는, HSC-대-근섬유아세포 전이를 차단하는 능력에 대해 평가했다.

도 30B는 양 항-IL-11 항체가 TGFβ1에 의한 IL-11 자극 후에 근섬유아세포로 HSC의 트랜스-분화를 억제시켰음을 나타낸다.

YU100-G08_02A의 IC50은, IL-11로 자극시킨 HSC로부터 MMP2 농도를 측정함으로써 결정했다. 초대 인간 HSC를 TGFβ1(5ng/ml)(좌측) 또는 IL-11(2ng/ml)(우측) 및 상이한 농도의 항체와 함께 인큐베이팅했다. 섬유아세포에 의한 상정액으로의 MMP2 분비를 평가하여 억제 %를 추정했다.

도 30C는 YU100-G08_02A가 HSC에서 섬유성 반응을 중화하는 것을 나타낸다.

14.1 NASH의 임상전 모델에서 항-IL-11 항체를 사용한 간 섬유증의 억제

비-알콜성 지방간염(NASH)은 염증으로부터 섬유증까지 및 심지어 간 부전으로의 진행을 특징으로 하는 일반적인 간 질환이다.

당뇨병 마우스(db/db; 렙틴 수용체 결손)은, 정상 고탄사료 식이 또는 NASH-유발(메티오닌/콜린 결핍(MCD)) 식이로 8주 동안 유지했다. 중화 항-IL11 항체의 효력을 시험하기 위해, 항-IL-11 항체 클론을 8주 NASH 식이의 최종 3주 동안 투여했다(20mg/kg, 3x/주, 복강내)(도 31A, 하부 패널). 안락사시에 총 간 조직학을 평가하고, 간의 콜라겐 함량을 하이드록시프롤린 검정에 의해 분석했다.

결과는 도 31A 및 31B에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체 처리에 의한 IL-11 매개 신호전달의 억제는, NASH 식이로 무처리한 동물과 비교하여, NASH 식이로 항-IL-11 항체-처리한 동물에서 간 형태 및 조직의 부분적 회복에 의해 입증된 바와 같이, 비알콜성 지방간염의 마우스 모델에서 간 조직을 개선시켰다(도 31A). NASH 식이로 항-IL-11 항체로 처리한 마우스의 간은 또한, NASH 식이로 무처리 동물과 비교하여 감소된 콜라겐 함량을 갖는 것으로 밝혀졌다(도 31B).

당뇨병 마우스를 사용한 동일한 NASH 모델에서, 동물은 12주 동안 정상 고탄사료(NC) 식이를 공급하여 지방중 단계에 도달했다. 이어서, 마우스에게 8주 동안 MCD 식이를 공급하여 NASH를 유발했다. 이들 8주 동안, 마우스는 20mg/kg 항-IL-11 항체 BSN-3C6 또는 IgG 대조군을 주당 2회 투여했다.

간 트리글리세라이드(TG) 측정은 트리글리세라이드 비색측정 검정 키트(10010303, Cayman)를 사용하여 수행했다. 간 중의 총 하이드록시프롤린 함량은 Quickzyme 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 측정했다. 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)의 혈청 수준은 알라닌 트랜스아미나제 활성 검정 키트(ab105134, abcam)를 사용하여 측정했다. 염증유발성 인자의 발현을 정량하기 위해, 총 RNA는 트리졸(Invitrogen), 이어서 RNeasy 컬럼(Qiagen) 정제를 사용하여 급속-동결 간 조직으로부터 추출했다. cDNA는 제조업자의 지시에 따라 iScript™ cDNA 합성 키트(Bio-Rad)로 합성했다. 유전자 발현 분석은 40 사이클에 걸쳐 StepOnePlus™(Applied Biosystem)을 사용하는 TaqMan(Applied Biosystems) 또는 고속 SYBR 그린(Qiagen) 기술로 이중 샘플에 대해 수행했다. 발현 데이터는 GAPDH mRNA 발현에 대해 정규화하고, 배수 변화(FC)는 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 방법을 사용하여 계산했다. 간에서 총 및 포스포릴화 ERK 수준은 웨스턴 블롯에 의해 측정했다. 모든 측정은 지방증 대조군과 비교했다.

결과는 도 39A 내지 39F에 제시되어 있다. 항-IL-11 3C6 요법은 간 트리글리세라이드 함량(39A), 간 하이드록시프롤린 함량(39B), 염증유발성 인자의 발현(39C, 39D), ALT 혈청 수준(39E) 및 간에서 포스포릴화 ERK의 수준(39F)를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 항-IL-11 요법은 대조군과 비교하여 후기 단계 NASH에서 간 지방증, 섬유증 및 염증을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

상이한 농도의 항-IL-11 항체 BSN-3C6 및 YU100-G08_02A(0.5, 1, 5 및 10mg/kg)의 효과는, 간 손상 및 섬유증을 유도하는 NASH(HFMD) 식이로 4주 후에 NASH 모델에서 평가했다. NASH 식이의 1주 후(이 시점에서 확립된 및 강력한 지방성간염이 있고, ALT 수준은 약 800u/L이다(정상 고형사료와 비교하여 약 40배 증가)), 동물은 4주 기간 동안 격주로 IgG 대조군 항체 또는 ENx108A 중의 어느 하나로 개시했다. 마우스는 정상 고형사료 식이를 공급하고, IgG(10mg/kg)을 대조군으로 사용했다. 혈청 ALT 수준 및 간 콜라겐 함량은 상기 기재된 바와 같이 측정했다.

결과는 도 39G 및 39H에 제시되어 있다. 항-IL-11 요법은 혈청 ALT 수준 및 간 콜라겐 함량의 섬유증 지표에 대해 용량-의존적 개선 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

별도의 실험에서, 5주령 수컷 C57BL/6N 마우스에게 60kcal% 지방(A06071302, Research Diets)(HFMD 식이)가 보충된 MCD 식이를 공급하여 NASH를 유발했다. 대조군 마우스는 정상 고형사료(NC, Specialty Feeds)를 공급했다. 항-IL-11 항체 BSN-3C6(10mg/kg)을 4주 동안 격주로 투여했다. 간 및 혈청을 10주에서 수집하고, ERK 활성화, 간 하이드록시프롤린 함량 및 혈청 ALT 수준에 대해 분석했다.

결과는 도 40A 내지 40C에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체는 ERK 활성화를 폐지하고(40A) 간 섬유증(40B) 및 혈청 ALT 수준(40C)의 진행을 억제하는 것으로 밝혀졌다. FC: 변화하지 않음.

항-IL-11 요법은, 고도의 NASH의 또 다른 모델에서 조사했다. 2일령 C57BL/6 마우스에게 200 μ g 스트렙토조토신의 단일 피하 주사를 투여하고, 4주 동안 정상 고형사료 식이를 공급했다. 이어서, 마우스를 HFMD 식이로 7주 동안 교환하고, 이어서 후속 7주 동안 주당 3회 10mg/kg 항-IL-11 항체 BSN-3C6 또는 IgG 대조군을 HFMD 식이와 함께 처리했다. RNA 발현은 섬유증 및 염증 유전자 *Col1a1*, *Col1a2*, *Col1a3*, *Timp1*, *Tgf β 1*, *Mmp2*, *Tnf α* , *Cc12* 및 *Cc15*에 대해 측정했다.

결과는 도 40D에 제시되어 있다. 항-IL-11 요법은 섬유증 및 염증을 나타내는 유전자의 발현을 강력하게 억제하는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 항-IL-11 요법은 간 섬유증 및 간 손상을 억제한다.

14.2 항-IL-11 항체를 사용한 근섬유아세포 활성화의 억제

간 정상 세포(HSC)는 NASH의 병인에서 중요한 역할을 담당한다. 섬유화촉진 자극, 예를 들면, TGF β 1, PDGF 및 염증유발성 인자를 활성화하고, HSC를 간 근섬유아세포에 형질전환시키고, 이는 섬유아세포-유래 근섬유아세포와 특징을 공유한다.

HSC는 항-IL-11 항체의 존재 또는 부재하에 NASH-촉진 인자로 처리하여 HSC의 근섬유아세포로의 형질전환을 조사했다.

HSC는 96-웰 플레이트에 웰당 5×10^3 세포의 밀도로 파종하고, 24시간 동안 IgG 대조군 또는 항-IL-11 항체 클

론 BSN-3C6의 존재하에 TGF β 1(5ng ml⁻¹), PDGF (20ng ml⁻¹), AngII(100nM), bFGF(10ng ml⁻¹) 또는 CCL2(5ng ml⁻¹)로 처리했다. 이어서, 세포를 4% 파라포름알데히드(PFA, 28908, Thermo Fisher Scientific)에 고정하고, 0.1% 트리톤 X-100(Sigma)로 투과시키고, 비-특이적 부위를 PBS 중의 0.5% BSA 및 0.1% 트윈-20으로 차단시켰다. 세포를 밤새(0°C) 초대 항체(1:500)과 함께 인큐베이팅하고, 이어서 적절한 AlexaFluor 488 이차 항체(1:1000)과 함께 인큐베이팅했다. EdU-Alexa Fluor 488은 제조업자의 프로토콜에 따라 클릭-iT EdU 표지화 키트(C10350, Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 도입했다. 세포는 차단 용액 중의 1 μ g ml⁻¹ DAPI(D1306, Thermo Fisher Scientific)로 대비염색했다. 각 조건은 오퍼레타 고품량 이미징 시스템 1483(PerkinElmer)를 사용하여 복제된 웰 및 웰당 최소 7개 필드로부터 이미지화했다. ACTA2+ve 세포의 정량화는 하모니(Harmony) v3.5.2(PerkinElmer)를 사용하여 측정했다. 콜라겐 I의 면적당 형광 강도(세포 수로 정규화)의 측정은 컬럼부스(Columbus) 2.7.1(PerkinElmer)로 수행했다.

항-IL-11 항체 처리는 NASH-촉진 인자에 의해 유도된 근섬유아세포로 HSC의 전이를 차단하는 것으로 밝혀졌다. 결과는 도 41A 내지 41D에 제시되어 있다. 대표적 형광 이미지는 항-IL-11 항체 BSN-3C6은 ACTA2+ve 세포의 수(41A) 및 HSC에 의한 콜라겐 I의 생산(41B)를 감소시켰음을 나타낸다, 스케일 바=200 μ m. 각 처리에 대한 ACTA2+ve 세포의 수(41C) 및 콜라겐 I 생산(41D)을 정량화하고, 이는 보다 적게 처리된 HSC가 ACTA2-양성이거나 콜라겐을 생산하는 것, 즉 항체 처리가 근섬유아세포로 HSC의 자극-유래 전이를 차단시켰음을 나타낸다.

인간 HSC의 침윤성 거동에 대한 항-IL-11의 효과는 24-웰 보이든 챔버 침윤 검정(Cell Biolabs Inc.)을 사용하여 평가했다. HSC는, 자극을 첨가하기 전에, 항-IL-11 항체 클론 BSN-3C6 또는 IgG 대조군으로 15분 동안 전처리했다. 혈청-비함유 HSC 배지 중의 동일한 수의 HSC를 ECM-코팅된 매트릭셀에 3회 파종하고, 0.2% FBS를 함유하는 HSC 배지를 향해 침윤시켰다. 침윤성 자극제 PDGF(20ng ml⁻¹) 또는 CCL2(5ng ml⁻¹)과 함께 인큐베이션 48 시간 후, 배지를 흡인하고, 비-침윤성 세포는 면봉을 사용하여 제거했다. 하부 챔버를 향해 침윤한 세포는 세포 염색 용액(Cell Biolabs)으로 염색하고, 이미지화하고, 40 \times 배율로 계수했다.

결과는 도 42에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체는 HSC의 PDGF- 및 CCL2-유발된 매트릭셀 침윤을 방지하는 것으로 밝혀졌다.

14.3 IL-11 신호전달의 차단은 NASH에서 간 염증을 억제한다.

간 섬유증에서 이들의 역할을 초과하여, HSC는 염증유발성 사이토킨 및 케모킨의 분비 및 파라크린 활성을 통해 간 염증에서 중심적 역할을 갖는다.

IL-11의 기능 상실은 염증 마커 TNF α , CCL2 및 CCL5의 일관되게 낮은 수준을 유도한 것으로 결정되었다. 연구는, 생체내에서 염증에 대한 효과가 HSC에 대한 IL-11의 작용과 관련되었는지를 결정하기 위해 수행했다. CCL2는 자극 부재(-), IL-11과 함께, 또는 IgG 대조군 또는 항-IL-11 항체 BSN-3C6: IL-11(5ng/ml), TGF β 1(5ng/ml), IgG, BSN-3C6(2 μ g/ml)의 존재하에 TGF β 1과 함께 HSC의 상청액(n=4/그룹)에서 ELISA에 의해 측정했다.

결과는 도 43에 제시되어 있다. IL-11은 CCL2의 HSC 분비를 자극한 반면, 항-IL-11 항체에 의한 IL-11 억제는 CCL2 분비를 차단한 것으로 밝혀졌다. 이는 간질 면역에서 IL-11의 인식되지 않은 역할을 보여주고, IL-11 중화가 간 니치의 다른 세포에 대한 HSC로부터 분비된 염증유발성 인자의 파라크린 효과를 억제하는 것을 나타낸다.

14.4 IL-11 신호전달의 중화는 간 섬유증을 역전시킨다

몇몇 간 섬유증은 마우스에게 10주 동안 NASH MCD 식이를 공급함으로써 확립했다. 이어서, 사료를 정상 고형사료(NC)로 교환하고, 마우스를 6주 동안 주당 2회 항-IL-11 항체 BSN-3C6(20mg/kg)으로 처리했다. 실험 동안 마우스에게 NC 식이를 공급하고, IgG 항체를 대조군으로 사용했다. 간 하이드록시프롤린 함량, 즉 총 콜라겐 함량은 이전에 기재된 바와 같이 측정했다.

결과는 도 44A에 제시되어 있다. 간 콜라겐 함량은 항-IL-11 항체 처리의 3주 후에 유의적으로 역전되었고, 보다 큰 역전은 6주에서 관찰되었다. 특히, 간 콜라겐 함량은, 실험 동안 IgG 대조군-처리된 동물에서 변화하지 않았다.

간 섬유증의 역전은, 형질전환된 HSC가 노화 또는 불활성, ACTA2^{-ve} 세포 상태에 대한 역전을 받는 경우에 바람

직하다. 도 44B는 항-IL-11 요법이 *Acta2* 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌음을 나타낸다.

IL-11 신호전달이 형질전환된 상태에서 HSC를 유지하는데 필요한지를 직접 조사하기 위해, HSC를 72시간 동안 TGFβ1 또는 PDGF로 자극시키고, 이어서 진행 TGFβ1 또는 PDGF 자극의 존재하에 항-IL-11 항체 BSN-3C6으로 추가로 24 또는 48시간 동안 처리했다. 비자극된 HSC를 비-섬유성 대조군으로 사용했다.

결과는 도 44C에 제시되어 있다. IL-11 억제제의 24시간 이내에, ACTA2+ve 세포의 퍼센트는, HSC가 TGFβ1 또는 PDGF로 자극되든지, 기준선 수준 근처로 역전되었다. 분비된 콜라겐의 양도 또한 기준선 수준 근처로 역전되었다.

MMP2 농도는 항-IL-11 요법에 의한 처리의 24 또는 48시간 후에 측정했다. 결과는 도 44D에 제시되어 있다. 항-IL-11 요법은 24시간 후에 MMP2 농도를 감소시키고, 48시간 후에 MMP2 농도를 기준선 수준 근처로 역전시켰다.

따라서, IL-11 의존적 HSC 형질전환의 역제는 HSC 노화/역전 및 양호한 매트릭스 리모델링을 유발하여 섬유증 퇴행을 유도한다.

초기 단계 NASH에서 항-IL-11Rα 요법의 효과를 조사했다. NASH의 HFMCID 식이 모델에서, 염증은 6주에서 피크에 도달하고, 이어서 중증 섬유증의 단계가 이어진다. 마우스는 1주 동안 HFMCID 식이를 공급하고, 이어서 10mg/kg 항-IL-11 항체 BSN-3C6 또는 IgG 대조군으로 식이를 추가 5주 동안 주당 2회 처리했다. ERK 포스포릴화, 트리글리세라이드 함량 및 혈청 ALT 수준은 전과 같이 평가했다. 간 조직은 48시간 동안 실온에서 10% 중성-완충된 포르말린(NBF)에서 고정시키고, 탈수하고, 파라핀 블록에 포매하고, 7μm로 절편화했다. 매슨 트릭롬으로 염색한 절편은 광학 현미경, 스케일 바 100μm에 의해 검사했다.

결과는 도 45A 내지 45E에 제시되어 있다. 초기 지방간염 동안 항-IL-11 요법을 사용한 IL-11 신호전달의 역제는, 지방증이 현저히 낮고(45A) ERK 활성화가 보다 낮은(45B) 간을 갖는 마우스를 가져 왔다. 분자 수준에서, 트리글리세라이드 함량의 현저한 감소(45C)가 있었고, 항-IL-11 요법을 제공받은 마우스의 간은 IgG 대조군과 비교하여 지질 액정을 나타내지 않았다(45D). HFMCID 식이는 1주 후에 현저한 지방간염 및 간 손상을 유발하고 (ALT>700 U L-1), 이는 항-IL-11 치료의 3주 후에 용량-의존적 방식으로 정상 근처로 역전시켰다(45E). 항-IL-11 요법을 제공받은 마우스는 실험 동안 섬유증을 발생하지 않았고, 이는 IL-11 신호전달의 억제와 연관된 강력한 항-섬유화 효과를 재확인한다.

NASH 마우스 모델에서 섬유화촉진 및 염증유발성 유전자의 발현에 대한 항-IL-11 처리의 효과는 RNA-seq 및 qPCR을 사용하여 평가했다.

결과는 도 45F 내지 45H에 제시되어 있다. 섬유화촉진 및 염증유발성 유전자의 상향조절은 항-IL-11 항체에 의한 처리 후에 폐지되었다. 섬유화촉진 및 염증유발성 유전자 Z-스코어(백만 맵핑된 관독치당 전사물, TMP)의 차동 발현 히트맵은 항-IL-11 처리가, NC 대조군 식이(비-NASH)를 공급한 마우스에서 관찰된 것과 유사한 섬유화촉진 및 염증유발성 유전자의 발현을 생성했음을 나타낸다(45F). 염증 마커 *Tnfα* 및 *Ccl2*(45G) 또는 섬유화촉진 마커 *Tgfβ1*, *Acta2*, *Timp1*, *Coll1a1*, *Coll1a2* 또는 *Col3a1*(45H)은 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 상향조절되지 않았다.

따라서, IL-11 신호전달의 중화는 초기 단계 NASH에서 간 손상을 역전시킨다.

요약하면, IL-11은 HSC 활성화 및 형질전환에 필요하고, HSC 병리생물학에 중심 역할을 한다. IL-11 중화 항체는 항-섬유증 효과 뿐만 아니라 질환-변형 요법 효과를 나타낸다. IL-11 항체는 TGFβ1 또는 PDGF의 하류에서 간 정상 세포(HSC) 활성화를 역전시킬 수 있다. IL-11 신호전달의 억제는 염증 및 지방증을 예방하고, 질환의 후기 단계 동안 간 섬유증 및 간세포 손상을 역전시킬 수 있다. 조기에 제공될 때, 지방간염 동안, 항-IL-11 요법은 HSC로부터 염증 신호를 차단한다.

실시예 15: 항-IL-11 항체를 사용한 눈 섬유증의 억제

항-IL-11 항체 처리의 항-섬유증 효과는, 문헌[참조: Caballero et al., *Exp Eye Res.* (2009) Mar;88(3):367-77]에 기재된 바와 같이, 브루쉬 막이 파괴된 망막 섬유증의 마우스 모델에서 평가했다.

요약하면, 마우스를 레이저-유발된 망막 손상(망막당 4회 화상)으로 처리하고, 이어서 1, 7, 14 및 21일에 항체 (0.5μg의 IgG 대조군 또는 항-IL11 항체 클론 BSN-3C6)의 안내 투여에 의해 처리했다. 28일에 조직학적 분석을 위해 눈을 채취했다. 화상 부위에서 섬유증의 면적은, 치료에 블라인드된, 매슨 트릭롬 염색을 사용하여 측

정했다.

결과는 도 32A 및 32B에 제시되어 있다. 섬유증의 면적은, 항-IL11 항체 처리된 마우스와 비교하여, 대조군 IgG-처리된 마우스에서 유의적으로 높았다.

별도의 실험에서, 마우스(n=10)는 레이저(눈당 4)에 의해 망막 화상에 제공하고, 에일리아(Eylea)(Aflibercept; Regeneron) + IgG 대조군 및 에일리아 + BSN-3C6 병용 요법으로 처리했다. 손상 4주 후, 망막을 콜라겐에 대해 염색/정량했다(블라인드).

결과는 도 32C에 제시되어 있다. 항-IL-11 요법은, IgG 대조군과 비교하여, 눈에서 섬유증의 면적을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 항-IL-11 요법은 항-VEGF 요법과 관련하여 섬유성 반응을 감소시킨다.

맥락막 혈관신생(CNV)는 플루오레세인 안저 혈관조영술 분석을 사용하여 평가했다. CNV 병변은 브루쉬 막의 레이저-유발된 파괴의 7 및 28일 후에 모니터링했다.

결과는 도 32D에 제시되어 있다. 측정치는 항체의 유리체내 주사(IVT) 전후의 누출 배수 변화의 면적에 의한 CNV의 정도를 나타낸다. 항-IL-11 요법은 누출 배수 변화의 면적을 감소시켰다.

실시예 16: 항-IL-11 항체를 사용한 피부 섬유증의 억제

항-IL-11 항체 처리의 항-섬유화 효과는 블레오마이신(BLM, Sigma B2434, 50 μ g/일)의 피하 주사에 의해 안정화시킨 피부 섬유증의 마우스 모델에서 분석했다.

요약하면, 마우스의 등 중앙의 털(약 9cm²)을 가위를 사용하여 손질하고, 제모 크림을 도포하여 털을 완전히 제거했다. 0.5mg/ml의 농도로 PBS에 용해시킨 100 μ l의 블레오마이신의 피하 주사를 주사 부위의 상부 절반에 대해 수행했다. 60 μ l의 항-IL11 항체 클론 BSN-3C6 또는 대조군 IgG 항체의 피하 주사를 후속적으로 주사 부위의 하부 절반에 대해 수행했다(용량=15mg/kg/일). 주사는 21일 동안 매일 수행하고, 동물은 최종 주사 1일 후에 희생시키고, 진피 두께 및 콜라겐 함량에 대해 조직학적으로 분석했다(매슨 트리크롬 염색에 의해). 도 33A는 상이한 처리 그룹에 대한 실험 절차의 개략도를 나타낸다.

도 33B 및 33C는 진피 두께가, 대조군 IgG-처리된 마우스와 비교하여 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 유의적으로 감소했음을 나타낸다. 또한, 증가된 콜라겐 염색은 대조군 IgG-처리된 그룹에서 볼 수 있다(도 33B, 중앙 패널).

실시예 17: 항-IL-11 항체를 사용한 심장 섬유증의 억제

항-IL-11 항체 처리의 항-섬유화 효과는 심장 섬유증의 마우스 모델에서 분석했다.

요약하면, 요약하면, 횡 대동맥 수축(TAC)은 이전에 기재된 바와 같이[참조: Tarnavski, O. et al. Mouse cardiac surgery: comprehensive techniques for the generation of mouse models of human diseases and their application for genomic studies. *Physiol. Genomics* 16, 349-360 (2004)], 수컷 마우스에서 수행했다. 연령-일치 마우스는 TAC 없이 모의 수술 절차를 받았다. 경-흉부 2차원 도플러 심초음파를 사용하여 증가된 압력 구배(>40mm Hg)를 확인하고, 이는 성공적 TAC를 나타낸다.

조직학적 및 분자적 평가를 위해, TAC 2주 후에 마우스를 안락사시켰다. 항-IL-11 클론 BSN-3C6 또는 대조군 IgG 항체를 20mg/kg의 용량으로 주 3회 복강내 투여했다. 2주 후, 심장을 채취하고, 매슨 트리크롬 염색 키트(HT15, Sigma-Aldrich)를 사용하여 제조업자의 지시에 따라 섬유증 정도를 평가했다.

분석 결과는 도 34에 제시되어 있다. 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는, IgG 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 심외막, 심내막 및 심막 영역에서 섬유증 수준이 감소된 것으로 밝혀졌다.

실시예 18: 변이체 항-IL-11 항체 클론

서열번호 7, 9 및 11에 제시된 경쇄 가변 영역 서열의 위치 91에서 시스테인 잔기를 A, G, I, L, Q, S, T 또는 V로 치환했다. 변이체 경쇄 가변 영역은 서열번호 12 내지 56에 제시되어 있다.

HEK293 EBNA 세포는 YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T 또는 02V에 상응하는 scFv를 코딩하는 벡터로 형질감염시켰다.

실시예 19: IL-11에 대한 변이체 클론의 결합 친화성의 분석

실시에 18에 기재된 01 및 02 변이체 항-IL-11 항체는 BIAcore T200을 사용하여 단일 사이클 역학 분석에 의해 인간 IL-11에 결합하는 친화성에 대해 분석했다.

요약하면, 제조합 인간 IL-11을 CM5 칩에 고정시키고, 실행 사이에 해리 단계 없이, 30 μ l/분의 유속으로 칩 상에 IgG1 포맷의 상이한 클론에 반응하는 정제된 항-IL-11 항체의 증가하는 농도를 유동시킴으로써 회합을 수행했다. 단일 해리 단계를 사용하고, 표면은 3.8M MgCl₂를 사용하여 재생했다.

YU100-G08 및 02 변이체 클론의 경우, 하기 농도의 항체를 회합에 사용했다: 3.125nM, 6.25nM, 12.5nM 및 25nM. YU100-H01 및 01 변이체의 경우, 하기 농도의 항체를 사용했다: 37.5nM, 75nM, 150nM

YU100-G08 및 02 변이체의 경우, 분석물 주사 시간은 150초였고, YU100-H01 및 01 변이체의 경우, 분석물 주사 시간은 400초였다.

YU100-G08 및 02 변이체의 경우, 분석물 해리 시간은 500초이고, YU100-H01 및 01 변이체의 경우, 분석물 해리 시간은 700초였다.

수득된 생 데이터의 분석은 BIAcore T200 평가 소프트웨어 V3.0을 사용하여 수행하고, 배경-차감 데이터를 1:1 상호작용 모델에 적합시켰다.

YU100-G08 및 02 변이체에 대해 수득된 결과는 도 35A 내지 35J에 제시되어 있다. 변이체 02A, 02I, 02L, 02Q 및 02S는, 보다 큰 친화성 또는 YU100-G08의 2배 이내의 친화성으로 인간 IL-11에 결합하는 친화성을 나타냈다.

YU100-H01 및 01 변이체에 대해 수득된 결과는 도 36A 내지 36J에 제시되어 있다. 변이체 01A, 01I, 01L, 및 01T는, 보다 큰 친화성 또는 YU100-H01의 2배 이내의 친화성으로 인간 IL-11에 결합하는 친화성을 나타냈다.

실시에 20: 변이체 클론에 대한 IL-11 매개 신호전달의 억제 분석

실시에 18에 기재된 01 및 02 변이체 항-IL-11 항체 클론은 시험관내 검정으로 IL-11 매개 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석했다.

심장 심방 인간 섬유아세포를, scFv-인간 IgG1-Fc 포맷의 상이한 농도의 YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T 또는 02V 항-IL-11 항체의 존재하에 24시간 동안 TGF β 1(5ng/ml)의 존재하에 96-웰 플레이트의 웰에서 배양했다.

이어서, 세포 배양 상청액 중의 섬유화촉진 마커 MMP2의 수준은 ELISA에 의해 측정했다. 배양물 중의 세포에 의한 기초 MMP2 분비는 TGF β 1의 부재하에서의 배양에 의해 측정했다.

측정된 MMP2 수준을 사용하여, 상이한 클론에 의한 IL-11 매개 신호전달의 억제에 대한 IC₅₀ 값을 유도했다.

YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T 및 01V에 대한 결과는 도 37A 내지 37I에 제시되어 있다.

YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T 및 02V에 대한 결과는 도 38A 내지 38I에 제시되어 있다.

12.3 중간 반응성

마카크 피부 섬유아세포는 2 μ g/ml의 IgG 대조군, YU100-G08_02A 또는 3C6 항체의 존재하에 24시간 동안 제조합 마카크 IL-11(5ng/ml)로 자극시켰다. 콜라겐, ACTA2+ve 및 EdU+ve 세포는 오퍼레타 고품량 이미징 플랫폼을 사용하여 정량했다. 분비된 콜라겐은 열량측정 시리우스 레드 콜라겐 검정을 사용하여 정량했다.

결과는 도 38J 내지 38M에 제시되어 있다. 양 항체는 마카크 섬유아세포에서 IL-11 신호전달을 차단했다. 또한, 3C6을 랫트 및 피그 심장 섬유아세포에서 시험했고, 이들 세포에서 섬유성 반응을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시에 21: IL-11 및 폐 섬유증

특발성 폐 섬유증(IPF)는, ECM 성분, 예를 들면, 콜라겐을 침착시키고 폐 완전성을 파괴하는 침윤성 폐 근섬유아세포를 특징으로 하는 섬유성 폐 질환이다.

건강한 개체 및 IPF 환자로부터의 폐 절편을, IL-11 및 알파 평활근 액틴(ACTA2), 근섬유아세포의 마커에 대해 면역염색했다. 인간 IPF 조직은 IPF를 갖는 폐 이식 환자로부터 수득하고, 정상 대조군 인간 폐 조직은 IIAM(International Institute for the 197 Advancement of Medicine)로부터 수득했다. 인간 폐 조직을 10% 포르말린에 밤새 고정시키고, 파라핀에 포매했다. 조직 절편을 밤새 초대 항체(Ant i-IL-11(PA5-36544,

ThermoFisher Scientific), Anti-ACTA2(ab7817 및 ab5694, abcam)와 함께 인큐베이팅하고, ImmPACT DAB 퍼옥시 다제 기질(Vector 209 Laboratories)과 함께 ImmPRESS HRP 항-라빗 IgG 폴리머 검출 키트(Vector Laboratories)를 사용하여 시각화했다.

결과는 도 46A에 제시되어 있다. IL-11은 정상 폐 조직에서 낮은 발현되는 것으로 밝혀졌지만, ACTA2와 함께 IPF 폐 샘플에서 현저히 상승되었다.

폐 섬유아세포 활성화, 이동 및 침윤에서 IL-11의 역할을 조사했다. 무린 폐 섬유아세포를 재조합 마우스 IL-11(5ng ml^{-1} , 24h)와 함께 인큐베이팅하고, IL-11 처리된 섬유아세포의 상청액 중의 총 분비된 콜라겐을 시리우스 레드 콜라겐 검정($n=5/\text{그룹}$)에 의해 정량했다. 섬유아세포는 세포 이동 또는 침윤 검정 전에 24시간 동안 혈청-비함유 DMEM에서 배양했다. 혈청-비함유 DMEM 중의 동일한 수의 섬유아세포는 이동 검정을 위해 폴리카보네이트 막을 함유하는 정점 챔버에, 또는 침윤 검정을 위해 ECM-코팅된 마크리겔에 2회 파종했다. 섬유아세포는 화학유인물질로서 IL-11 또는 TGF β 1을 향해 이동시켰다. 침윤 검정을 위해, 섬유아세포는 2% FBS를 함유하는 DMEM을 향해 침윤시켰다. 37°C에서 인큐베이션의 24시간 후, 배지를 제거하거나, 비-침윤성 세포는 면봉을 사용하여 제거했다. 하부 챔버를 향해 이동 또는 침윤한 세포는 세포 염색 용액(Cell Biolabs Inc.)으로 염색했다. 이동된 세포는 540nm에서 비색측정에 의해 정량했다. 각 막의 5 비-중첩 필드로부터의 침윤성 세포를 이미지화하고, 40배 배율로 계수했다.

결과는 도 46B(분비된 콜라겐), 46C(이동) 및 46D(침윤)에 제시되어 있다. IL-11은 현저한 섬유아세포 활성화, 증식, ECM 생산, 이동 및 침윤을 유발했다.

따라서, IL-11은 IPF의 폐에서 상향조절되고, 이는 섬유아세포로부터 근섬유아세포로의 형질전환을 유도하고 섬유증을 유발한다.

21.1 항-IL-11 요법 및 폐 섬유증

항-IL-11 항체는 본원에 기재된 바와 같이 생성했다.

인간 및 마우스 IL-11에 대한 항-IL-11 항체 BSN-3C6의 실시간 결합 동태는, BIAcore T200 시스템(GE Healthcare, USA)를 사용하여 표면 플라즈몬 공명(SPR)에 의해 측정했다. 회합 및 해리는 각각 250초 및 500초 동안 측정했다. 평형 결합 상수 KD는 결합 속도 상수 KD/KA의 비율에 의해 결정했다.

결과는 도 47A 및 47B에 제시되어 있다. 인간 IL-11에 대한 BSN-3C6의 결합은 4.14nM의 KD를 나타냈고(47A), 마우스 IL-11에 대한 BSN-3C6의 결합은 2.38nM의 KD를 나타냈다(47B).

섬유성 특성에 대한 항-IL-11 항체 BSN-3C6의 효과를 평가했다.

마우스 폐 섬유아세포를 BSN-3C6 또는 IgG 대조군 항체의 존재하에 복수의 섬유화촉진 자극으로 처리했다. 세포는, 이전과 같이, Acta2 및 Col α 1(항-ACTA2(ab7817 및 ab5694, abcam), 항-COL1A1(ab34710, abcam))에 대해 면역염색하고, 면역형광을 정량했다. 세포 배양 상청액 중의 분비된 콜라겐은 시리우스 레드 콜라겐 검출 키트를 사용하여 정량했다.

결과는 도 48A에 제시되어 있다. 히트맵은, 복수의 섬유화촉진 마우스로 처리한 마우스 폐 섬유아세포에서 Acta2+ve 세포 및 Col α 1 면역염색(강도/면적)의 면역형광 정량화가 IgG 대조군과 비교하여 항-IL-11 항체의 존재하에 감소되었음을 나타낸다. 배양 상청액 중의 콜라겐 분비는 항-IL-11 항체의 존재하에 감소되었다.

TGF β 1-분화된 인간 폐 섬유아세포(5ng ml^{-1} , 24h 전처리)를 BSN-3C6 또는 IgG 대조군 항체($2\mu\text{g ml}^{-1}$, 24h)로 처리했다. ACTA2+ve 세포의 퍼센트, COL1 α 1 면역염색(강도/면적) 및 콜라겐 분비를 측정했다.

결과는 도 48B에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체는 사전-활성화된 인간 폐 섬유아세포에서 섬유아세포 활성화, COL1 α 1 생산 및 콜라겐 분비를 감소시키는 것으로 밝혀졌고, 따라서 항-IL-11 요법이 섬유증을 역전시킬 수 있음을 입증한다.

초대 마우스 및 인간 섬유아세포를 중-특이적 재조합 TGF β 1(5ng ml^{-1} , 24h)로 자극하고, 분비된 MMP2 수준을 정제된 항-IL-11 BSN-3C6 항체($6\mu\text{g ml}^{-1}$)의 존재하에 모니터링했다.

결과는 도 48C(인간) 및 48D(마우스)에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체는, 하류 IL-11 오토크린 루프를 중화시킴으로써 인간 및 마우스 섬유아세포 둘 다로부터 섬유화촉진 마커 MMP2의 TGF β 1-유래 분비를 효과적으로 억제

한다.

TGFβ1-유발된 이동 또는 마우스 폐 섬유아세포의 침윤에 대한 항-IL-11 항체 BSN-3C6의 효과를 조사했다. 섬유아세포는 화학유인물질의 첨가 전에 15분 동안 항-IL-11 항체 BSN3C6 또는 IgG 대조군 항체로 전처리했다.

결과는 도 48E에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체는 이동 및 침윤 둘 다를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 항-IL-11 항체 BSN-3C6은 섬유아세포 활성화 및 ECM 생산을 차단하고 섬유아세포 침윤 및 다중 자극의 하류 이동을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 항-IL-11 항체는 TGFβ1 자극 후에 IPF 환자-유래 폐 섬유아세포의 다중 섬유성 표현형을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

중요하게는, 항-IL-11 요법은 섬유증을 예방 또는 억제할 수 있을 뿐만 아니라, TGFβ1-형질전환된 폐 근섬유아세포의 확립된 모집단의 섬유성 표현형을 역전시킬 수 있다(도 48B).

21.2 항-IL-11 요법은 폐 섬유증을 예방한다.

폐 섬유증을 예방하는 항-IL-11 요법의 가능성을 IPF의 마우스 모델에서 조사했다.

마우스 혈액에서 항-IL-11 항체 BSN-3C6의 반감기는, PBS 중의 새롭게 표지된 [¹²⁵I]BSN-3C6(4.2 μCi/2.5 μg/100 μl)를 사용하여 약 9일인 것으로 측정되었다. 항체는 후 안화 주사에 의해 투여하고, 마우스는 2% 이소플루란으로 마취시키고, 턱밑 출혈을 통해 주사후 몇몇 시점: 2, 5, 10, 15, 30min, 2h, 6h, 8h 및 2d에서 혈액을 수집했다.

8 내지 10주령 C57BL/6 암컷 야생형 마우스를, 블레오마이신(BLM) 투여 전에, 1주 동안 순응시켰다. 마우스에게 7, 9, 11, 14, 16, 18일에 복강내 주사를 통해 항-IL-11 항체 BSN-3C6(20mg kg⁻¹, PBS 중)을 투여하고, BLM 켈린지 후 21일에 폐를 채취했다. 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군의 폐 절편을 매순 트리크롬으로 염색하고: 절편을 보우인(Bouin) 고정액, 베이브리흐 스칼렛-산 루히신(Beibrich Scarlet-Acid Fuchsin)에 제공하고, 5% 포스포몰리브덴산-포스포탄스텐산에서 분화시키고, 2.5% 아닐린 블루로 대비염색하고, 1% 아세트산에서 추가로 분화시켰다. 마우스의 폐(우상엽)의 총 하이드록시프롤린 함량은 Quickzyme 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 측정했다. 폐 균질물에서 Col3a1, 피로넥틴 및 IL-11 단백질 수준의 단백질 발현, 및 포스포틸화 상태 및 Erk 및 Stat3의 총 수준은 웨스턴 블롯 분석에 의해 검출하고, ECL 검출 시스템(Pierce)을 사용하여 시각화했다. 폐 용해물 중의 mRNA 발현은 40 사이클에 걸쳐 RT-PCR에 의해 정량하고, GAPDH 발현에 대해 정규화했다. TaqMan 프로브는 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)(Col1a1, Mm00801666_g1; Col1a2, Mm00483888_m1; Col3a1, Mm01254476_m1; Fn1, Mm01256744_m1; Mmp2, Mm00439498_m1; Timp1, Mm01341361_m1; Gapdh, Mm99999915_g1)으로부터 수득했다.

결과는 도 49A 내지 49D에 제시되어 있다. 항-IL-11 항체로 처리한 마우스의 폐는 섬유성이 낮았다(49A). 항-IL-11 요법으로 처리한 마우스는, IgG 대조군으로 처리한 마우스와 비교하여, 감소된 폐/체중 및 폐 하이드록시프롤린 함량(49B) 및 감소된 콜라겐 단백질 Col3a1 및 피브로넥틴의 발현(49C)을 갖는 것으로 밝혀졌다. 항-IL-11 처리는 섬유증 마커 RNA 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 항-IL-11 항체-처리된 마우스는 또한, 섬유상 콜라겐 분해 및 섬유증 해결을 촉진하는 우선 ECM 재모델링의 RNA 발현 서명을 발달한 것으로 밝혀졌다(49D). IL-11 신호전달의 차단은 비표준적 IL-11 신호전달(Erk 활성화)을 감소시키는 것으로 밝혀진 반면, 표준적(Stat3) 신호전달은 변화하지 않았다(49E).

21.3 항-IL-11 요법은 폐 섬유증을 역전시킨다.

폐 섬유증을 치료하고 역전시키는 항-IL-11-요법의 가능성을 BLM-유발된 IPF 마우스 모델에서 조사했다.

콜라겐 수준이 안정화되는 경우, BLM 처리후 14일(후기 개입)에 개시하여 마우스에게 항-IL-11 항체 BSN-3C6(20mg kg⁻¹, 격일) 또는 IgG 대조군을 주사했다. 폐는 BLM 투여후 28일에 상기와 같이 평가했다.

결과는 도 50A 내지 50D에 제시되어 있다. 섬유증 퇴행은, IgG 대조군(50A)와 비교하여, 항-IL-11 항체로 처리한 마우스의 폐에서 관찰되었다. 항-IL-11 요법으로 처리한 마우스는 감소된 폐/체중 및 폐 하이드록시프롤린 함량(50B)을 갖는 것으로 밝혀졌다. Col3a1 및 피브로넥틴의 단백질 수준은, IL-11(50C)와 마찬가지로, 항-IL-11 요법에 의해 현저히 감소되었다. IL-11 신호전달의 차단은 비표준적 IL-11 신호전달(Erk 활성화)을 감소시키는 것으로 밝혀졌지만, 표준적(Stat3) 신호전달은 변화하지 않았다(50D).

요약하면, 항-IL-11 항체를 사용한 IL-11 신호전달의 중화는 폐 섬유아세포의 섬유성 반응을 차단하고, TGFβ1-

형질전환된 근섬유아세포 활성화를 역전시킨다. IPF의 마우스 모델에서, IL-11이 강력히 상향조절되는 경우, BML 켈런지 후의 초기 또는 후기에 항-IL-11 요법의 투여는 각각 폐 섬유증의 예방 또는 역전을 야기했다.

실시예 22: 췌장 섬유증에 대한 IL-11의 효과

100µg/kg의 재조합 마우스 IL-11 또는 식염수를 21일 동안 마우스에게 매일 피하 주사했다. 이어서, 췌장의 콜라겐 함량은 열량측정 하이드록시프롤린 검정을 사용하여 평가했다.

결과는 도 52에 제시되어 있다. IL-11은 췌장에서 콜라겐 생산을 유도한다. 따라서, 췌장 섬유증은 항-IL-11 항체에 의한 치료로부터 이익을 받을 것이다.

실시예 23: 소모성 장애에 대한 항-IL-11 항체의 효과

HFMCD 식이의 동물은 체중을 상실하고, 매우 몸이 불편해졌다(또한 실시예 14 참조). IL-11 신호전달의 억제제는 HFMCD에 의해 유발된 체중 감소를 개선하고, 9A7 항체는 체중 증가에 대한 용량 의존적 효과를 나타냈다.

5주령 수컷 마우스는, 소모를 유도하기 위해 1주일 전에 HFMCD 또는 정상 고형사료(NC) 식이를 공급하여, MCD 마우스에서 체중의 ~15% 감소를 가져 왔다. 첫주 후, 마우스에게 0.5, 1, 5 또는 10mg/kg의 항-IL-11 항체 YU100-G08 02A 또는 3C6을 주당 2회 복강내 주사했다. 10mg/kg의 IgG 이소형 항체를 대조군으로 사용했다. 체중 및 음식 소비는 매주 측정했다. 음식 소비의 경우, 평균 음식 섭취는 케이지(케이지당 n=3 마우스)의 음식 호퍼에서 측정했다(g/마우스/주).

결과는 도 53A 및 53B에 제시되어 있다. 항-IL-11 요법 (53A) YU100-G08 02A 및 (53B) 3C6은 체중의 용량-의존적 증가 및 음식 소비를 제공하는 것으로 밝혀졌고, 이는 소모의 역전을 나타낸다. 최고 용량은 최대 소모-역전 효과를 나타냈다. NC 식이를 공급한 마우스는 착실하게 체중이 증가했지만, HFMCD 식이를 공급하고 IgG 대조군으로 처리한 마우스는 처리 과정에서 체중의 약 30%를 상실했다. 최고 용량은 음식 소비에 대해 최대 효과를 가졌지만, IgG 대조군으로 처리한 마우스는 음식 소비에서 약간의 감소를 나타냈다.

급성 질환, 예를 들면, 외상 또는 폐혈증은 식욕부진 및 악액질과 연관될 수 있고, 따라서 본 발명자들은 급성 신장 손상의 마우스 모델에서 식욕부진 및 악액질에 대한 IL-11-매개 신호전달의 길항작용의 효과를 연구했다.

신장 손상은 10주령 수컷 마우스에게 비히클(0.3M NaHCO3) 중의 엽산(180mg/kg)의 IP 주사에 의해 유발하고; 대조군 마우스는 비히클 단독을 투여했다. 동물은 주사후 28일에 희생시켰다. 마우스는, 엽산 투여 1시간 전에 개시하여 마우스가 희생될 때까지, 20mg/kg의 항-IL-11 항체 또는 동일한 농도의 IgG 이소형 대조군으로 3일마다 복강내 주사했다.

엽산-유발된 신장 손상은 중증 및 양측성 신장 손상의 급성기와 연관된 급속한 식욕부진/악액질-연관 체중 감소를 야기하는 것으로 밝혀졌다. 손상 시점 및 손상 기간 동안 항-IL-11 요법을 제공받은 마우스(n=7/그룹)는, IgG 대조군과 비교하여, 조기에 체중을 회복했고, 3주 후까지 정상 체중 또는 거의 정상 체중으로 회복했다.

별도로, 신장 손상은 엽산의 IP 주사에 의해 전과 같이 유발한다. 마우스는 신장 손상의 21일부터 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군으로 처리했다. 동물 체중은 항체 처리 전후에 평가한다. 엽산을 제공받지 않은 건강한 마우스를 대조군으로 사용했다.

도 53C는, 항-IL-11 항체로 처리한 동물이 처리 개시시에 체중을 획득하기 시작하고, 이는 소모-연관된 체중 감소가 후기 질환에서 개선될 수 있음을 나타낸다.

실시예 24: 대사 장애에 대한 항-IL-11 항체의 효과

항-IL-11 항체의 효과는 비만 및 II형 당뇨병 등의 대사성 질환을 갖는 마우스에서 조사했다. 프럭토스와 함께 서양 식이(WDF)를 사용하여, 비만, II형 당뇨병 및 비-알콜성 지방 간 질환(NAFD) 동안 인간의 것과 가장 유사한 대사 장애를 확립한다[참조: Baena et al., Sci Rep (2016) 6: 26149, Machado et al., PLoS One (2015) 10:e0127991]. 마우스는, 연령 12주부터, 16주 동안 음료수(WDF) 중에 15% 중량/용적 프럭토스가 보충된 서양 식이(D12079B, Research Diets)를 공급한다. 대조군 대상체는 정상 고형사료(NC, Specialty Feeds) 및 음료수를 공급한다. IgG 항체를 대조군으로 사용한다.

WDF를 공급한 항-IL-11 항체-처리된 마우스는, WDF를 공급한 대조군 IgG 항체-처리된 마우스와 비교하는 경우, 체중(A) 및 지방 양(B)의 유의적 감소를 나타낸다. 또한, 근육량의 증가가 IgG 대조군-처리된 마우스와 비교하

여 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 관찰되고, 이는 WDF-유발된 대사 병인 동안 IL-11 신호전달의 억제가 근육량을 회복했음을 시사한다. 추가로, 복강내 글루코즈 내성 시험(ipGTT) 결과는, 공복 글루코즈와 함께, 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 글루코즈 내성의 현저한 개선을 나타낸다.

분석은 체중에 대한 효과까지 확장했다. WDF를 공급한 항-IL-11 항체-처리된 마우스는, IgG 대조군-처리된 마우스와 비교하는 경우, 8 내지 16주 처리(대사성 질환과 연관된 효과에 대한 보호) 또는 16 내지 24주 처리(대사성 질환과 연관된 효과의 역전)하든지 체중의 WDF-유발된 손상에 대한 현저한 보호를 나타내는 것으로 밝혀진다.

WDF를 공급한 항-IL-11 항체-처리된 마우스가, WDF를 공급한 대조군 IgG 항체-처리된 마우스와 비교하여, 현저히 낮은 혈청 콜레스테롤 수준을 나타내고, WDF를 공급한 대조군 IgG 항체-처리된 마우스와 비교하여, 현저히 낮은 혈청 트리글리세라이드 수준을 나타낸다. WDF를 공급한 항-IL-11 항체-처리된 마우스는, WDF를 공급한 대조군 IgG 항체-처리된 마우스와 비교하여, 현저히 낮은 공복 혈중 글루코즈 수준을 나타낸다.

체중의 면역-조직학은, II형 당뇨병의 고전적 특징인 IgG 처리된 WDF 공급 마우스에서 췌도 과형성과 함께 췌도에서 글루카곤 및 인슐린 염색의 증가를 나타낸다[참조: Bonner-Weir and O'Brien Diabetes (2008) 57:2899-2904]. 16주부터 24주까지 WDF 공급 마우스에서 항-IL-11 항체 처리는, 췌도 과형성 및 글루카곤 염색을 현저히 감소시킬 뿐만 아니라 WDF로 공급한 마우스의 췌도에서 인슐린 발현을 개선시켰고, 이는 IL-11 매개 신호전달의 길항작용이 서양형 식이에 의해 유발된 대사성 질환을 개선 및 역전시키는데 유용하다는 것을 시사한다.

HFMCD 모델은 조기 발증형 지방성 간염, 이어서 섬유증을 갖는다. 그러나, 이 모델은 비만 또는 인슐린 저항성은 아니다. WDF-유발된 NASH의 모델을 사용하여, 비만, 인슐린 저항성 및 당뇨병과 관련하여 항-IL-11 요법의 효과를 시험한다. 마우스는 16주 동안 WDF를 공급하고, 이때 이들은 비만이고 간 지방증, 염증 및 섬유증과 함께 인슐린 저항성이다. 이어서, 항-IL-11 항체에 의한 처리를 개시한다. IL-11 신호전달이 표적화되는 경우, 간 Erk 활성화는 NASH 간에서 억제된다(도 40A), 유사한 체중 증가에도 불구하고, 항-IL-11 요법에 따르는 마우스에서는 간 섬유증, 지방증, 염증의 역전 및 혈청 ALT 수준의 감소가 관찰된다. 이는 혈청 글루코즈, 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준의 감소를 수반한다. 중화 항-IL-11 요법은 WDF-유발된 NASH 병태를 역전시킨다.

중증 간 섬유증을 10주 동안 HFMCD를 사용하여 확립하고, 이어서 마우스를 정상 고품사료로 전환하고, 강력한 대사 개입을 모방하고, 항-IL-11 항체 처리를 병행하여 개시한다.

대사 자극을 제거하면, Erk 활성화는 서서히 퇴행하는 것으로 밝혀지고, 이는 항체 처리에 의해 가속된다. 섬유증은 실험 기간 동안 IgG 처리된 동물에서 변하지 않고, 이는 완전한 대사 보정만으로는 섬유증을 역전시키지 않거나 섬유증을 매우 서서히 역전시키는 것을 시사한다. 대조적으로, 간 콜라겐 함량은, 후기 단계에서 추가의 역전과 함께 항체 처리의 초기 단계에서 현저히 역전되고, 이는 진행성 및 지속성 효과를 나타낸다.

섬유증의 퇴행은 보다 낮은 TIMP 및 보다 높은 MMP 수준과 연관되고, 이는 바람직한 매트릭스 리모델링을 촉진한다. 이와 일치하여, 중증 섬유증을 갖는 항-IL-11 항체 처리된 마우스는 Mmp2를 신속하게 상향조절하고 Timp1을 하향조절하는 것으로 밝혀진다. 간 섬유증의 역전은, 형질전환된 HSC가 아포토시스, 노화 및/또는 불활성 ACTA2-ve 상태로 복귀하는 경우에 유리하다. IL-11이 형질전환된 상태에서 HSC를 유지하는데 필요한지를 확인하기 위해, HSC를 TGFβ1 또는 PDGF로 자극하고, 이어서 IL-11 신호전달을 억제한다. IL-11 억제 24시간 이내에, ACTA2+ve 세포의 퍼센트 및 분비된 콜라겐의 양은 거의 기준선 수준으로 역전되고, ERK 활성화는 TGFβ1/PDGF 자극이 진행하고 있음에도 불구하고 크게 감소한다.

실시예 25: 간독성에서 IL-11 신호전달의 억제 효과

25.1 간독성에 대한 항-IL-11 요법의 효과

IL-11은 직접 간세포 세포 사멸을 유발하고, 간의 재생 능력을 제한하는 것으로 공지되어 있는 간세포를 기능부전의 부분 상피 간엽계 세포 전이(EMT) 상태로 유도한다[참조: Grant Rowe et al. Molecular and Cellular Biology 2011; 31 (12): 2392-2403]. 초대 인간 간세포는 IL-11Rα 수용체를 고도로 발현하는 것으로 밝혀졌고, IL-11 자극은, 생리학적 관련 용량 범위에 걸쳐 알려진 아미노트랜스퍼라제(ALT)에서 점진적 증가에 의해 입증된 바와 같이, 용량-의존적 간세포 세포 사멸을 유도하는 것으로 밝혀졌고, H₂O₂에 의한 인간 간세포의 자극은 상청액에서 10배까지 IL-11 상향조절을 야기한다.

아세트아미노펜(APAP)-유발된 간 손상의 마우스 모델을 사용하여, 간독성에 대한 항-IL-11 요법의 효과를 조사

한다. 12-14주령 수컷 마우스를 공복상태로 되게 하고, APAP 주사(IP, 400mg/kg) 16시간 전에 10mg/kg의 항-IL-11 항체 또는 IgG 이소형 대조군을 복강내(IP) 주사했다. 마우스를 APAP 투여 24시간 후에 희생시켰다. 마우스 혈장 및 간세포 상청액 중의 IL-11의 수준을 정량한다. 간 샘플을 절개하고, 48시간 동안 실온에서 10% 중성-완충된 포르말린(NBF)에 고정시키고, 탈수시키고, 파라핀 블록에 포매하고, 7 μ m로 절편화했다. 절편은 표준 프로토콜에 따라 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하고, 광학 현미경으로 검사했다.

항-IL-11 항체를 제공받은 마우스는 낮은 ALT 수준, 즉 보다 적은 간 손상을 갖고, 간 세포의 파괴를 반영하는 간 질량의 APAP-유발된 감소를 방지하는 것으로 밝혀졌다. 항체 처리된 마우스는 또한 정상 이동 및 활성을 갖는 것으로 밝혀졌고, 대조군 IgG-처리된 마우스는 불량한 건강의 시각적 특징(예를 들면, 입모, 구부러진 자세)을 갖는 정적/빈사 상태인 것으로 밝혀졌다.

IL-11을 차단함으로써 IL-11 신호전달의 억제제 APAP-유발된 간 손상(약물 유발성 간 손상; DILI)의 허용되는 번역 모델에서 간독성을 방지하는 것으로 밝혀졌다.

중증 APAP 과복용(400mg/kg) 또는 동등한 용적의 식염수를 IP 주사에 의해 12-14주령 수컷 마우스에게 투여하고, 10시간 후 마우스에게 20mg/kg의 길항제 항-IL11R α 항체, 이소형-일치 IgG 대조군 항체를 IP 투여하거나, 무처리한다. 중증 APAP 과복용 10시간 후에 투여된 항-IL-11 항체는 총 간 형태를 APAP로 처리되지 않은 마우스의 것으로 회복하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 간 기능은 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 구제되었다. 치사적 APAP 과복용 10시간 후에 투여된 IL-11 매개 신호전달의 길항작용 항체 억제제는 간 기능의 DILI-연관 억제제로부터 마우스를 구제하는 것으로 입증된다. 10시간은 인간에서 과복용후 약 24시간에 상당하는 것으로 생각된다.

실시예 26: 이소형 선택

클론 YU100-G08_02A, 3C6 VH2.2/VL2.2 및 3C6 VH2.2/VL2.1은 인간 IgG1 및 IgG4 포맷으로 생성했다. IgG4 버전은 S241P L248E 이중 돌연변이를 함유한다(카벳 넘버링). S241P 돌연변이는 힌지 힌지 안정화이고, L248E 돌연변이는 IgG4의 이미 낮은 ADCC 이펙터 기능을 추가로 감소시킨다[참조: Davies and Sutton, Immunol Rev. 2015 Nov; 268(1):139-159; Angal et al Mol Immunol. 1993 Jan;30(1):105-8]. 보다 낮은 ADCC 활성은 항체의 피하 투여에 유리할 수 있다.

강제 분해 연구를 수행하여, YU100-G08_02A 항체의 완전성에 대한 산화 및 탈아미드화의 효과를 조사했다. 0.5% v/v H₂O₂를 사용한 강제 산화는, YU100-G08_02A(IgG4)가 모세관 영역 전기영동(micro-CZE)에 의해 평가한 바와 같이 산화 효과에 영향을 받지 않은 것을 나타냈지만, IgG1 포맷의 YU100-G08_02A는 약간 영향을 받았다. 양 클론의 SEC-HPLC 분석은 산화 처리 후에 안정한 IgG4 클론을 나타냈지만, IgG1 클론은 경쇄 및 중쇄로의 부분적 단편화로 나타났다. 항체를 1% w/v 중탄산암모늄으로 처리하는 경우, YU100-G08_02A(IgG4)의 탈아미드화가 관찰되었지만, 이는 항체 완전성에 영향을 미치지 않았다. IgG1 포맷의 YU100-G08_02A는 비교에서 탈아미드화 후에 덜 안정한 것으로 나타났다.

안정성 연구를 수행했고, 여기서 양 클론을 PBS 또는 10mM 히스티딘 pH 6.5, 10% 트레알로즈, 0.02% 폴리솔베이트 80 또는 25mM 시트레이트 pH 5.5, 150mM 아르기닌, 0.02% 폴리솔베이트 80에 저장했다. 항체는 -20, 25 또는 45 $^{\circ}$ C에서 저장했다. 안정성은 0, 2, 4 및 12주에서 UV-Vis, SEC-HPLC, CE-SDS 및 CE-CZE를 사용하여 평가했다. 양 항체는 45 $^{\circ}$ C에서 약간의 분해 증가와 유사한 수준으로 안정한 것으로 나타났다.

YU100-G08_02A(IgG1) 및 YU100-G08_02A(IgG4)는 시험관내 세포 검정으로 시험했다. 초대 간 정상 세포를 TGF β 1(5ng/ml), IL-11(2ng/ml) 또는 하이퍼 IL-11(200pg/ml)으로 활성화시키고, 상이한 농도의 항체와 함께 인큐베이션하여, 이전에 기재된 바와 같이, IC50 값을 결정했다. 시험관내에서 섬유성 반응의 중화는 상청액 내로 MMP2 분비를 모니터링하여 평가했다.

도 55A 내지 55C는 양 포맷의 YU100-G08_02A가 (A) 내인성 IL-11 신호전달, (B) 외인성 IL-11 신호전달 및 (C) IL-11 트랜스 신호전달을 차단하는 것을 나타낸다. 섬유형성 단백질 생산은 각 경우에 억제되었다.

생체내에서 양 항체의 성능은, 실시예 14에 기재된 바와 같이, NASH의 HFMD 임상전 모델에서 시험했다. 동물은 4주 동안 HFMD 또는 정상 고형사료를 공급했다. 식이의 최후 3주 동안, 동물은 또한 상이한 양의 YU100-G08_02A IgG1 또는 IgG4으로 처리했다. 혈청 ALT 수준 및 간 콜라겐 함량(PHA 검정)은 식이 및 항체 처리의 4주 후에 평가했다. 동일한 기준선 및 IgG 대조군 동물을 각 항체에 대해 플롯팅하여 데이터 해석을 용이하게 한다.

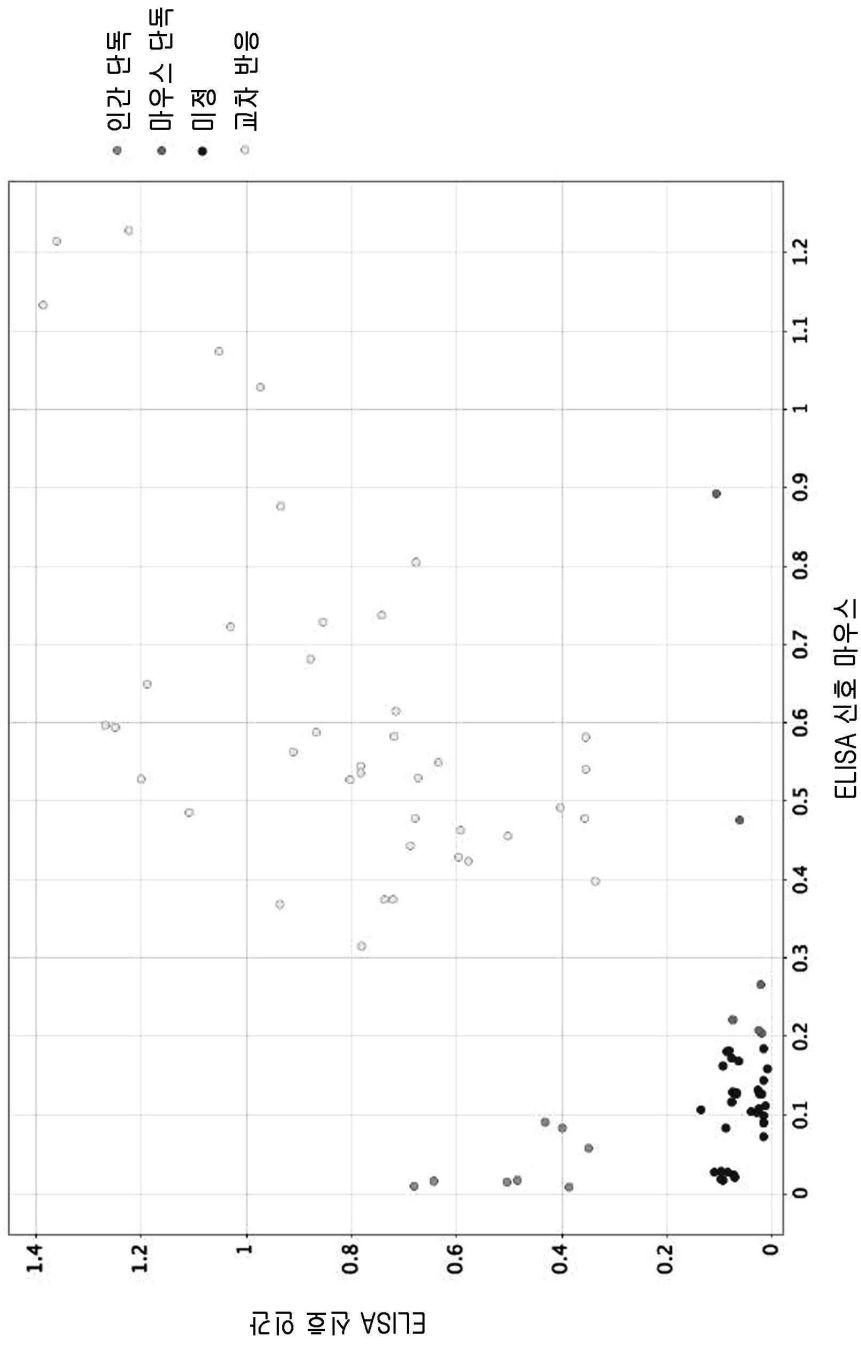
결과는 도 56A 및 56B에 제시되어 있다. 양 항체 포맷은 혈청 ALT 수준(A) 및 간 콜라겐(B)을 감소시킬 수 있었고, 따라서 간 손상 및 섬유증의 역전을 나타낸다. YU100-G08_02A IgG4는 IgG1 버전보다 약간 더 양호하게 수행되었다.

도면

도면1

전략 번호	라운드1	라운드2	라운드3	비오틴닐화	제1 히트 수
1	h-IL11	m-IL11	h-IL11	예	1
2	h-IL11	h-IL11	h-IL11	예	-
3	h-IL11	h-IL11	m-IL11	예	-
4	m-IL11	m-IL11	m-IL11	예	5
5	m-IL11	h-IL11	m-IL11	예	-
6	m-IL11	h-IL11	h-IL11	예	-
7	h-IL11	h-IL11	h-IL11	아니오	11
8	h-IL11	m-IL11	h-IL11	아니오	14
9	h-IL11	m-IL11	h-IL11	라운드2	17
10	h-IL11	h-IL11	m-IL11	아니오	19
11	h-IL11	h-IL11	m-IL11	라운드3	5
12	m-IL11	h-IL11	m-IL11	라운드3	10
13	m-IL11	m-IL11	h-IL11	라운드1,2	6
14	m-IL11	m-IL11	m-IL11	아니오	36
15	m-IL11	h-IL11	m-IL11	아니오	15
16	m-IL11	m-IL11	h-IL11	아니오	36

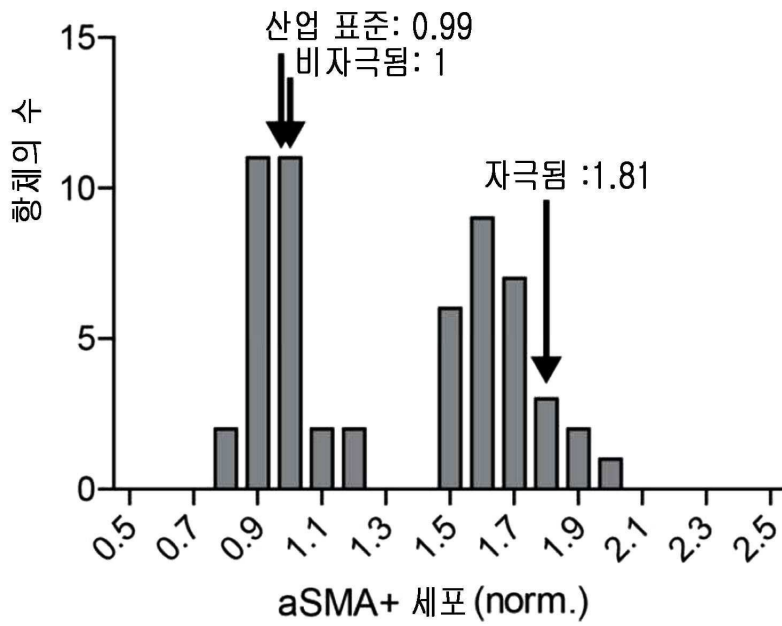
도면2



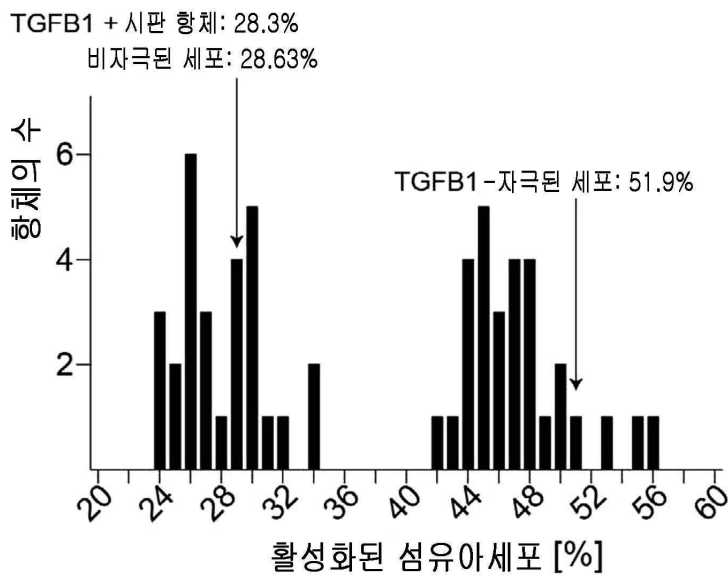
도면3

동일한 서열	클론 ID	Fc-부분	동일한 서열	클론 ID	Fc-부분
1	YU33-A2	hlgG1-Fc (IgG)	20	YU45-H8	hlgG1-Fc
2	YU33-B3	hlgG1-Fc (IgG)	21	YU45-F9	hlgG1-Fc
	YU33-H3	hlgG1-Fc (IgG)	22	YU45-H10	hlgG1-Fc
3	YU33-B4	hlgG1-Fc (IgG)	23	YU46-A10	hlgG1-Fc
	YU45-G2	hlgG1-Fc	24	YU45-F2	hlgG1-Fc
	YU45-A3	hlgG1-Fc	25	YU45-H3	hlgG1-Fc
4	YU33-E3	hlgG1-Fc (IgG)	26	YU45-A1	hlgG1-Fc
5	YU33-E6	hlgG1-Fc (IgG)	27	YU45-A8	hlgG1-Fc
6	YU45-C11	hlgG1-Fc		YU45-C6	hlgG1-Fc
	YU45-A10	hlgG1-Fc	28	YU45-B5	hlgG1-Fc
7	YU45-D11	hlgG1-Fc		YU45-A4	hlgG1-Fc
	YU45-F11	hlgG1-Fc	29	YU45-C3	hlgG1-Fc
8	YU45-E11	hlgG1-Fc		YU45-A6	hlgG1-Fc
	YU45-E12	hlgG1-Fc	30	YU45-D1	hlgG1-Fc
9	YU45-H11	hlgG1-Fc	31	YU45-D9	hlgG1-Fc
	YU45-D12	hlgG1-Fc		YU45-D3	hlgG1-Fc
10	YU45-A12	hlgG1-Fc	32	YU45-E5	hlgG1-Fc
	YU45-G10	hlgG1-Fc	33	YU45-G7	hlgG1-Fc
11	YU45-G1	hlgG1-Fc	34	YU45-B4	hlgG1-Fc
12	YU45-B2	hlgG1-Fc	35	YU45-H4	hlgG1-Fc
13	YU45-C2	hlgG1-Fc	36	YU45-B6	hlgG1-Fc
	YU45-A7	hlgG1-Fc	37	YU45-D6	hlgG1-Fc
	YU45-B10	hlgG1-Fc	38	YU45-E7	hlgG1-Fc
14	YU45-D2	hlgG1-Fc	39	YU45-F5	hlgG1-Fc
	YU45-H2	hlgG1-Fc	40	YU45-H7	hlgG1-Fc
	YU45-C7	hlgG1-Fc		YU46-B5	hlgG1-Fc
	YU45-F3	hlgG1-Fc	41	YU45-B8	hlgG1-Fc
	YU45-C9	hlgG1-Fc	42	YU45-C1	hlgG1-Fc
	YU45-E1	hlgG1-Fc	43	YU46-G1	hlgG1-Fc
	YU45-E9	hlgG1-Fc	44	YU46-A2	hlgG1-Fc
	YU45-C10	hlgG1-Fc	45	YU46-A8	hlgG1-Fc
	YU45-G3	hlgG1-Fc	46	YU46-B2	hlgG1-Fc
	YU45-H9	hlgG1-Fc	47	YU46-B6	hlgG1-Fc
	YU45-C5	hlgG1-Fc	48	YU46-C1	hlgG1-Fc
	YU45-A2	hlgG1-Fc	49	YU46-D7	hlgG1-Fc
YU45-A5	hlgG1-Fc	50	YU46-E3	hlgG1-Fc	
15	YU45-B3	hlgG1-Fc	51	YU46-E7	hlgG1-Fc
16	YU45-E3	hlgG1-Fc	52	YU46-H8	hlgG1-Fc
17	YU45-C8	hlgG1-Fc	53	YU46-G9	hlgG1-Fc
	YU45-E8	hlgG1-Fc	54	YU46-G8	hlgG1-Fc
18	YU45-F8	hlgG1-Fc	55	YU46-B7	hlgG1-Fc
19	YU45-G8	hlgG1-Fc	56	YU46-D3	hlgG1-Fc
	YU45-H6	hlgG1-Fc			

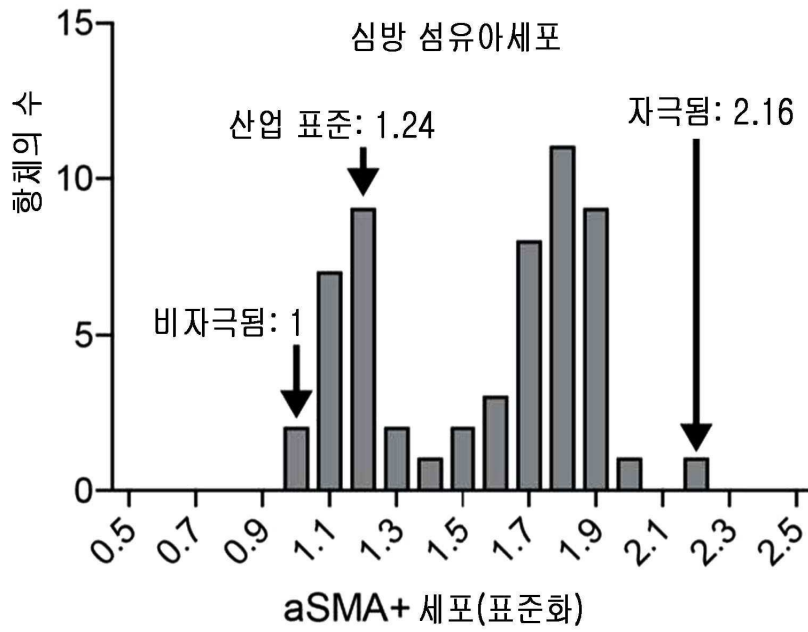
도면4a



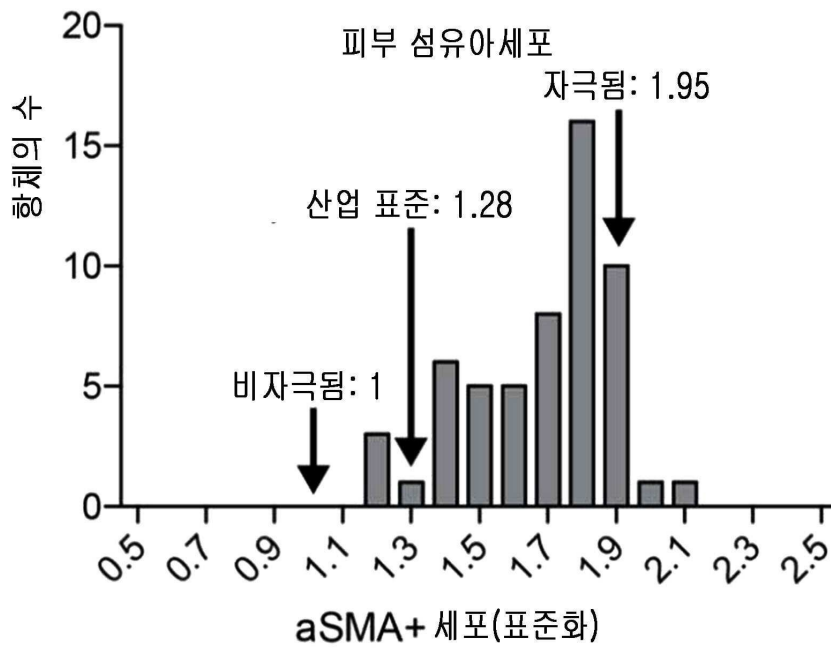
도면4b



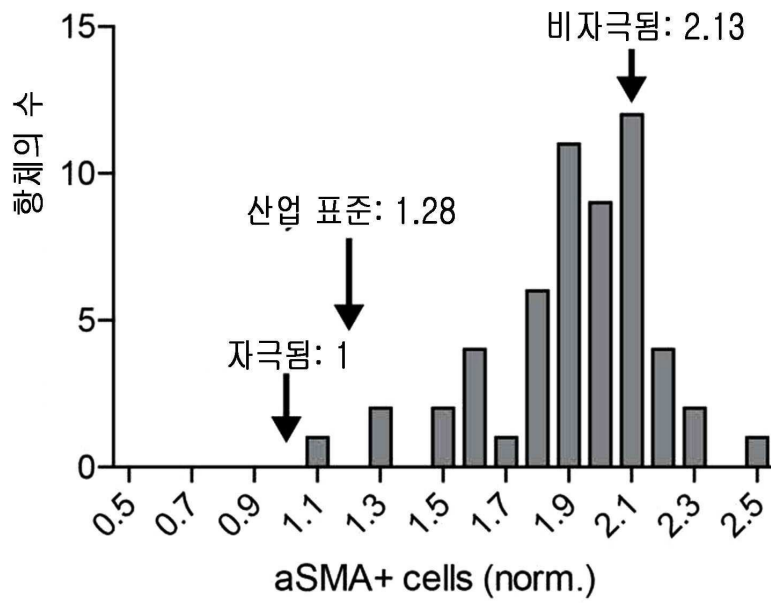
도면5a



도면5b



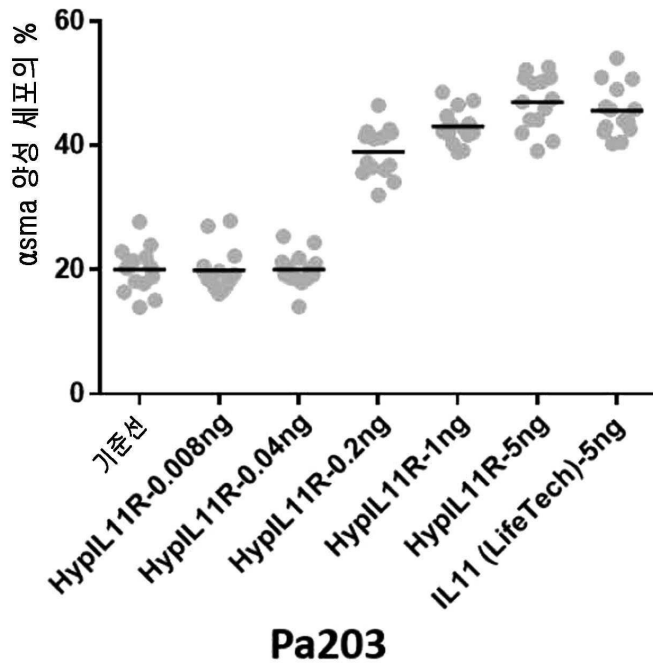
도면6



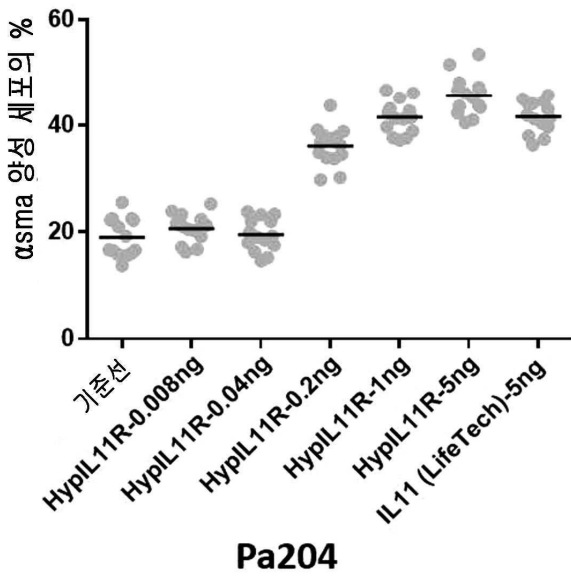
도면7

항체 후보	인간 IL11	마우스 IL11	트랜스 IL11	마우스 IL11
	활성화된 섬유아세포 (표준화)	활성화된 심방 섬유아세포 (표준화)	활성화된 섬유아세포 (표준화)	활성화된 피부 섬유아세포 (표준화)
-	1	1	1	1
-	1.81	2.16	2.13	1.95
산업 표준	0.99	1.24	1.28	1.28
1	1.91	1.75	2.16	1.98
2	1.95	1.83	2.09	1.91
3	1.11	1.08	1.14	1.59
4	1.85	1.85	2.13	1.83
5	1.78	1.72	2.13	1.62
6	0.91	1.25	2.26	1.40
7	1.03	1.79	2.18	1.93
8	1.01	1.83	2.05	1.85
9	1.17	1.22	1.71	1.54
10	1.67	1.75	1.28	1.86
11	0.94	1.03	2.61	1.49
12	0.99	1.83	1.83	1.94
13	1.76	1.91	1.86	2.09
14	1.04	1.11	2.04	1.46
15	1.57	1.13	1.90	1.39
16	0.88	1.69	1.58	1.76
17	1.55	1.70	1.46	1.76
18	0.82	1.08	1.85	1.40
19	1.01	1.26	1.77	1.53
20	1.65	1.78	1.47	1.78
21	0.89	1.83	2.06	1.83
22	0.92	1.17	2.02	1.56
23	1.69	1.11	2.27	1.72
24	0.96	1.87	1.29	1.89
25	0.94	1.24	2.04	1.43
26	1.68	1.92	2.50	1.94
27	1.05	1.05	2.15	1.44
28	1.09	2.19	2.12	1.79
29	1.65	1.37	2.10	1.61
30	1.63	1.89	1.89	1.88
31	1.04	1.23	1.76	1.28
32	1.68	2.03	2.00	1.89
33	0.95	1.56	1.94	1.79
34	1.59	1.88	1.94	1.83
35	1.76	1.86	2.06	1.73
36	0.84	1.17	1.99	1.20
37	1.61	1.92	1.82	1.75
38	1.54	1.91	1.98	1.81
39	1.02	1.47	1.63	1.82
40	1.18	1.78	1.97	1.85
41	1.57	1.78	1.87	1.69
42	0.85	1.21	2.04	1.19
43	1.54	1.78	2.06	1.72
44	1.57	1.71	2.13	1.61
45	1.03	1.18	1.60	1.79
46	1.67	1.72	2.11	1.77
47	0.89	1.81	1.90	1.76
48	1.50	1.21	1.84	1.41
49	1.60	1.70	1.89	1.70
50	0.86	1.81	1.83	1.82
51	1.55	1.46	2.09	1.66
52	1.62	1.06	2.09	1.23
53	1.47	1.57	1.90	1.68
54	0.90	1.23	1.57	1.82
55	1.56	1.61	2.16	1.80
56	0.91	1.13	1.87	1.47

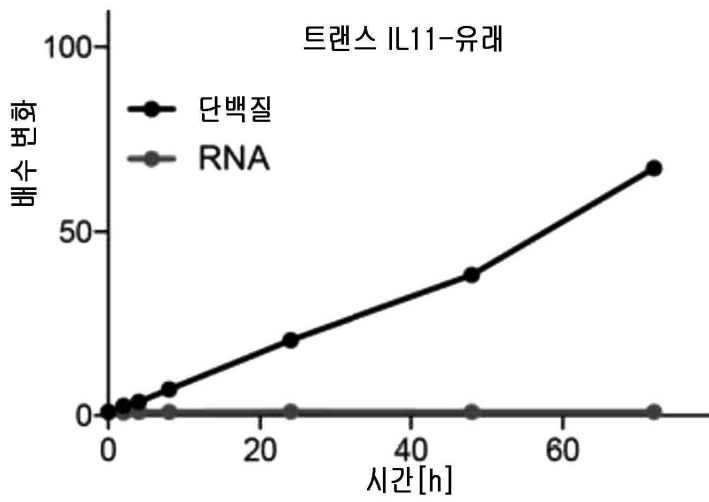
도면8a



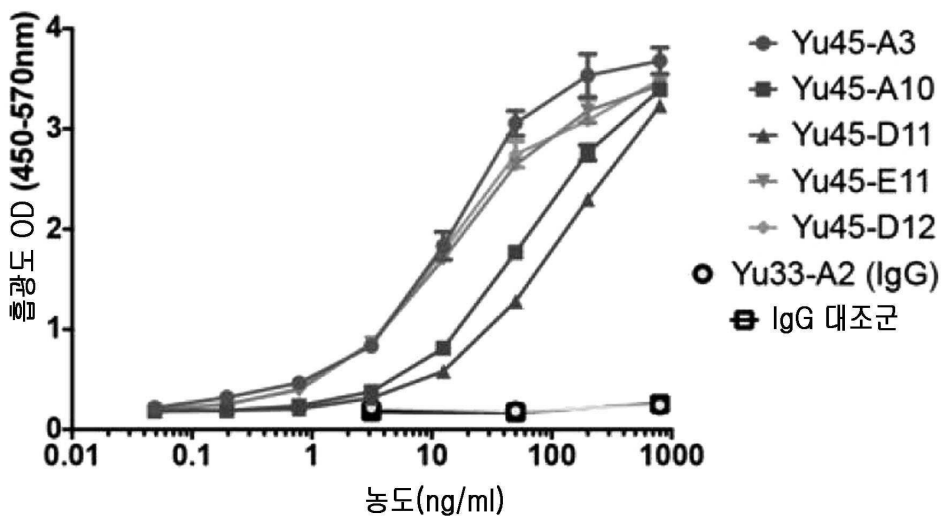
도면8b



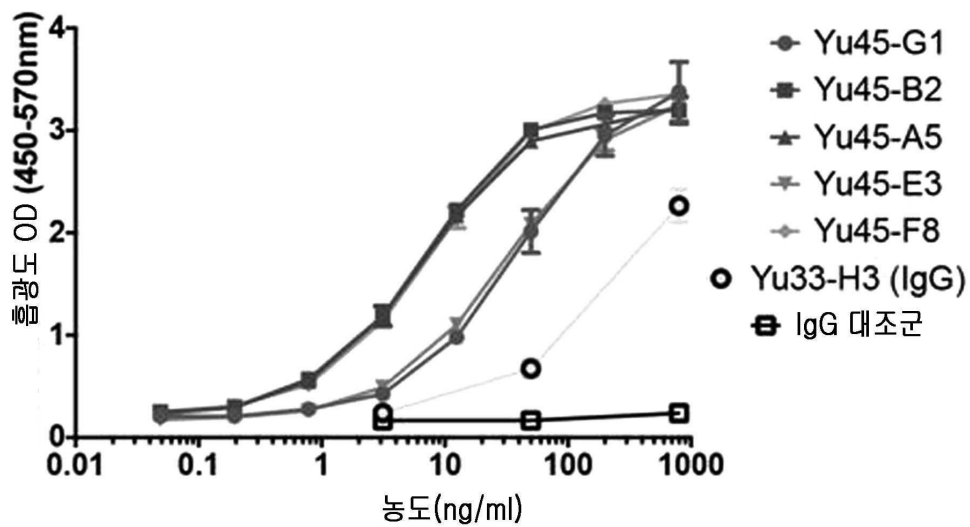
도면9



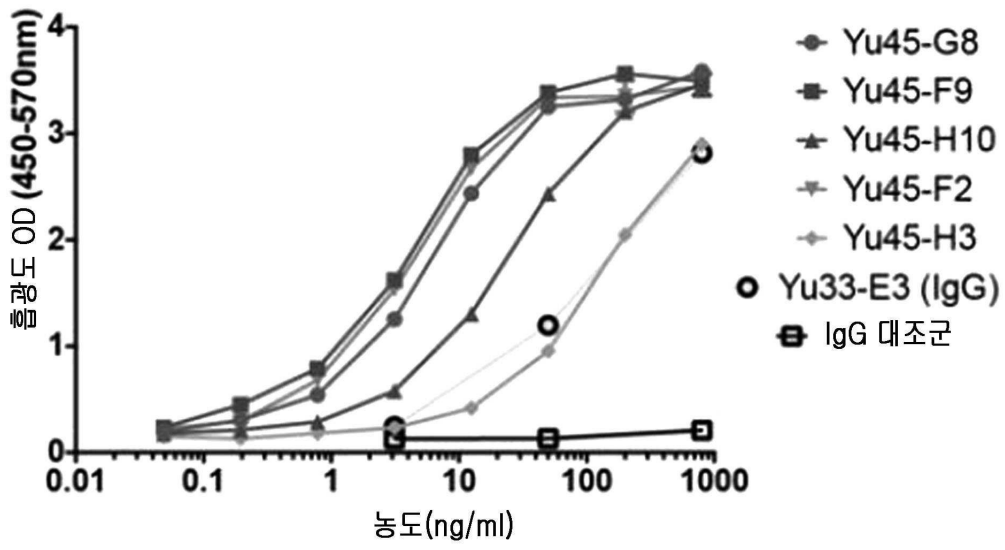
도면10a



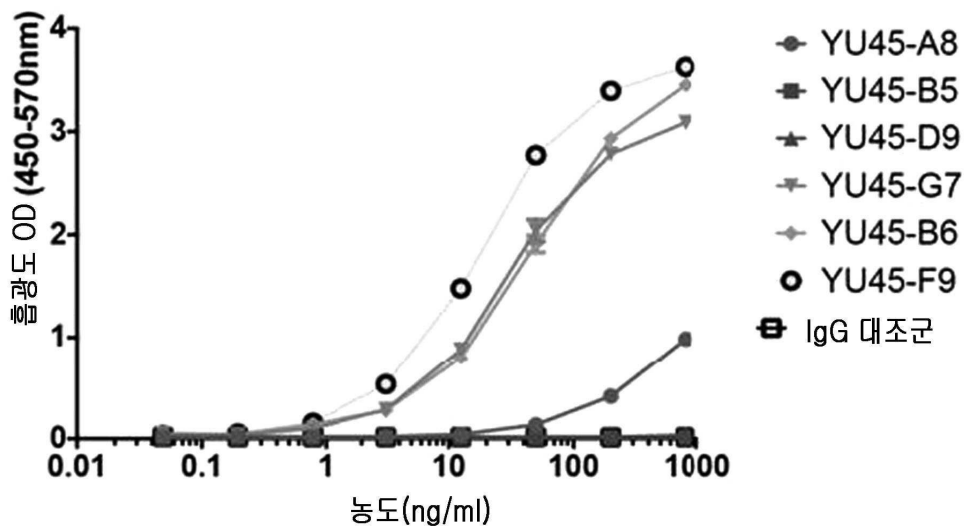
도면10b



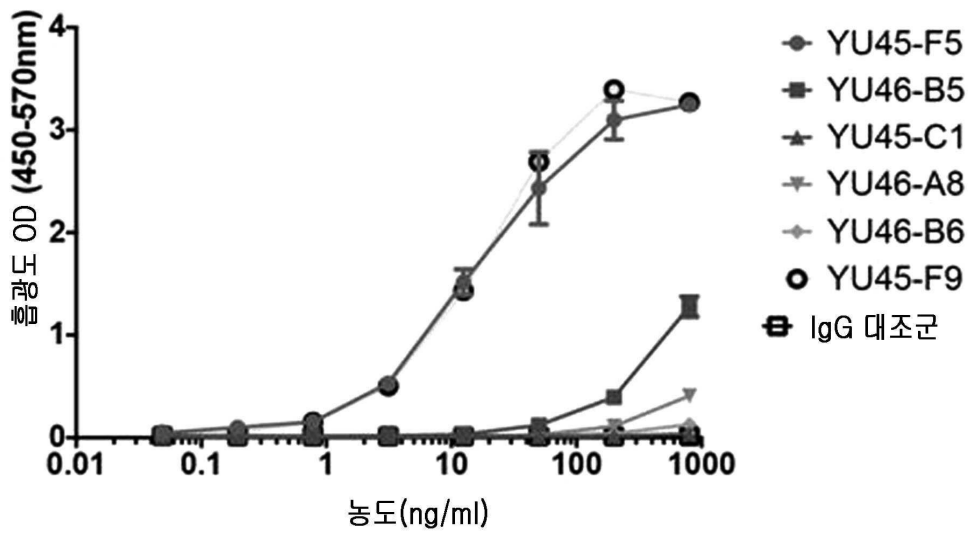
도면10c



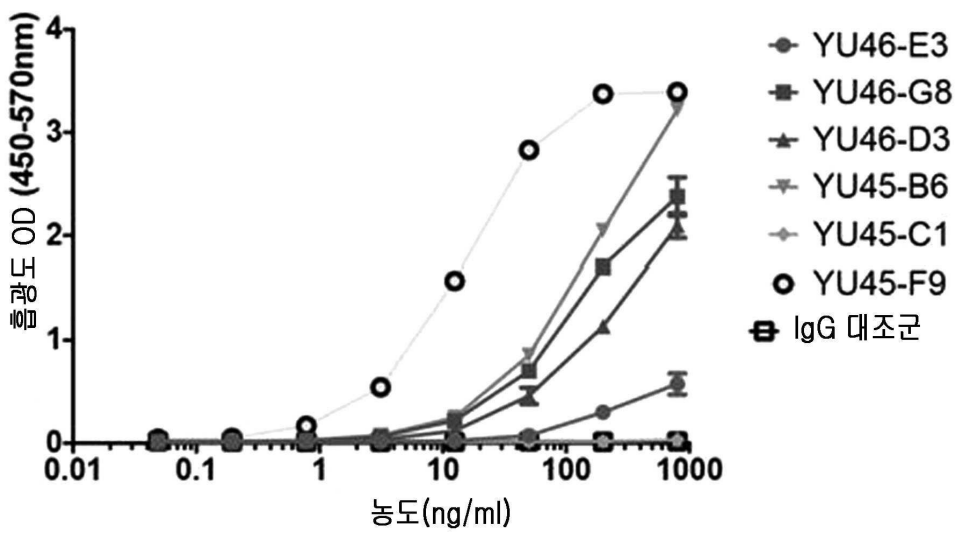
도면10d



도면10e



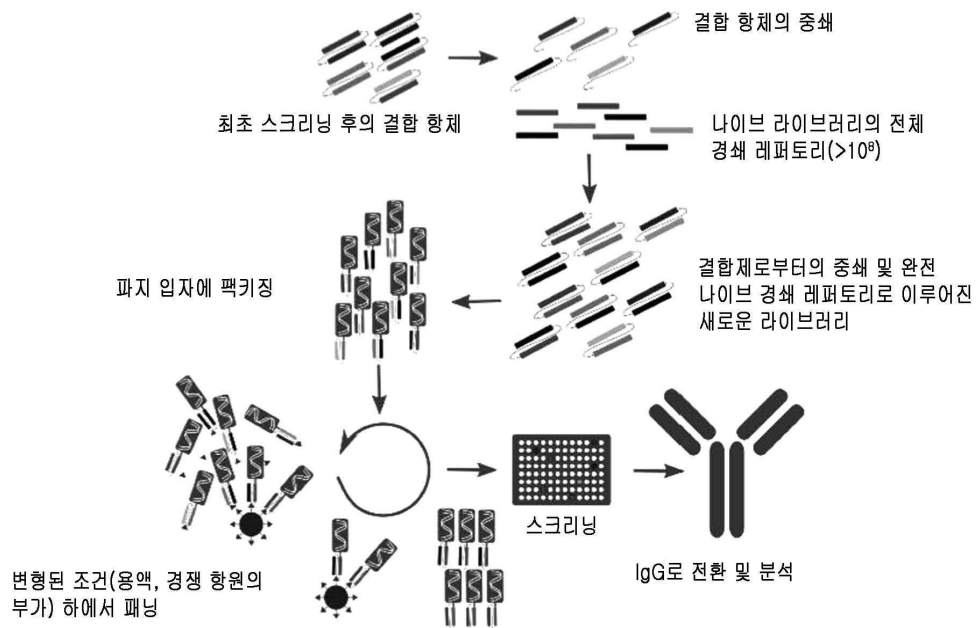
도면10f



도면11

서열 그룹	클론	포맷	EC50
3	YU45-A3	hlgG-Fc	14.22
6	YU45-A10	hlgG-Fc	67.67
7	YU45-D11	hlgG-Fc	186.5
8	YU45-E11	hlgG-Fc	15.66
9	YU45-D12	hlgG-Fc	14.55
11	YU45-G1	hlgG-Fc	42.75
12	YU45-B2	hlgG-Fc	6.409
14	YU45-A5	hlgG-Fc	6.543
16	YU45-E3	hlgG-Fc	33.19
18	YU45-F8	hlgG-Fc	7.786
19	YU45-G8	hlgG-Fc	6.288
21	YU45-F9	hlgG-Fc	4.016
22	YU45-H10	hlgG-Fc	24.8
24	YU45-F2	hlgG-Fc	4.239
25	YU45-H3	hlgG-Fc	126.1
27	YU45-A8	hlgG-Fc	710
31	YU45-D9	hlgG-Fc	709.8
33	YU45-G7	hlgG-Fc	10.15
36	YU45-B6	hlgG-Fc	4984
39	YU45-F5	hlgG-Fc	10.07
40	YU46-B5	hlgG-Fc	234.1
42	YU45-C1	hlgG-Fc	217
45	YU46-A8	hlgG-Fc	351.2
47	YU46-B6	hlgG-Fc	222.3
50	YU46-E3	hlgG-Fc	706.7
54	YU46-G8	hlgG-Fc	32.27
56	YU46-D3	hlgG-Fc	654.8
3	Yu33-B4	hlgG-Fc	197.6

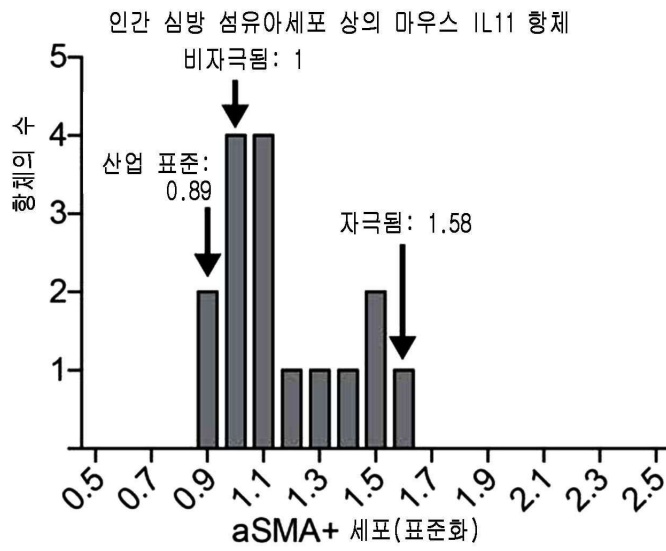
도면12



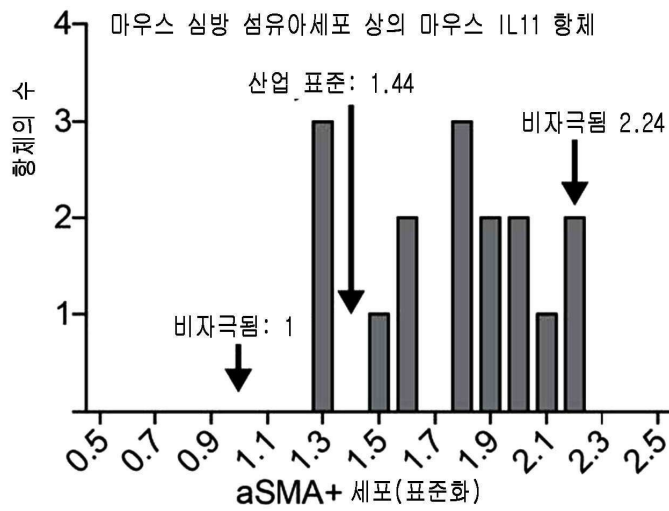
도면13

ID	클론
A1	BSN-1H2
A2	BSN-1H7
A3	BSN-2E1
A4	BSN-2F5
A5	BSN-2G6
A6	BSN-3C6
A7	BSN-3C11
A8	BSN-5A6
A9	BSN-5B8
A10	BSN-5F6
A11	BSN-6F3
A12	BSN-7D4
A13	BSN-7E4
A14	BSN-7F9
A15	BSN-8C4
A16	BSN-8H11

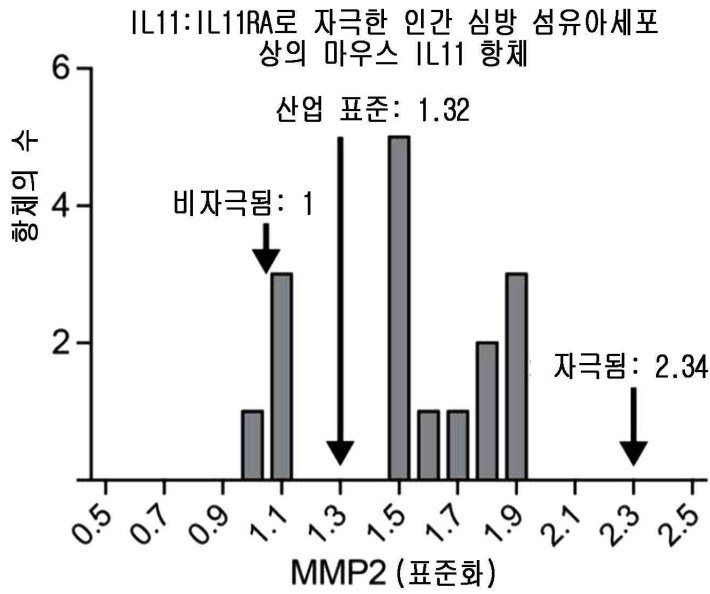
도면14



도면15



도면16



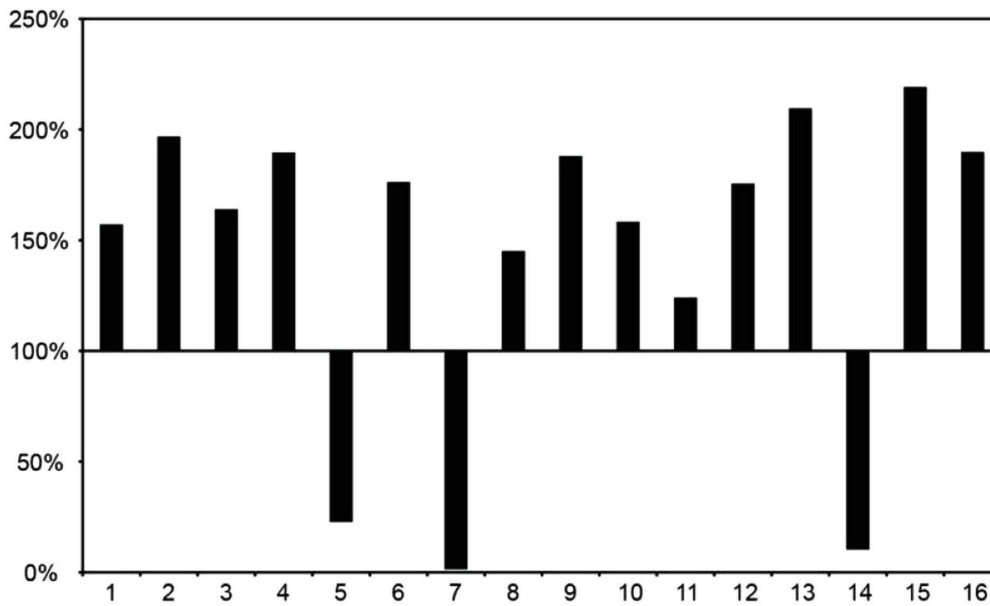
도면17

항체 후보	인간 IL11		마우스 IL11		트랜스 IL11
	활성화된 섬유아세포(표준화)	활성화된 섬유아세포(표준화)	활성화된 섬유아세포(표준화)	활성화된 섬유아세포(표준화)	MMP2 (표준화)
비자극됨	1	1	1	1	1
자극됨	1.58	2.24	2.24	2.34	2.34
산업 표준	0.89	1.44	1.44	1.32	1.32
A1	1.11	1.63	1.63	1.45	1.45
A2	1.28	2.17	2.17	1.55	1.55
A3	1.16	1.30	1.30	1.57	1.57
A4	1.41	2.14	2.14	1.78	1.78
A5	0.98	1.28	1.28	1.11	1.11
A6	0.92	1.31	1.31	1.09	1.09
A7	0.88	2.24	2.24	1.51	1.51
A8	1.05	1.49	1.49	1.88	1.88
A9	1.00	1.91	1.91	1.05	1.05
A10	1.52	1.80	1.80	1.52	1.52
A11	1.09	1.99	1.99	1.91	1.91
A12	1.12	1.82	1.82	1.07	1.07
A13	1.63	1.99	1.99	1.53	1.53
A14	1.04	1.89	1.89	1.93	1.93
A15	1.53	1.64	1.64	1.79	1.79
A16	1.08	1.82	1.82	1.66	1.66

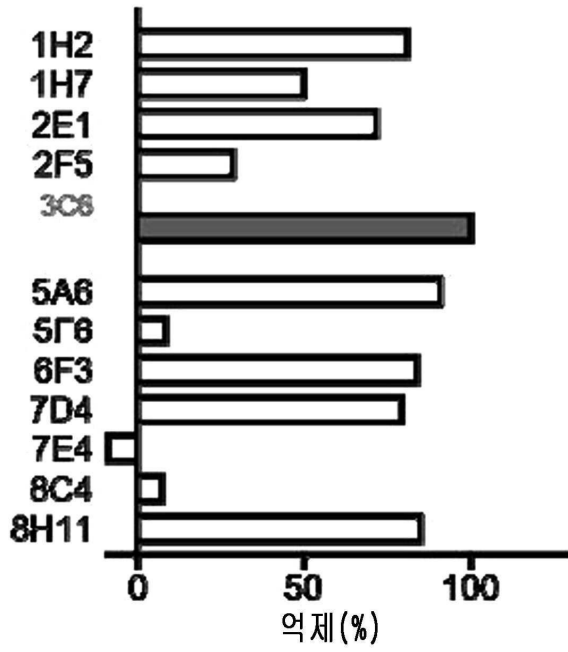
도면18a

pB1-IL11-hum.FL로 형질감염시킨 세포 상에서 인큐베이팅한 하이브리도마 상청액 유세포 분석 (Attunes)				
Results of subcloning				
No	클론	GMFI	양성 %	이소형
1	BSN-1H2	197496	157%	IgG1/kappa
2	BSN-1H7	247434	197%	IgG2a&IgG2c/kappa
3	BSN-2E1	206192	164%	IgG1/kappa
4	BSN-2F5	238332	190%	IgG1/kappa
5	BSN-2G6	28568	23%	IgG2b/kappa
6	BSN-3C6	221636	176%	IgG1/kappa
7	BSN-3C11	1687	1%	n.d. /kappa
8	BSN-5A6	182487	145%	IgG1/kappa
9	BSN-5B8	236341	188%	IgG1/kappa
10	BSN-5F6	199029	158%	IgG1/kappa
11	BSN-6F3	156008	124%	IgG2a&IgG2c/kappa
12	BSN-7D4	220736	176%	IgG2a&IgG2c/kappa
13	BSN-7E4	263377	209%	IgG1/kappa
14	BSN-7F9	12798	10%	IgG1/kappa
15	BSN-8C4	275552	219%	IgG1/kappa
16	BSN-8H11	238663	190%	IgG2b/kappa
	미양성 대조군	125733	100%	
	양성 대조군	1028	1%	

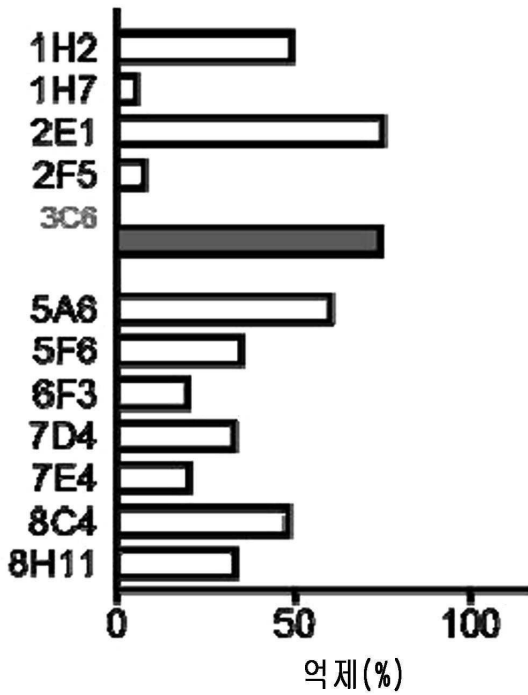
도면18b



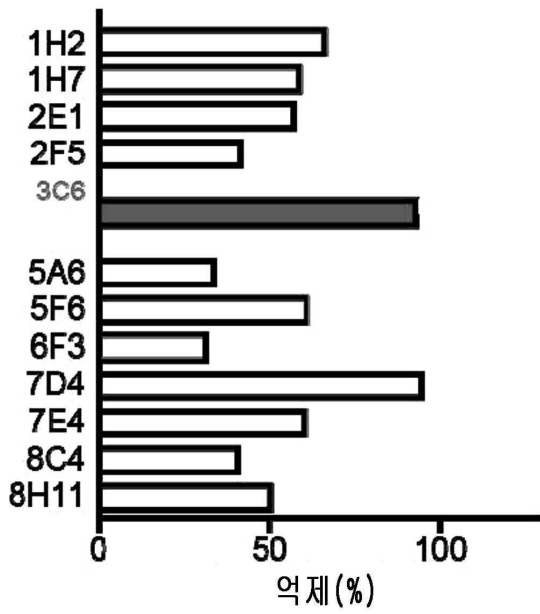
도면18c



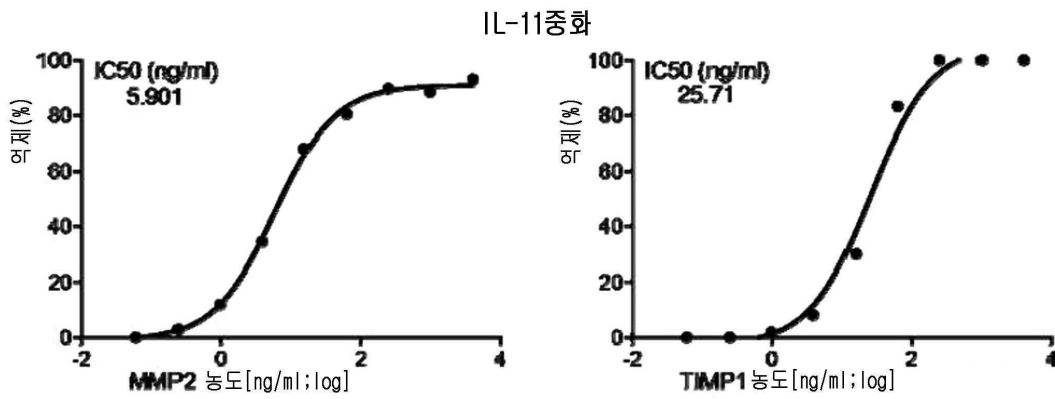
도면18d



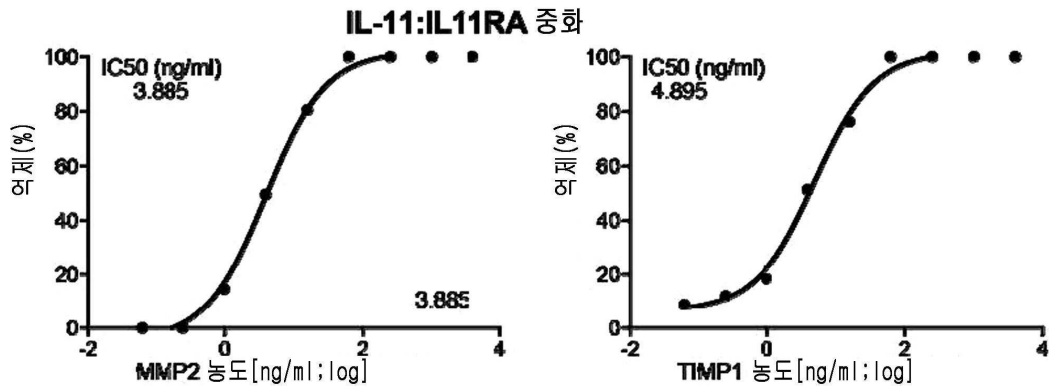
도면18e



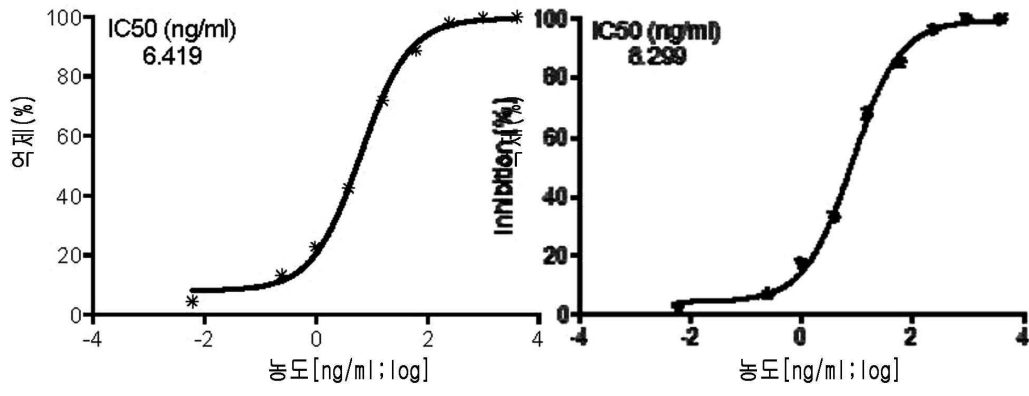
도면18f



도면18g



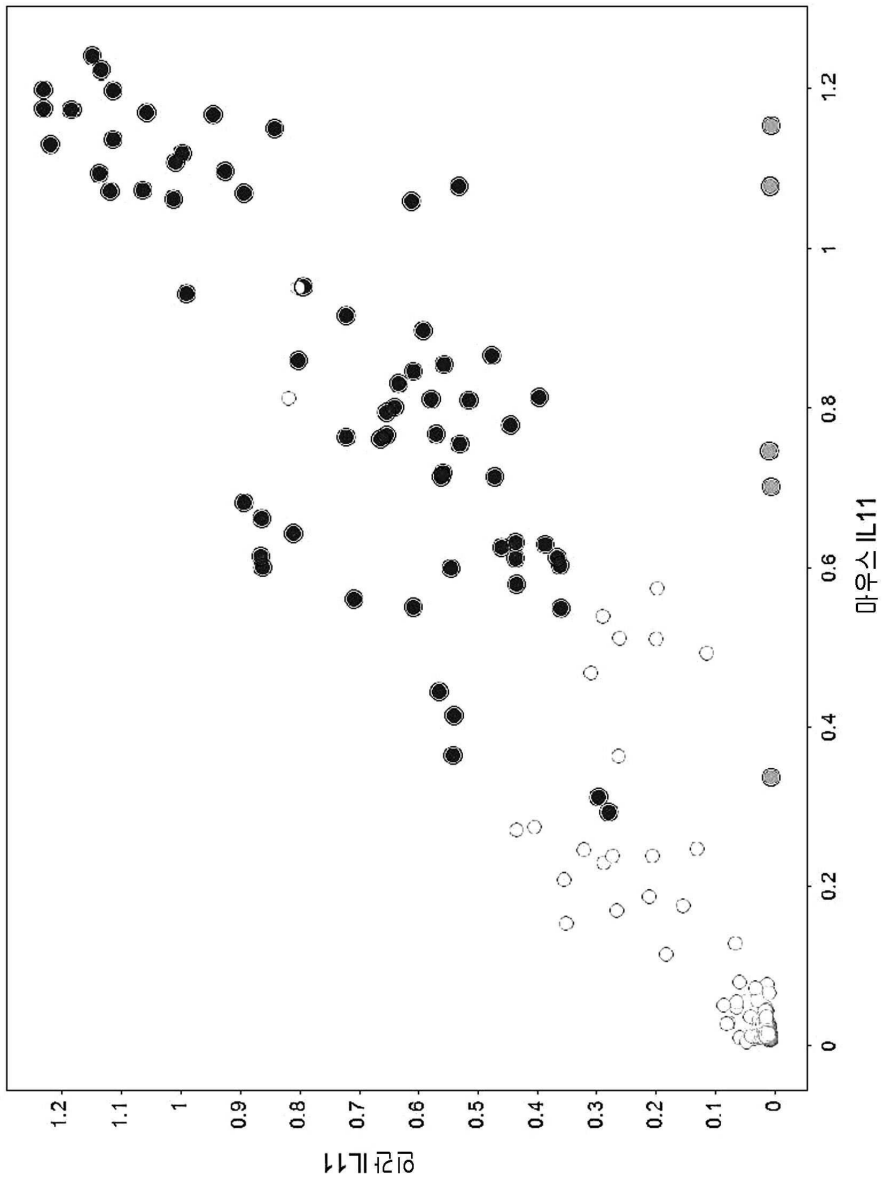
도면 18h



도면19

전락 번호	라운드1	라운드2	하기와 가용성 경쟁	No of first hits (lambda sublibrary)	제1 히트 수 (카파 서브라이브러리)
1	h-IL11	h-IL11	h-IL11	27	14
2	m-IL11	m-IL11	m-IL11	103	36
3	h-IL11	m-IL11	h-IL11/m-IL11	11	21

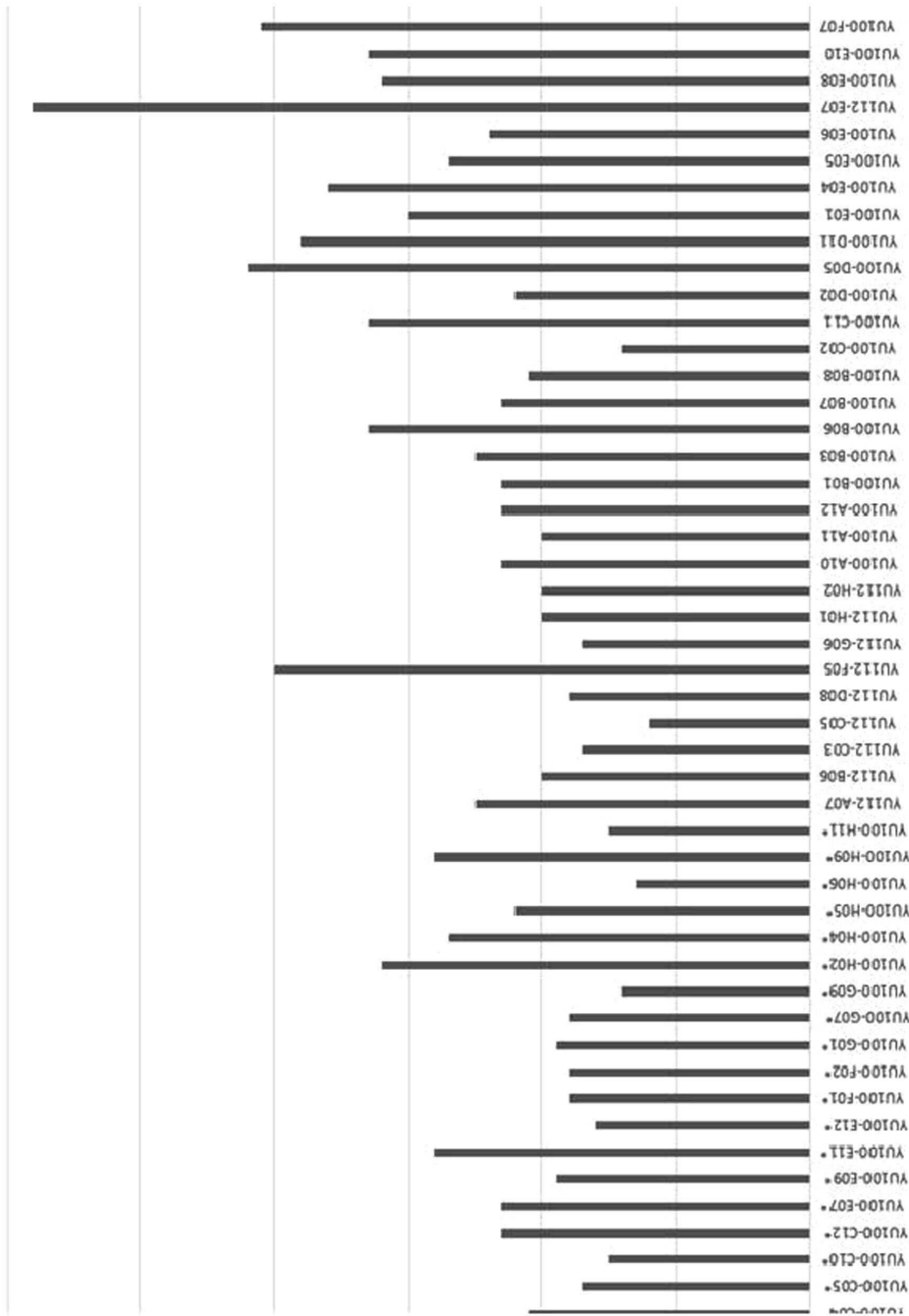
도면20



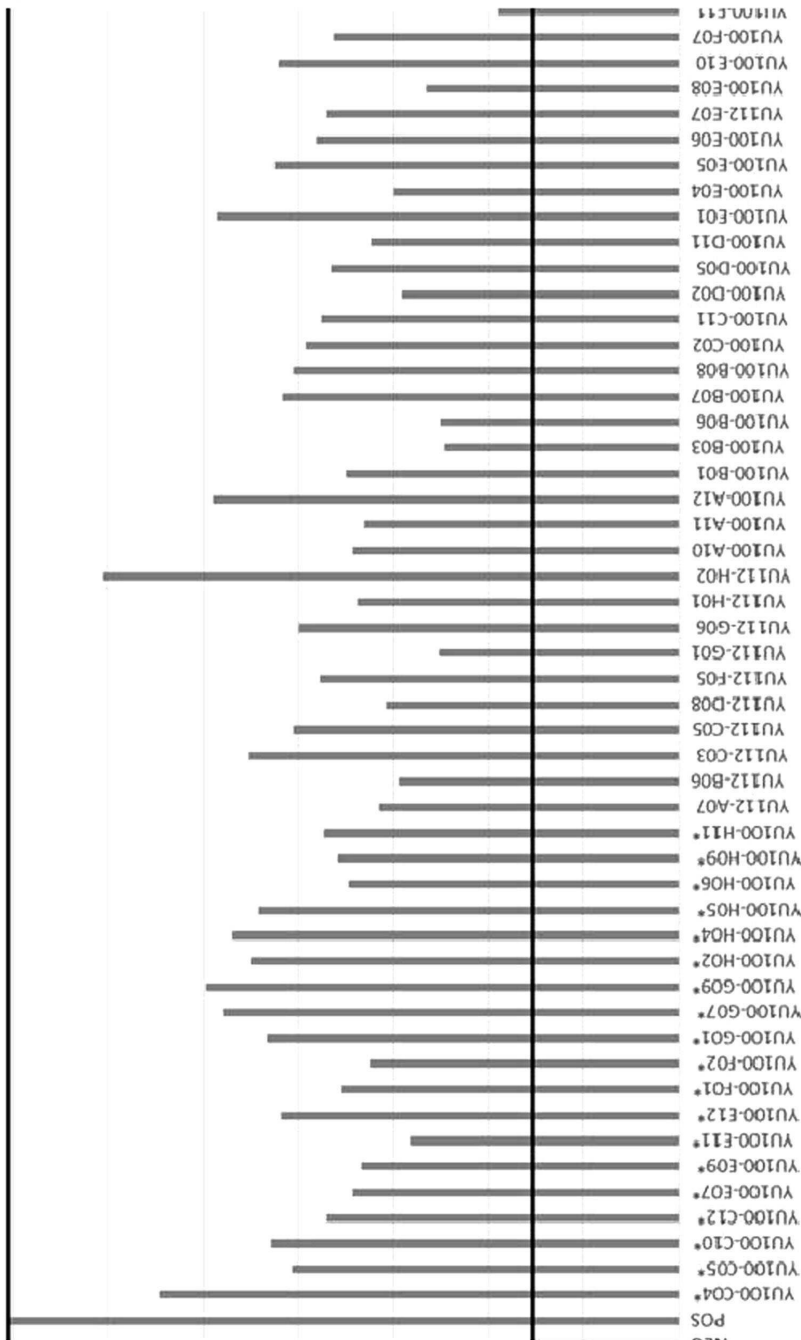
도면21b

클론	hIL11 - average signal	mIL11 - average signal	클론	hIL11 - average signal	mIL11 - average signal
YU100-A10	0.4430	0.5400	YU100-F07	0.1720	0.1480
YU100-A11	0.3328	0.3716	YU100-F11	0.3190	0.3950
YU100-A12	0.3200	0.3883	YU100-G01	0.2050	0.3100
YU100-B01	0.1870	0.1750	YU100-G07	0.2030	0.2060
YU100-B03	0.2270	0.3210	YU100-G08	0.1530	0.2700
YU100-B06	0.2090	0.4040	YU100-G09	0.8023	0.9846
YU100-B07	0.1670	0.3540	YU100-G10	0.2620	0.4040
YU100-B08	0.2090	0.4230	YU100-G11	0.4980	0.5070
YU100-B09	0.2100	0.2930	YU100-H01	0.4300	0.2830
YU100-B12	0.4430	0.4540	YU100-H02	0.3090	0.1880
YU100-C02	0.3010	0.3330	YU100-H04	0.5080	0.3930
YU100-C04	0.1480	0.1550	YU100-H05	0.1630	0.4610
YU100-C05	0.2810	0.2350	YU100-H06	0.1810	0.3280
YU100-C10	0.1610	0.2770	YU100-H09	0.4000	0.6680
YU100-C11	0.1830	0.2670	YU100-H11	0.7240	0.6290
YU100-C12	0.2829	0.3226	YU112-A07	0.4380	0.6120
YU100-D01	0.2510	0.2060	YU112-B06	0.7563	0.6217
YU100-D02	0.2680	0.3460	YU112-C03	0.5660	0.4450
YU100-D05	0.2230	0.2840	YU112-C05	0.4576	0.6850
YU100-D07	0.2460	0.3220	YU112-C09	0.5930	0.8980
YU100-D11	0.4470	0.4750	YU112-D08	0.4180	0.7230
YU100-E01	0.2070	0.2380	YU112-E07	0.7100	0.5610
YU100-E04	0.3600	0.4720	YU112-E08	0.3733	0.3233
YU100-E05	0.1600	0.2750	YU112-F05	0.8630	0.6010
YU100-E06	0.1730	0.3090	YU112-G01	0.5280	0.7937
YU100-E07	0.1930	0.2470	YU112-G06	0.6640	0.7620
YU100-E08	0.2140	0.2510	YU112-G09	0.2760	0.1310
YU100-E09	0.2240	0.3350	YU112-H01	1.2290	1.1750
YU100-E10	0.3380	0.2970	YU112-H02	0.6060	0.7850
YU100-E11	0.2675	0.4350			
YU100-E12	0.4260	0.5000			
YU100-F01	0.4640	0.5280			
YU100-F02	0.3610	0.3030			
YU100-F05	0.3040	0.5420			
YU100-F06	0.1600	0.4810			

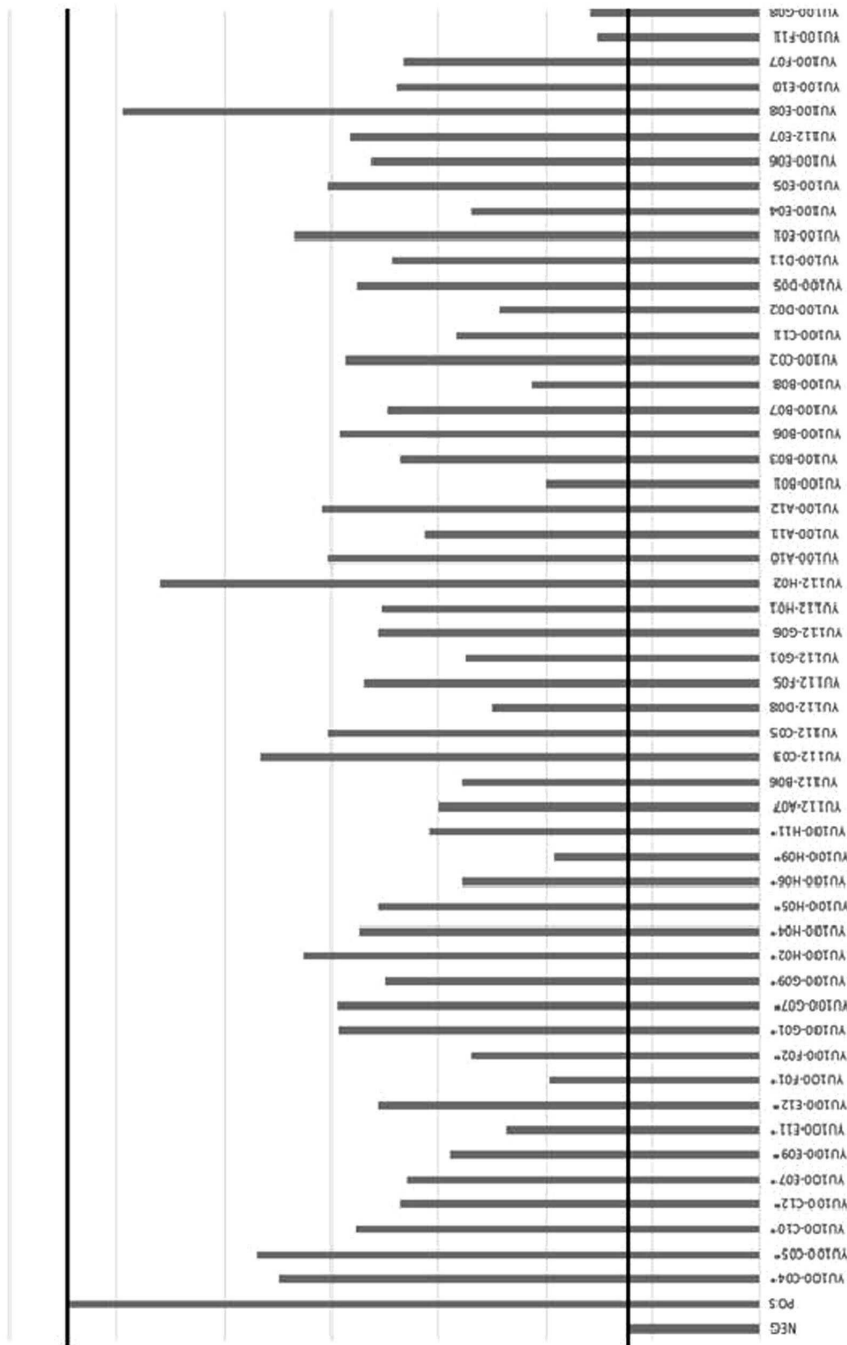
도면22



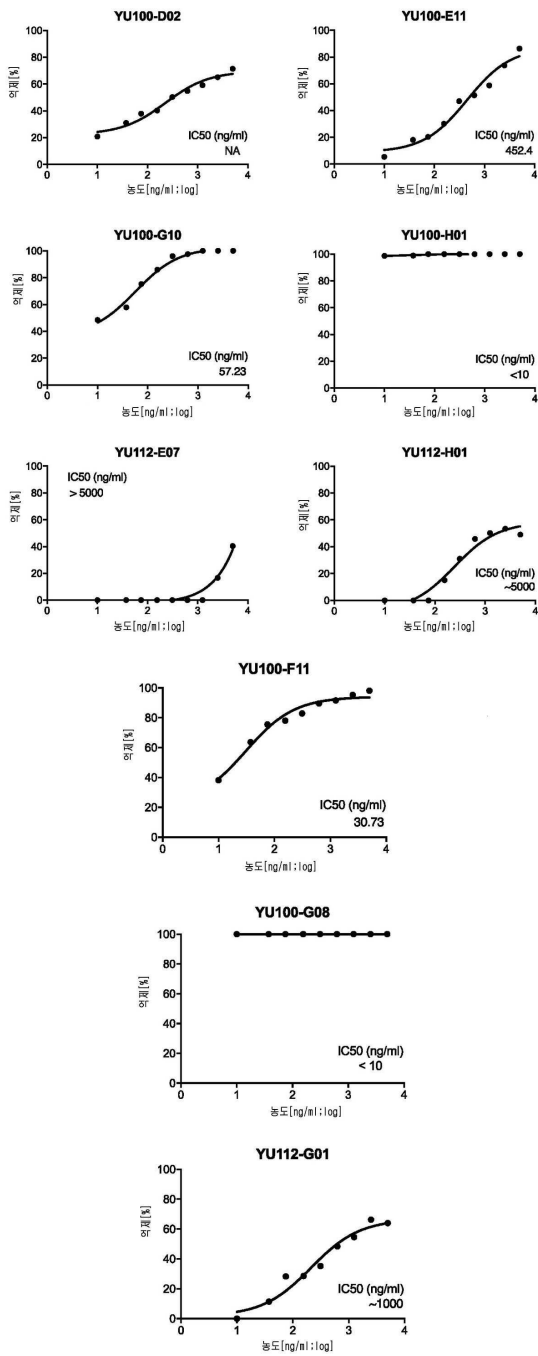
도면23a



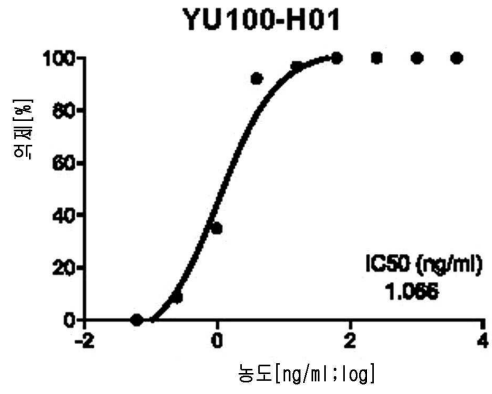
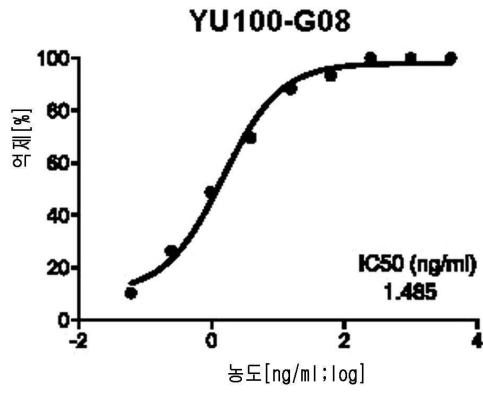
도면23b



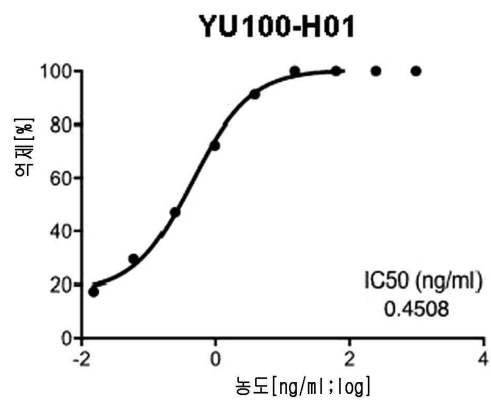
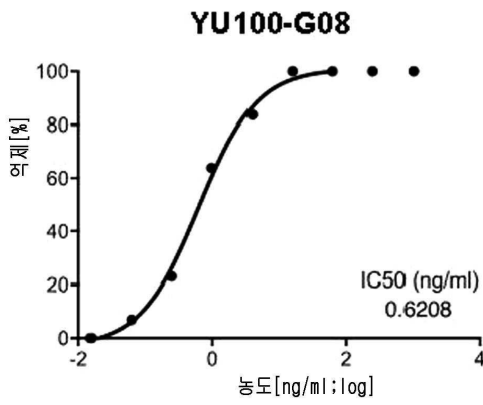
도면23c



도면23d



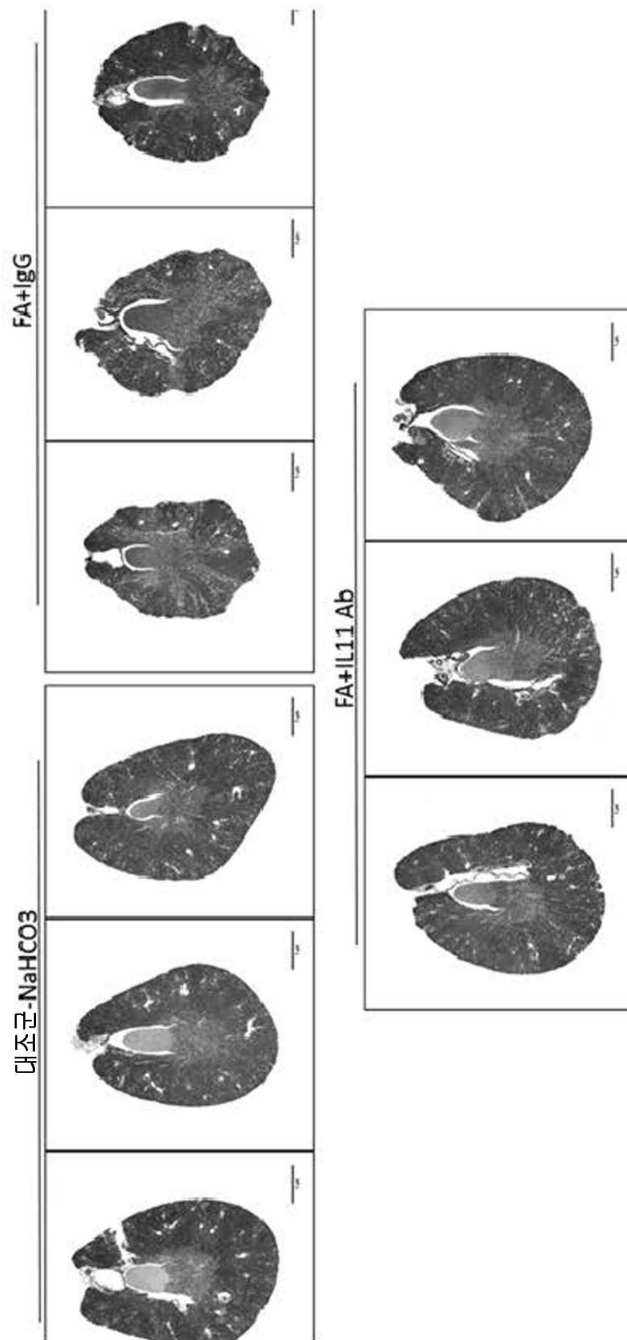
도면23e



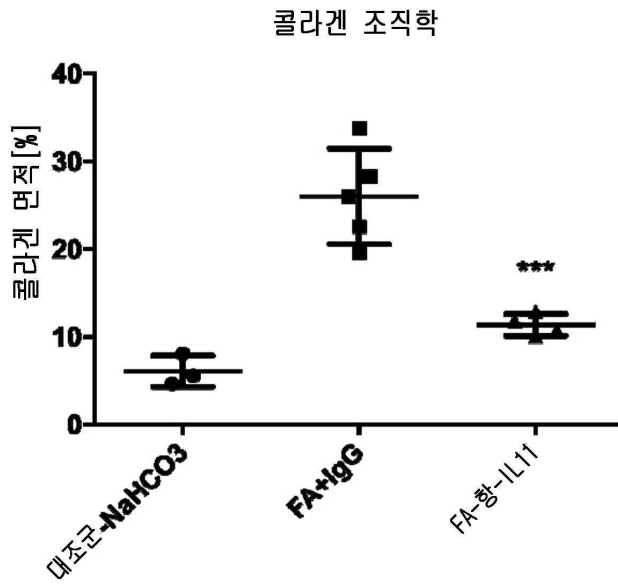
도면24

	친화도 EC50 (ng/ml)	MMP2 생산(ng/ml) (실험1)	MMP2 생산(ng/ml) (실험2)
No TGFB1, IgG1 대조군 (NEG)	-	42.7	36.2
+ TGFB1, IgG1 대조군 (POS)	-	70.2	62.3
YU100-C04*	21	62.3	52.5
YU100-C05*	17	55.3	53.5
YU100-C10*	15	56.4	48.9
YU100-C12*	23	53.5	46.8
YU100-E07*	23	52.1	46.5
YU100-E09*	19	51.7	44.4
YU100-E11*	28	49.1	41.9
YU100-E12*	16	56.0	47.9
YU100-F01*	18	52.8	39.9
YU100-F02*	18	51.2	43.5
YU100-G01*	19	56.6	49.7
YU100-G07*	18	59.0	49.7
YU100-G09*	14	59.9	47.5
YU100-H02*	32	57.5	51.3
YU100-H04*	27	58.5	48.7
YU100-H05*	22	57.1	47.8
YU100-H06*	13	52.3	43.9
YU100-H09*	28	52.9	39.6
YU100-H11*	15	53.7	45.5
YU112-A07	25	50.7	45.0
YU112-B06	20	49.7	43.9
YU112-C03	17	57.6	53.3
YU112-C05	12	55.2	50.1
YU112-D08	18	50.3	42.5
YU112-F05	40	53.9	48.5
YU112-G01	N.D.	47.6	43.8
YU112-G06	17	55.0	47.8
YU112-H01	20	51.9	47.7
YU112-H02	20	65.3	58.0
YU100-A10	23	52.1	50.1
YU100-A11	20	51.6	45.7
YU100-A12	23	59.5	50.4
YU100-B01	23	52.5	40.0
YU100-B03	25	47.3	46.8
YU100-B06	33	47.6	49.6
YU100-B07	23	55.9	47.4
YU100-B08	21	55.3	40.6
YU100-C02	14	54.6	49.4
YU100-C11	33	53.8	44.2
YU100-D02	22	49.6	42.2
YU100-D05	42	53.3	48.8
YU100-D11	38	51.2	47.2
YU100-E01	30	59.3	51.8
YU100-E04	36	50.0	43.5
YU100-E05	27	56.3	50.2
YU100-E06	24	54.1	48.2
YU112-E07	58	53.5	49.1
YU100-E08	32	48.2	59.7
YU100-E10	33	56.1	47.0
YU100-F07	41	53.1	46.6
YU100-F11	27	44.5	37.6
YU100-G08	28	42.3	38.0
YU100-G10	34	54.0	45.4
YU100-H01	53	48.3	42.2

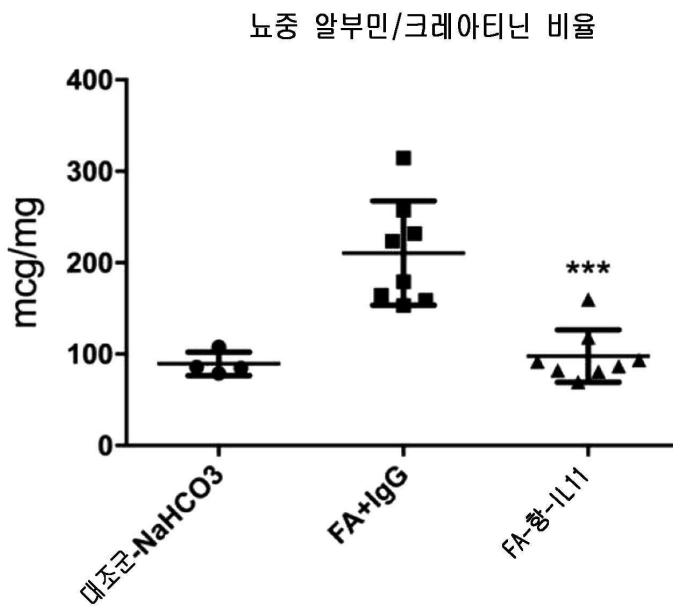
도면25a



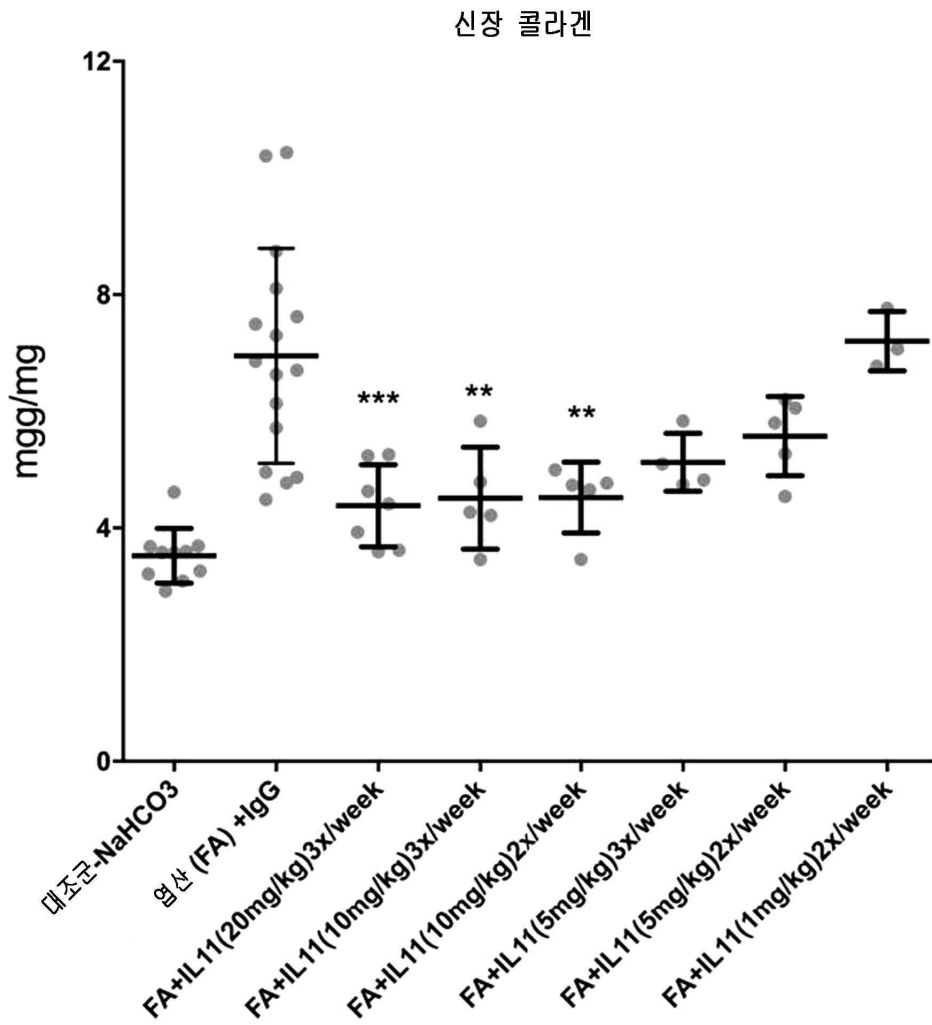
도면25b



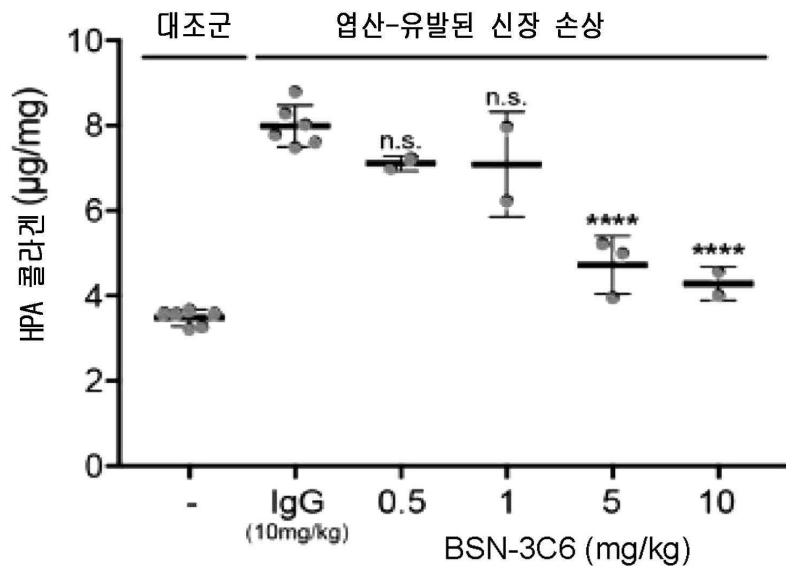
도면26



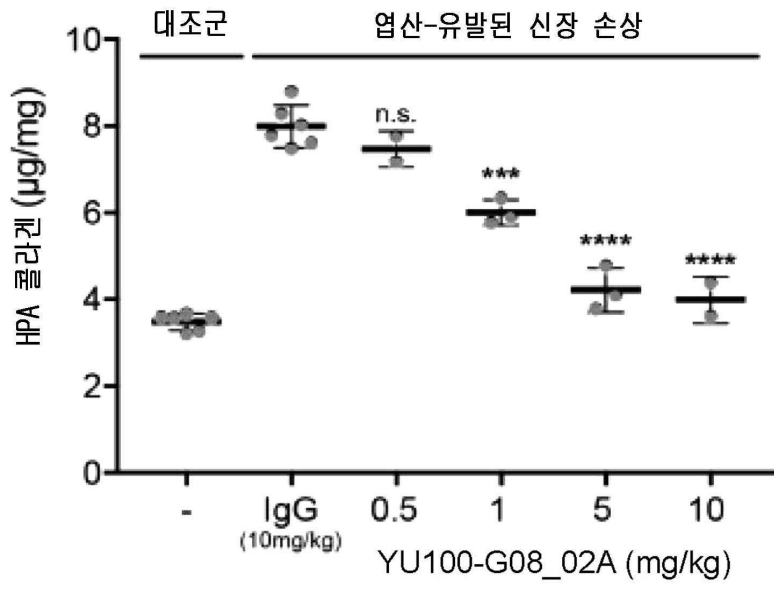
도면27a



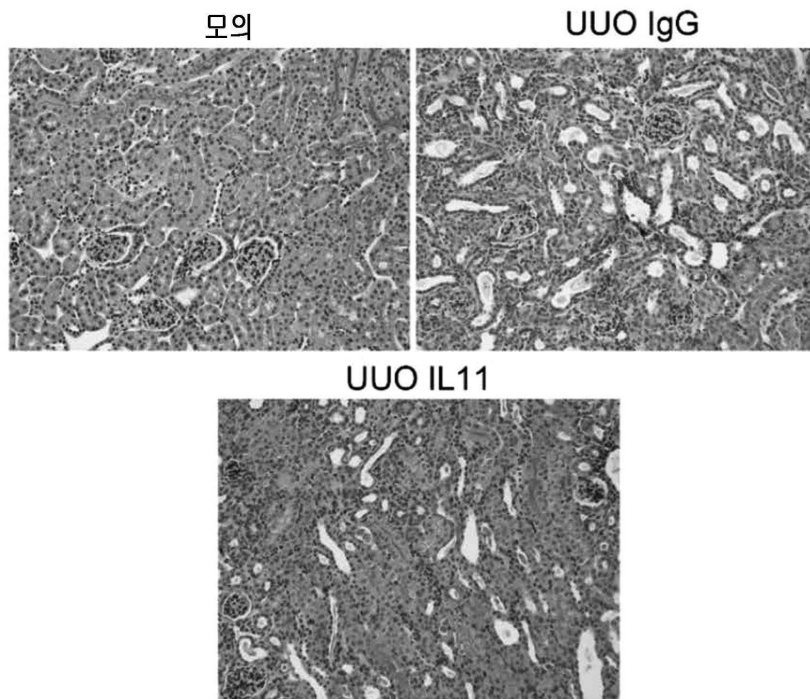
도면27b



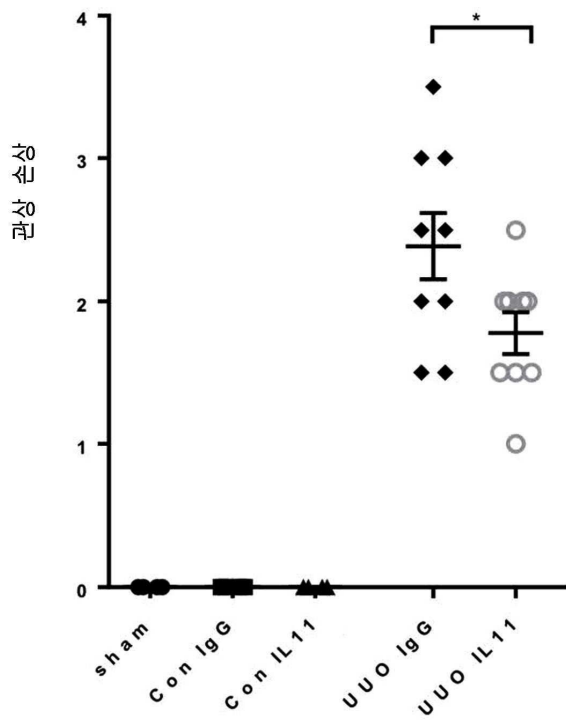
도면27c



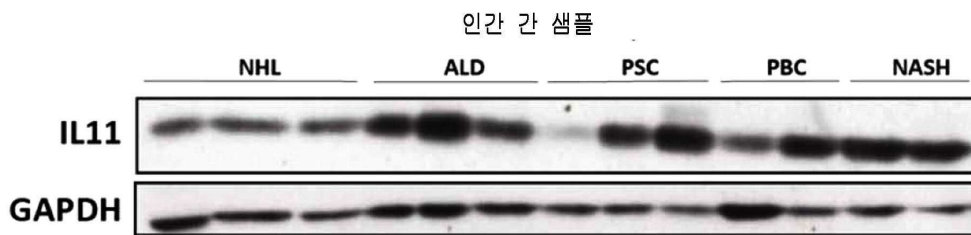
도면28a



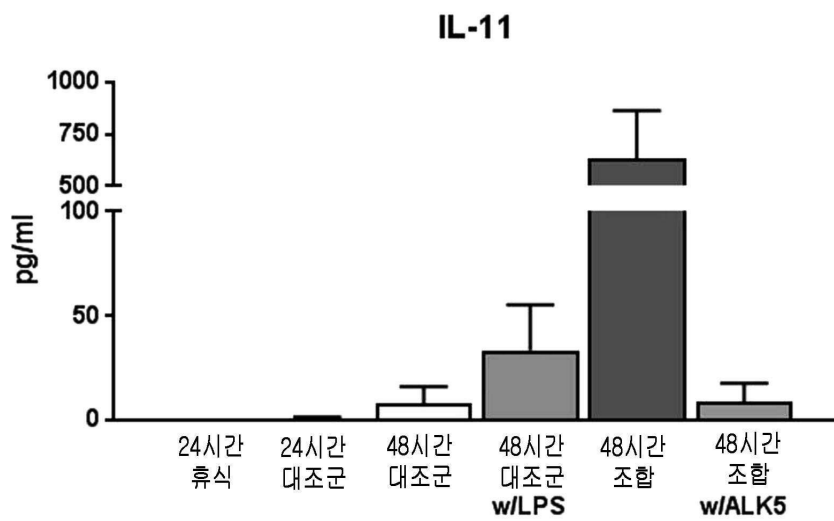
도면28b



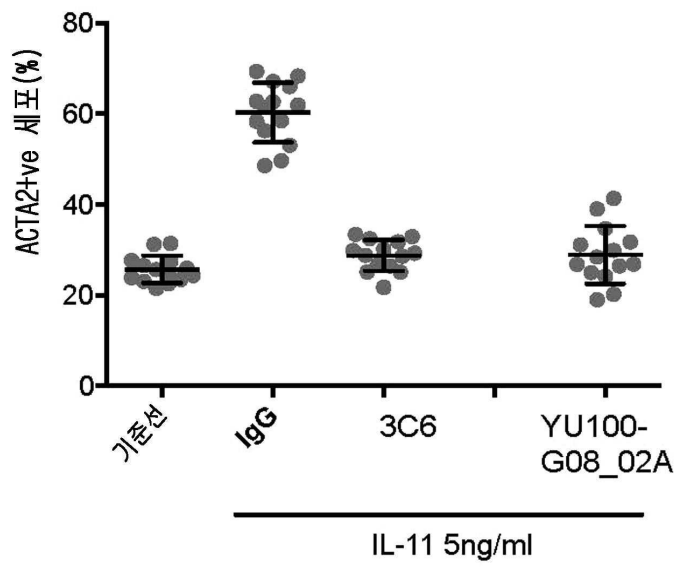
도면29



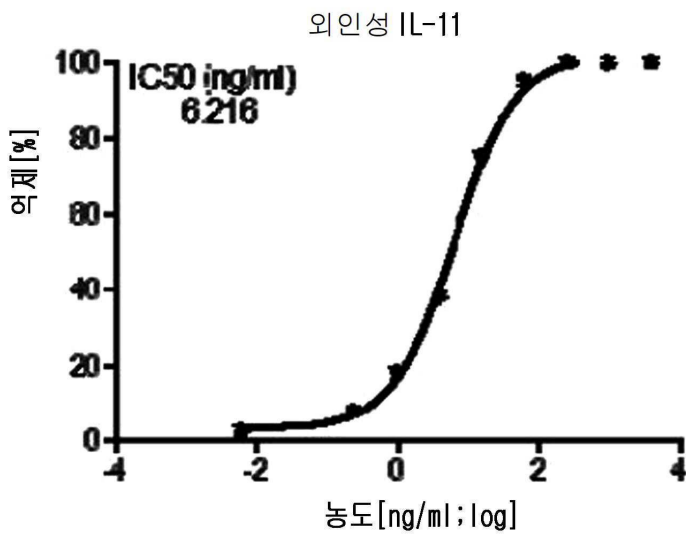
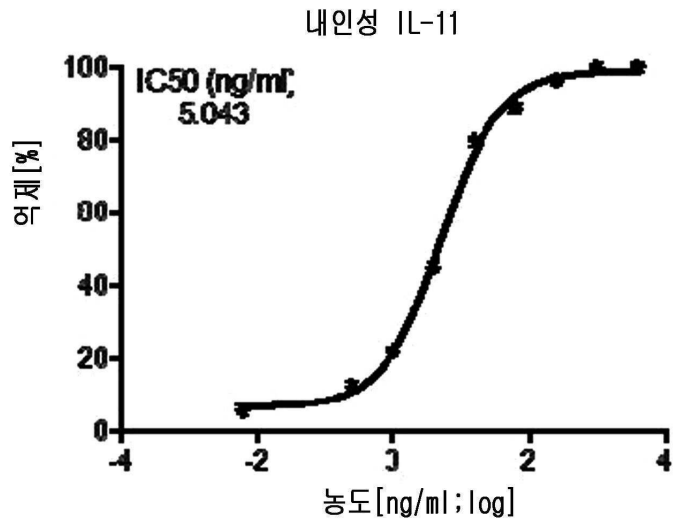
도면30a



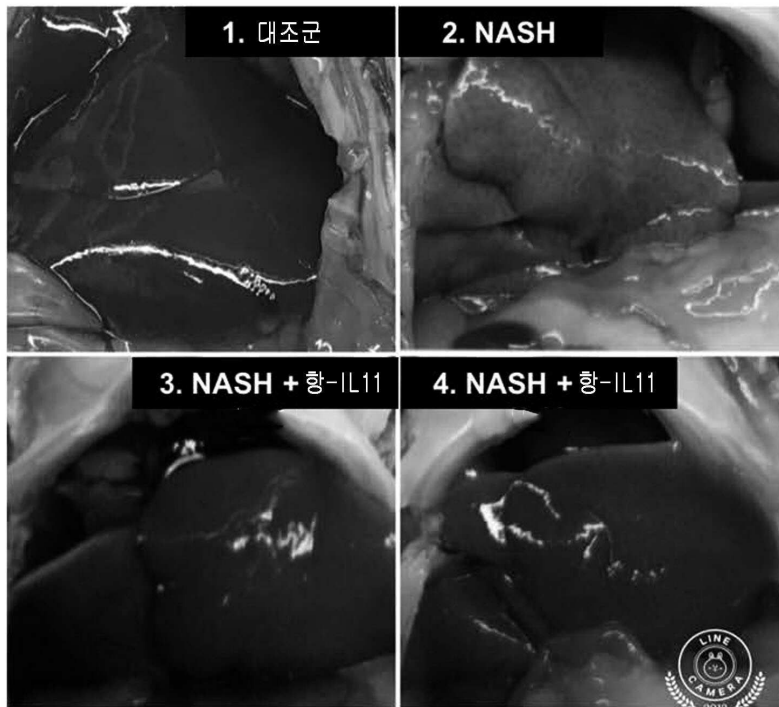
도면30b



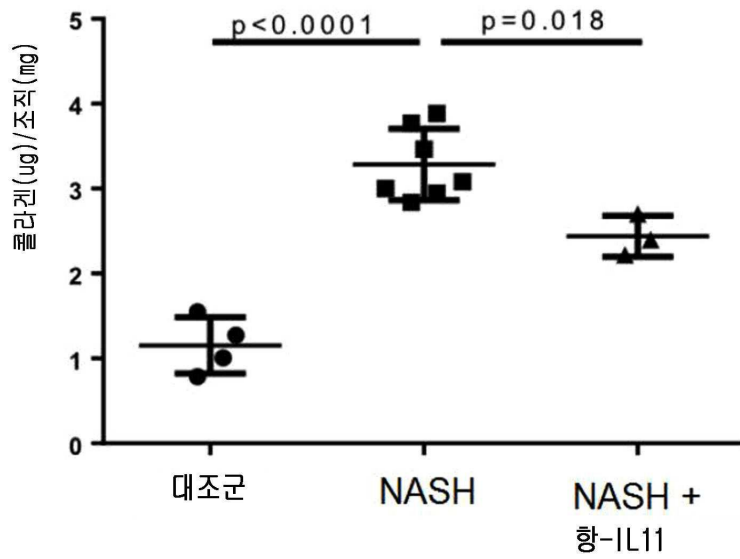
도면30c



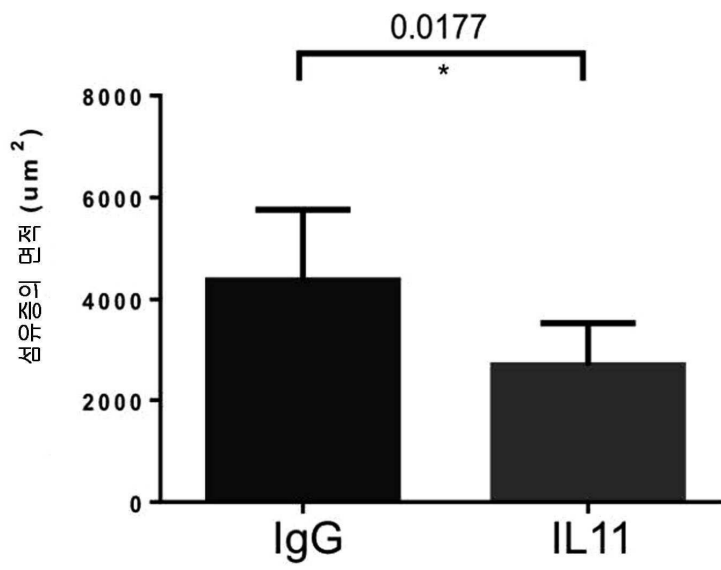
도면31a



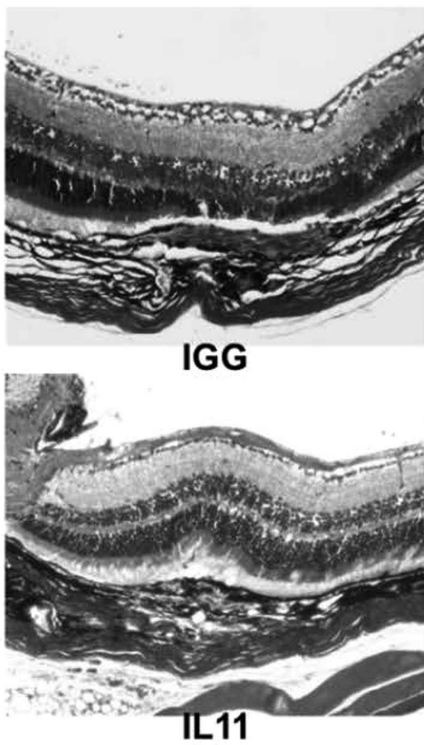
도면31b



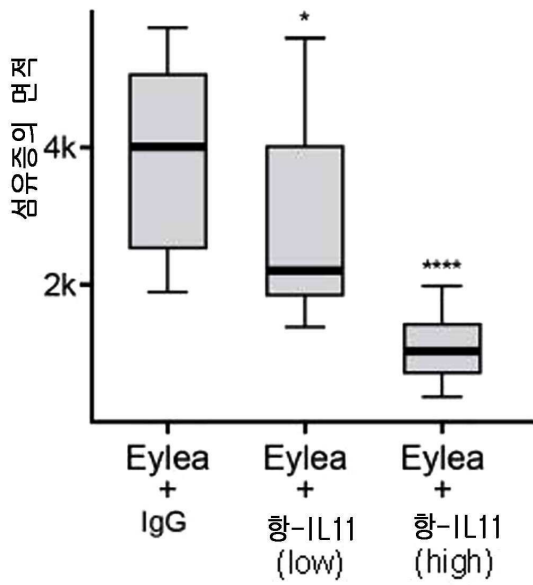
도면32a



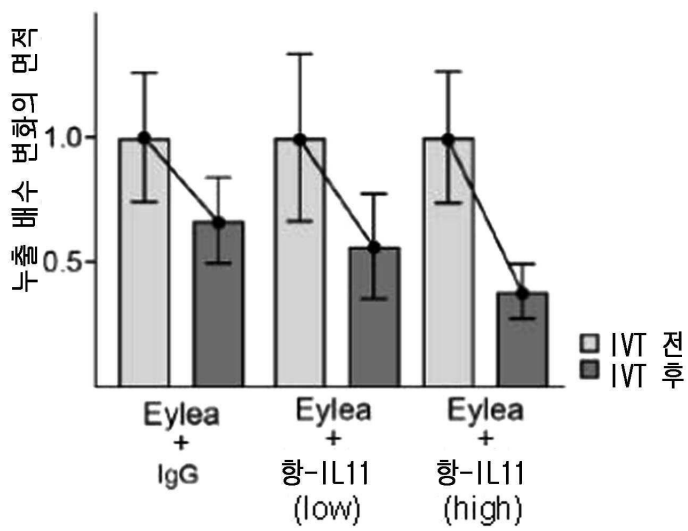
도면32b



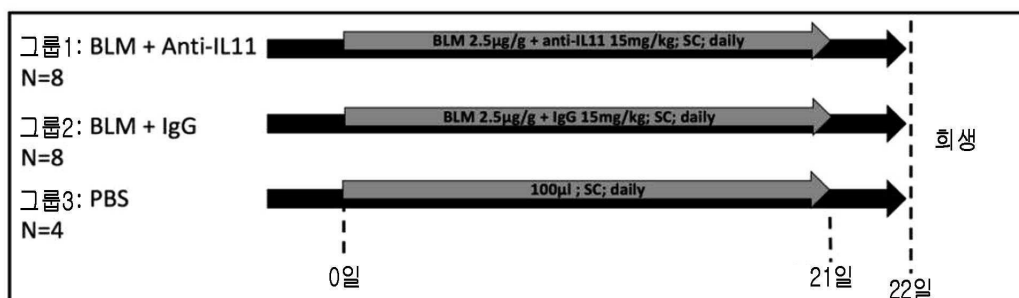
도면32c



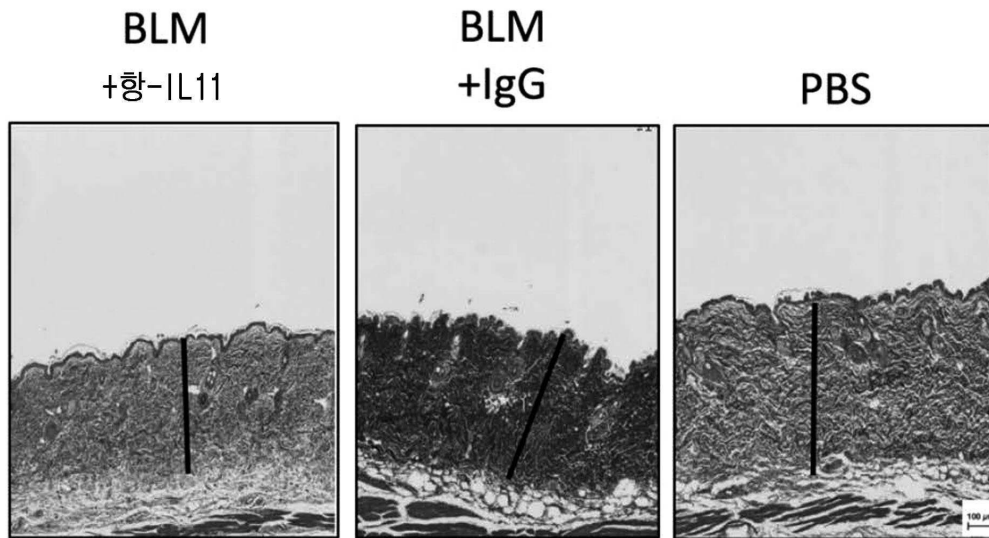
도면32d



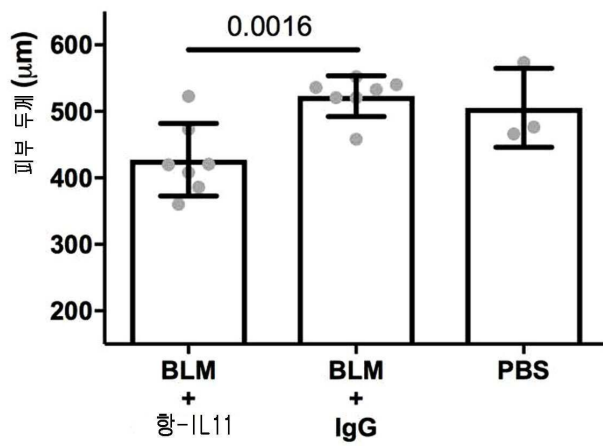
도면33a



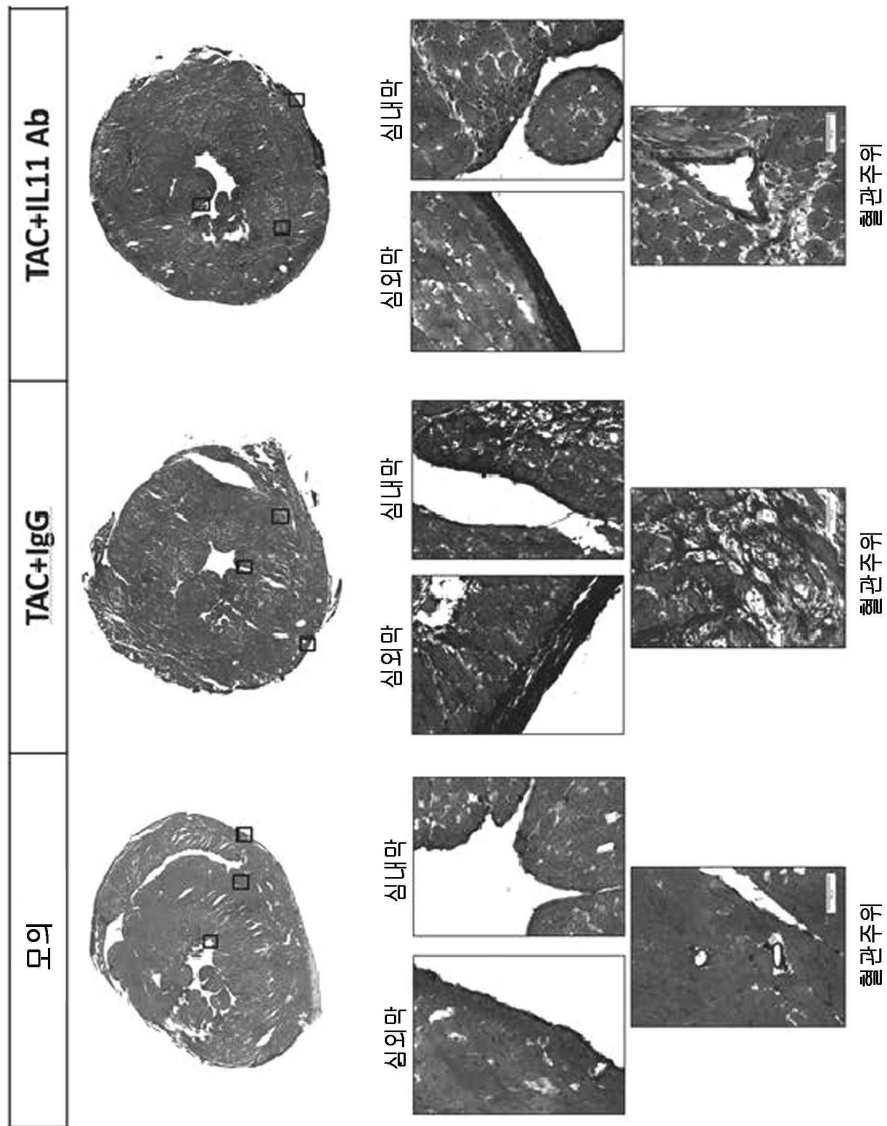
도면33b



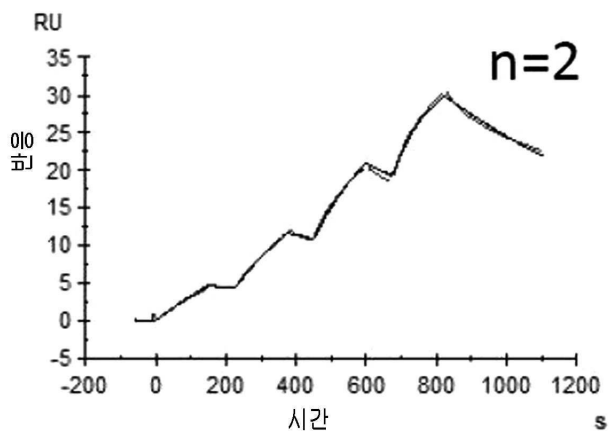
도면33c



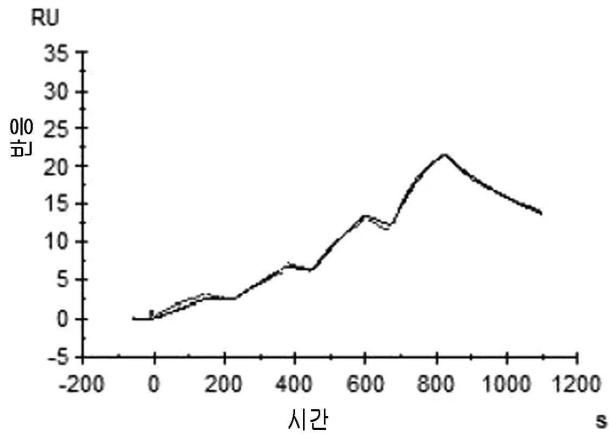
도면34



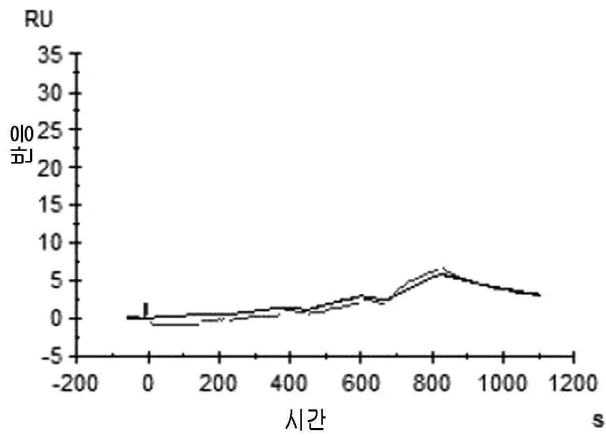
도면35a



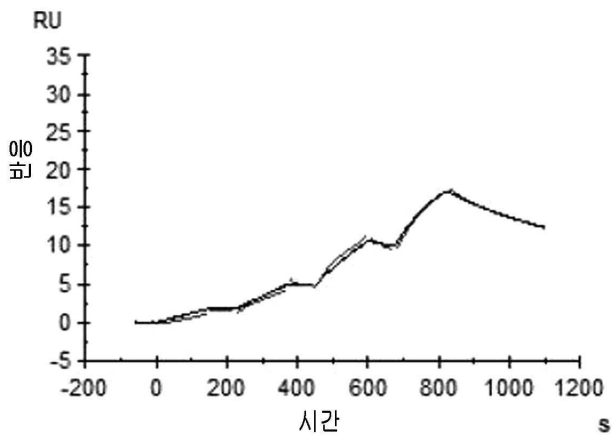
도면35b



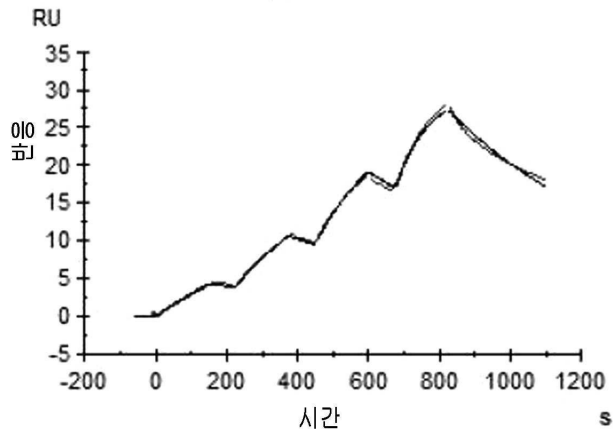
도면35c



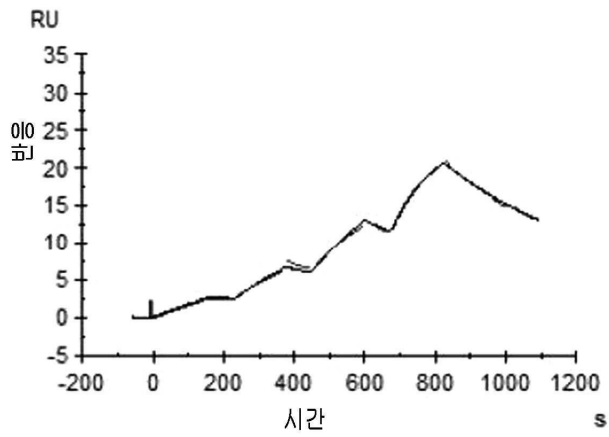
도면35d



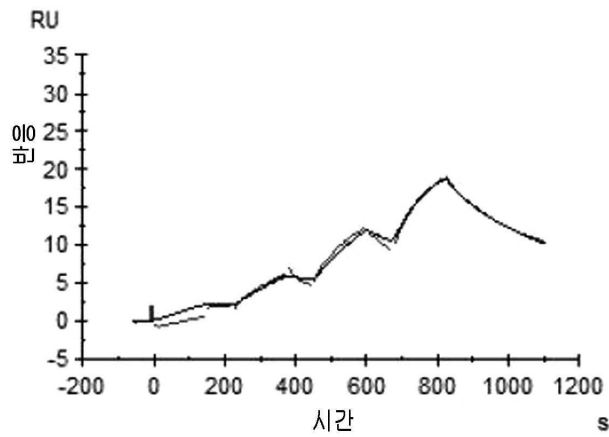
도면35e



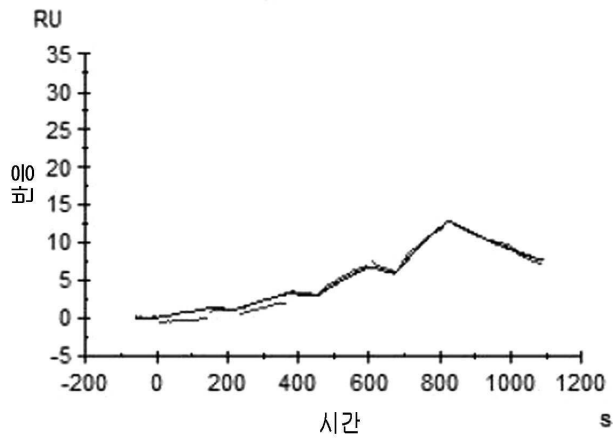
도면35f



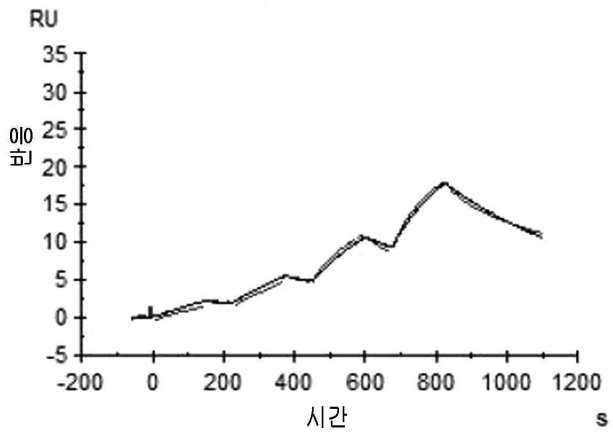
도면35g



도면35h



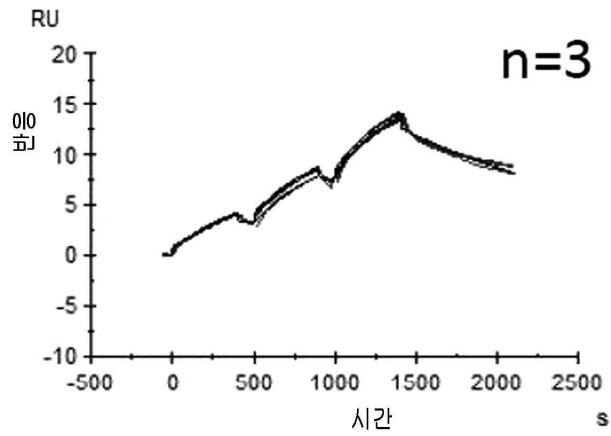
도면35i



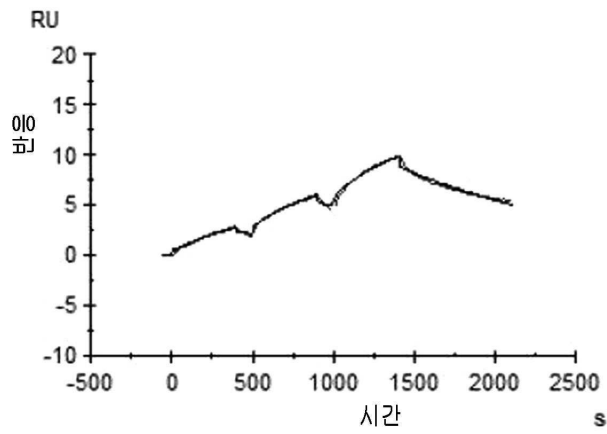
도면35j

and	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Chi ² (RU ²)	Relative compare G08 C
C89	3.69×10^5	1.30×10^{-3}	3.51×10^{-9}	0.172	1.00
C89A	$6.99E \times 10^5$	3.12×10^{-3}	4.46×10^{-9}	0.133	1.27
C89G	2.72×10^4	5.37×10^{-2}	1.98×10^{-6}	0.488	564.1
G89I	8.25×10^5	2.38×10^{-3}	2.89×10^{-9}	0.145	0.82
C89L	4.63×10^5	2.02×10^{-3}	4.36×10^{-9}	0.159	1.24
C89Q	4.26×10^5	2.49×10^{-3}	5.84×10^{-9}	0.0681	1.66
C89S	1.28×10^6	6.39×10^{-3}	4.99×10^{-9}	0.35	1.42
C89T	5.92×10^4	2.07×10^{-3}	3.50×10^{-8}	0.327	9.97
C89V	2.07×10^5	2.15×10^{-3}	1.04×10^{-8}	0.204	2.96

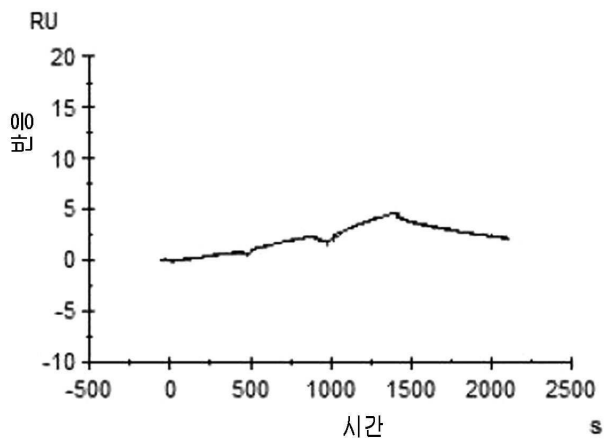
도면36a



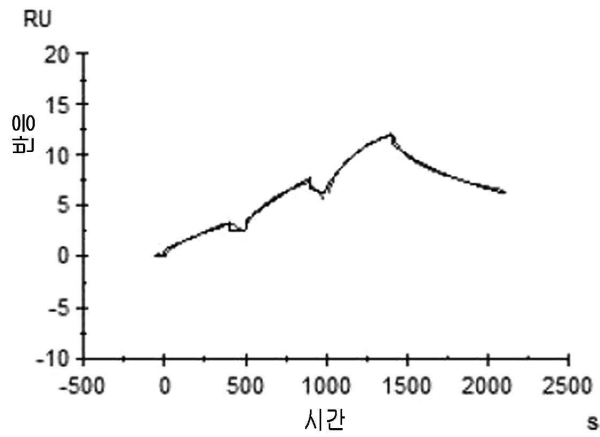
도면36b



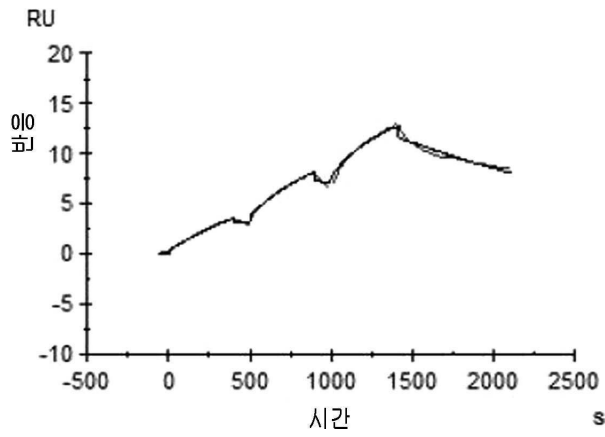
도면36c



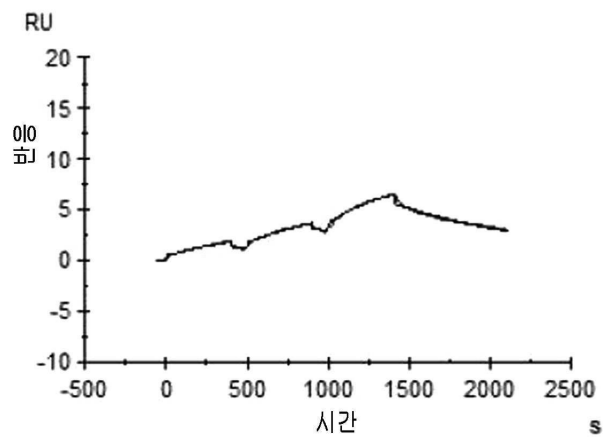
도면36d



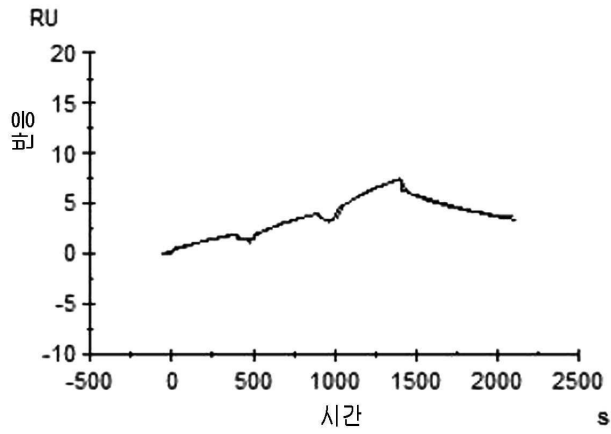
도면36e



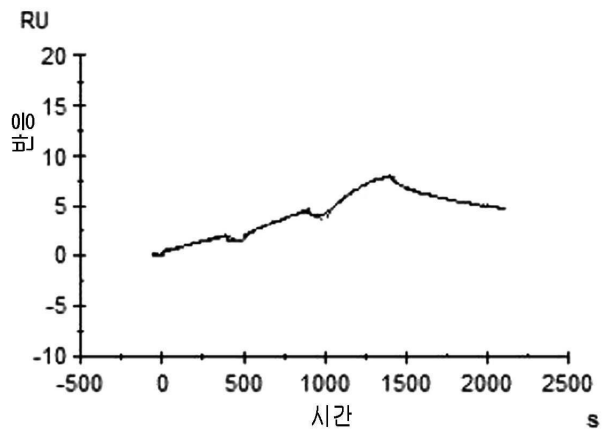
도면36f



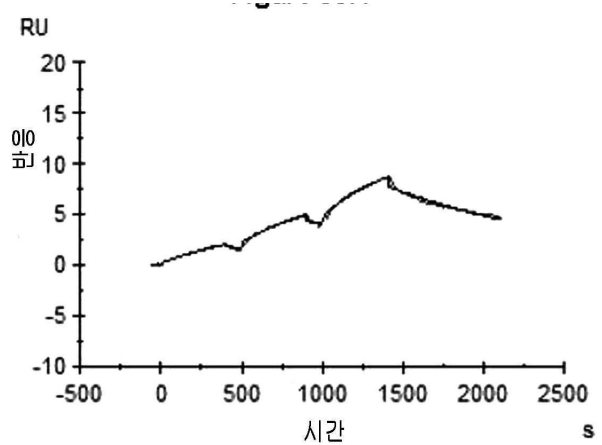
도면36g



도면36h



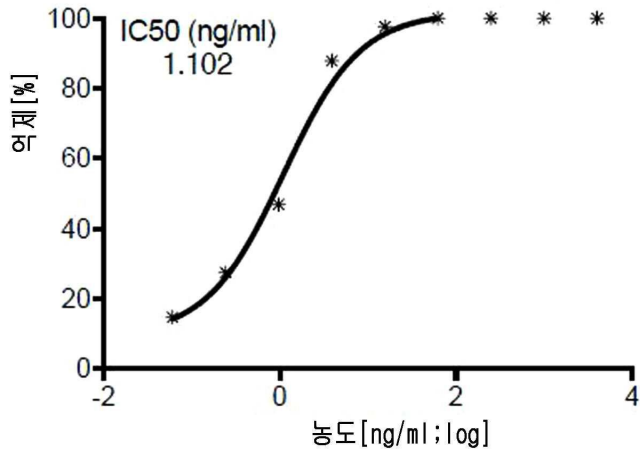
도면36i



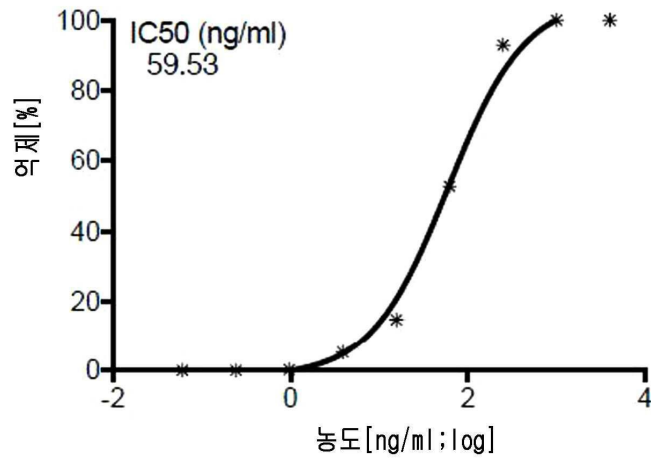
도면36j

band	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_b (M)	Chi ² (RU ²)	Relative compare H01 C
C89	1.48×10^4	6.58×10^{-4}	4.23×10^{-8}	0.0768	1.00
C89A	1.29×10^4	8.10×10^{-4}	6.26×10^{-8}	0.038	1.48
C89G	1.76×10^3	9.86×10^{-4}	5.60×10^{-7}	0.0125	13.2
G89I	9.21×10^4	2.69×10^{-3}	2.92×10^{-8}	0.0428	0.69
C89L	1.57×10^4	5.26×10^{-4}	3.35×10^{-8}	0.0532	0.79
C89Q	9.29×10^3	9.66×10^{-4}	1.04×10^{-7}	0.0171	2.46
C89S	8.47×10^3	9.05×10^{-4}	1.07×10^{-7}	0.0198	2.59
C89T	7.42×10^5	1.27×10^{-2}	1.71×10^{-8}	0.0136	0.40
C89V	9.19×10^3	7.78×10^{-4}	8.47×10^{-8}	0.0257	2.00

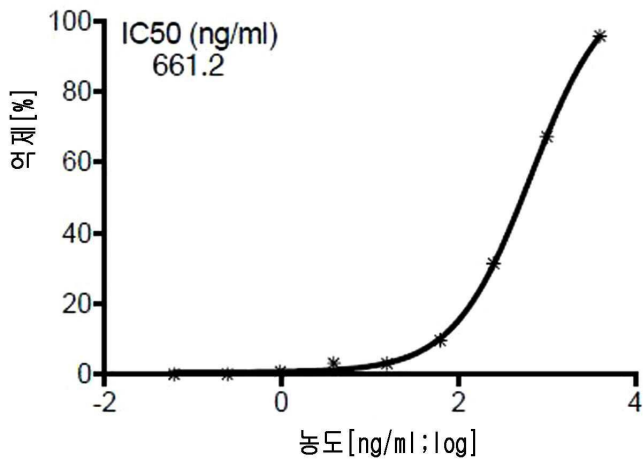
도면37a



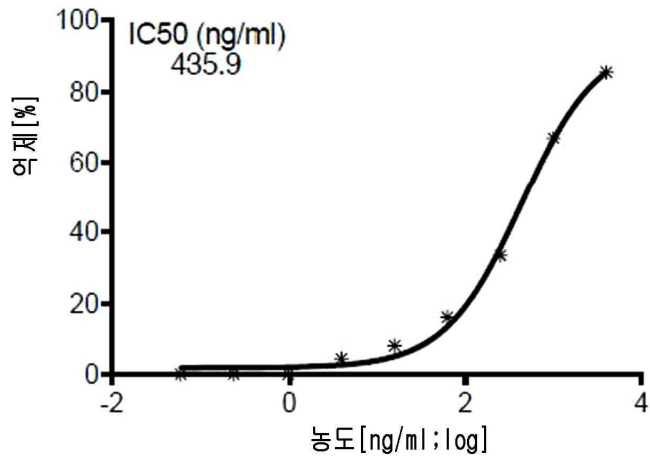
도면37b



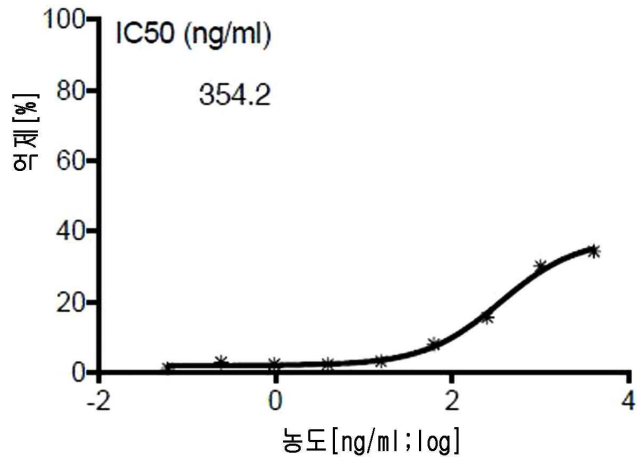
도면37c



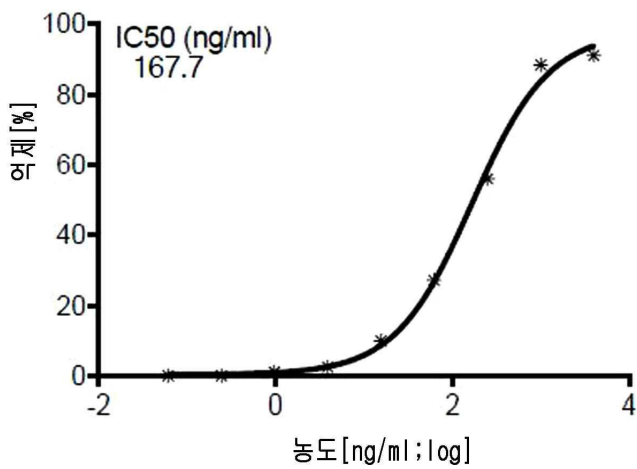
도면37d



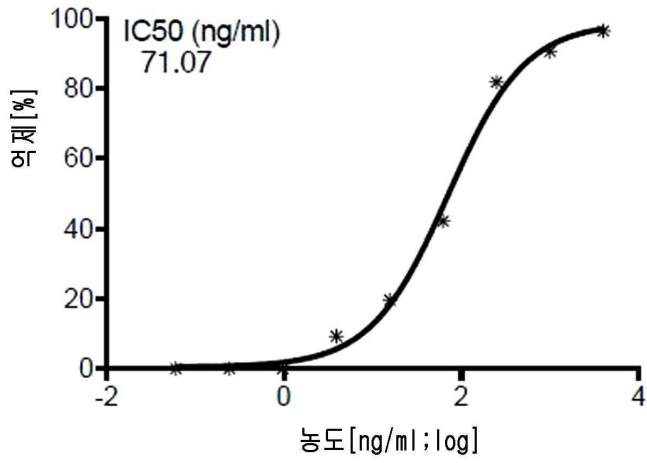
도면37e



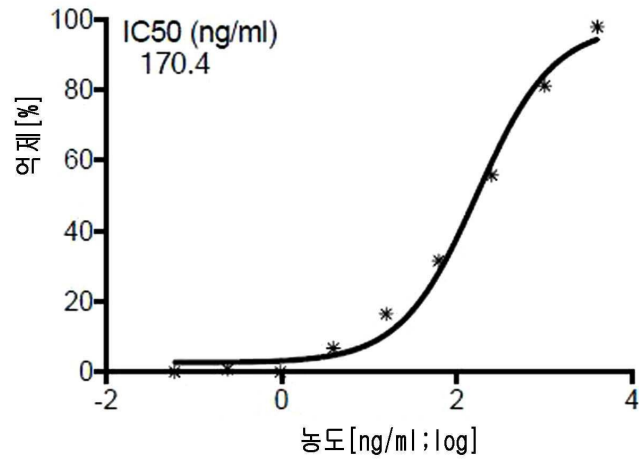
도면37f



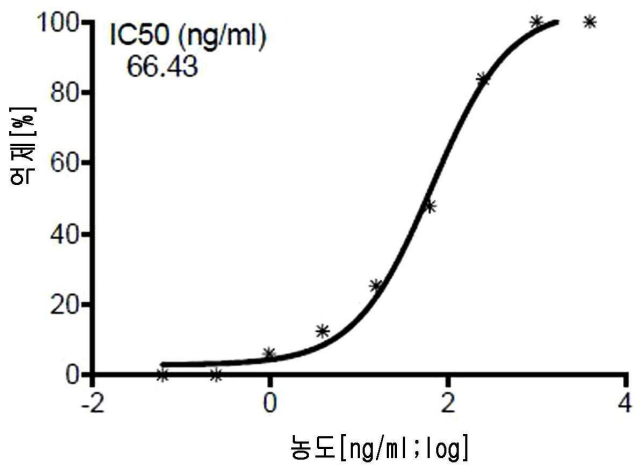
도면37g



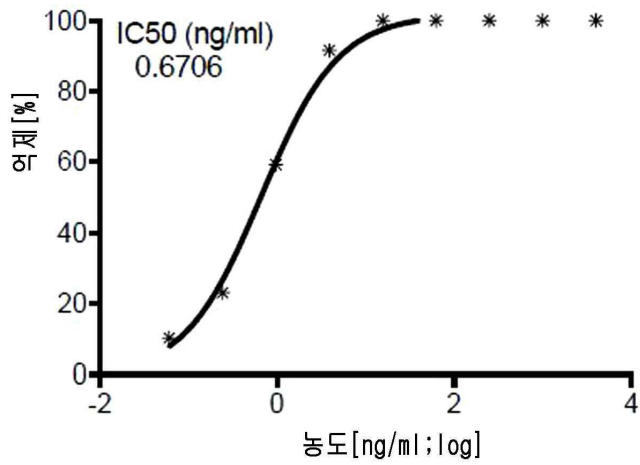
도면37h



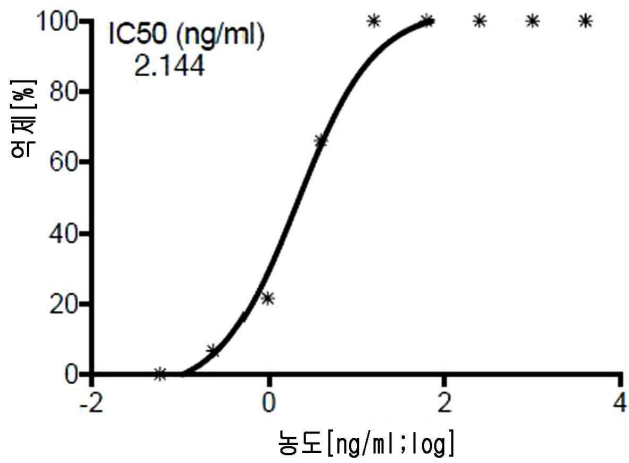
도면37i



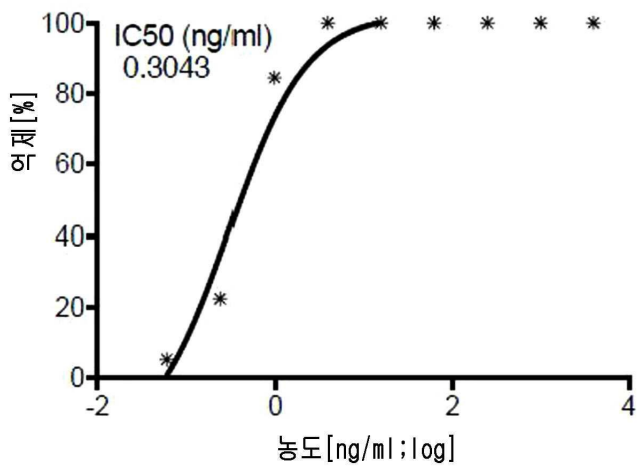
도면38a



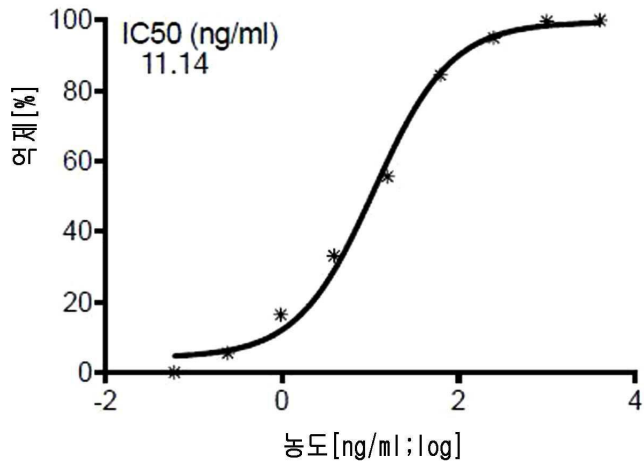
도면38b



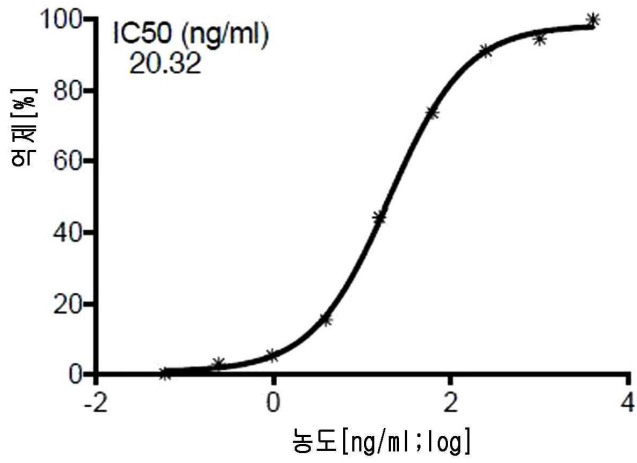
도면38c



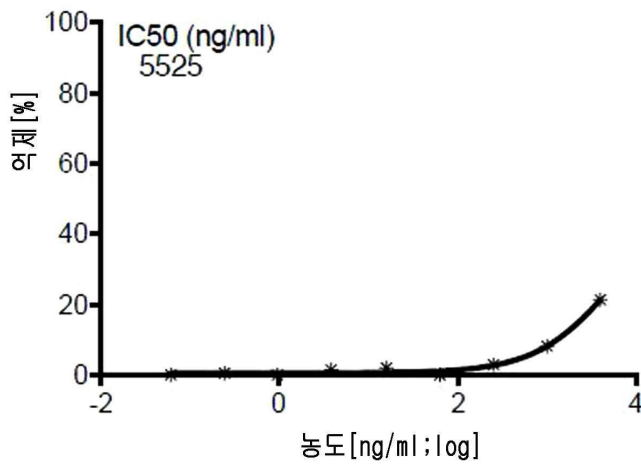
도면38d



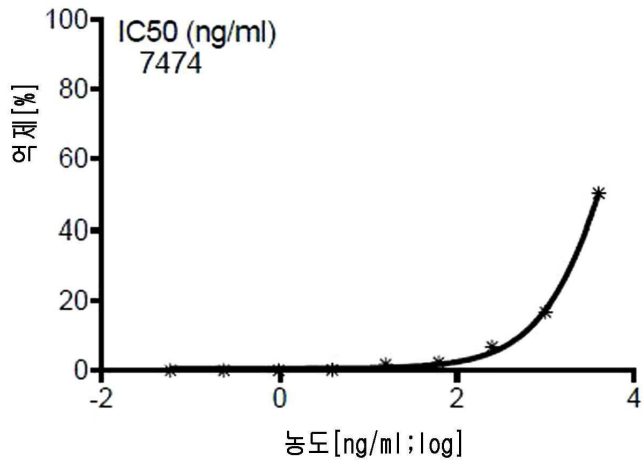
도면38e



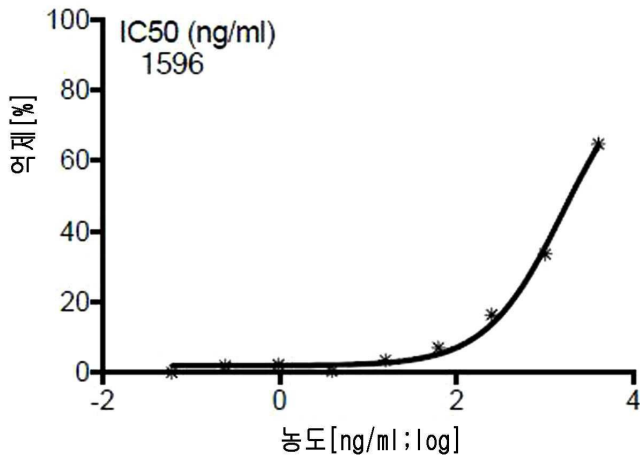
도면38f



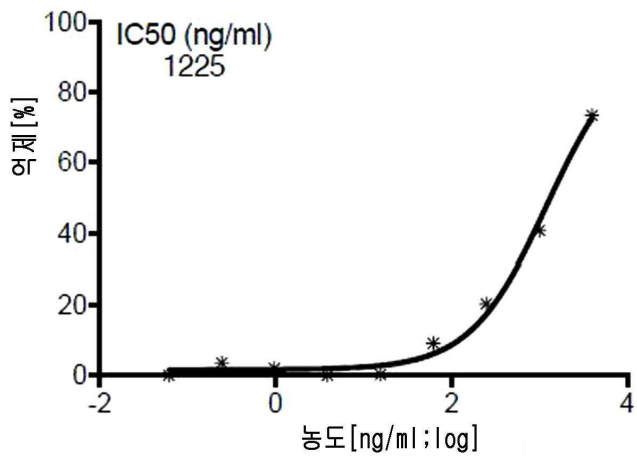
도면38g



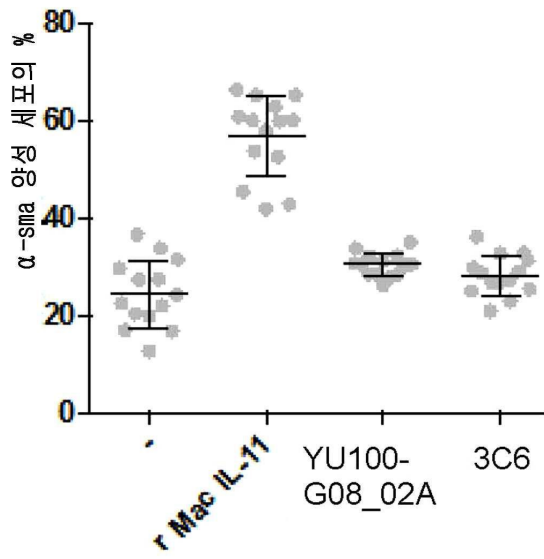
도면38h



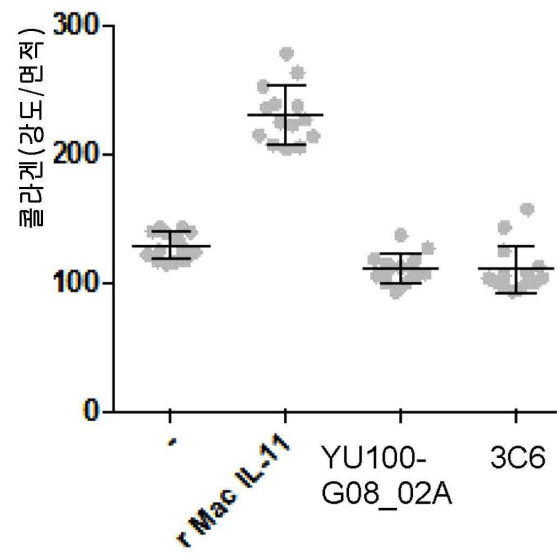
도면38i



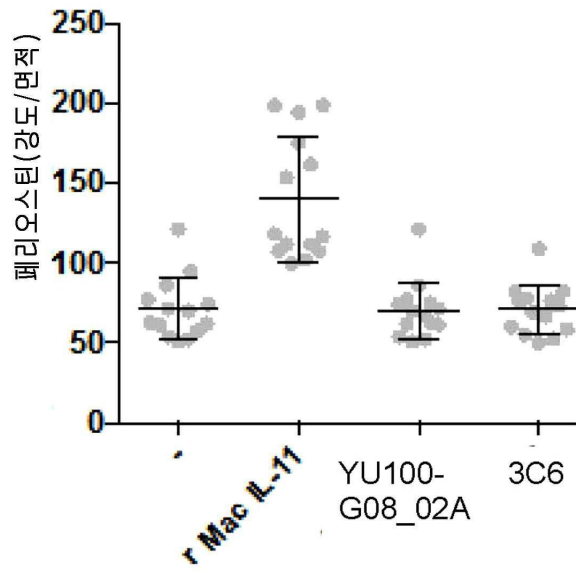
도면38j



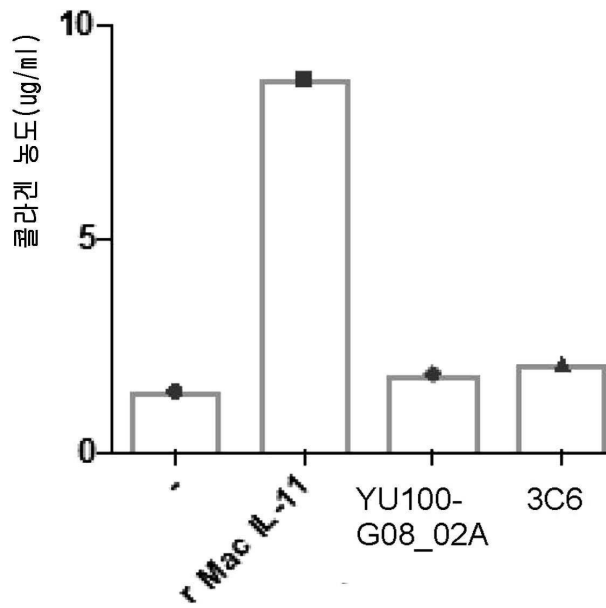
도면38k



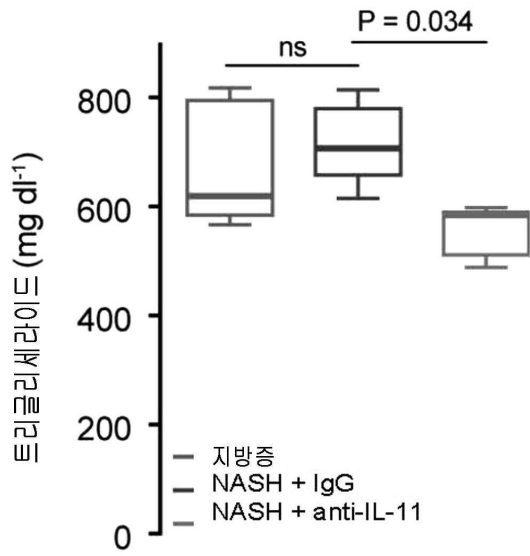
도면38l



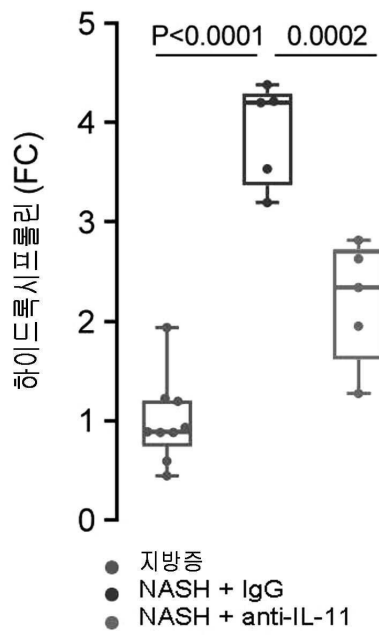
도면38m



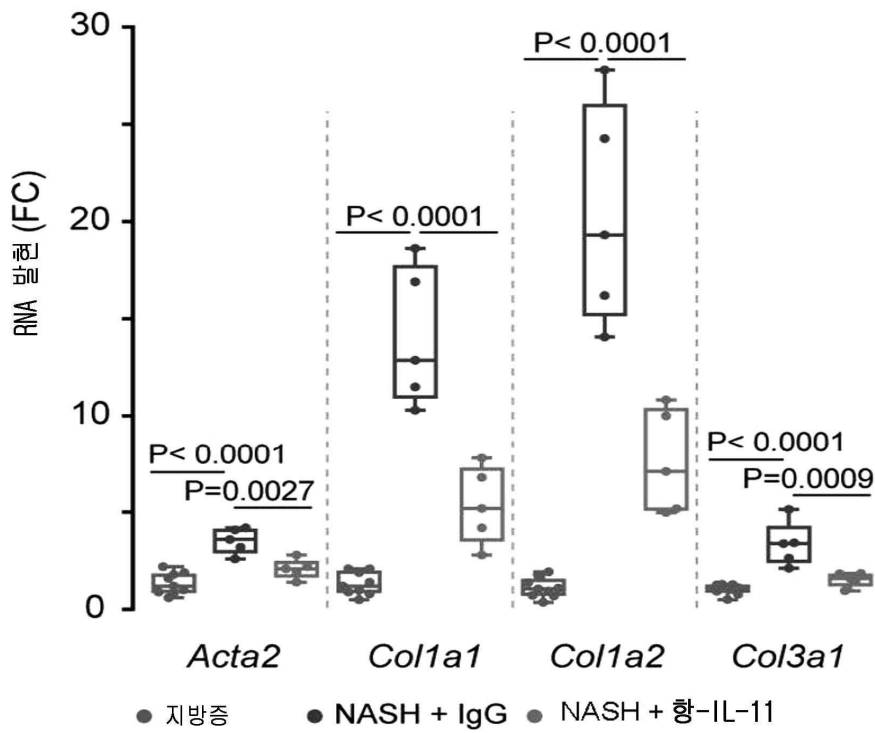
도면39a



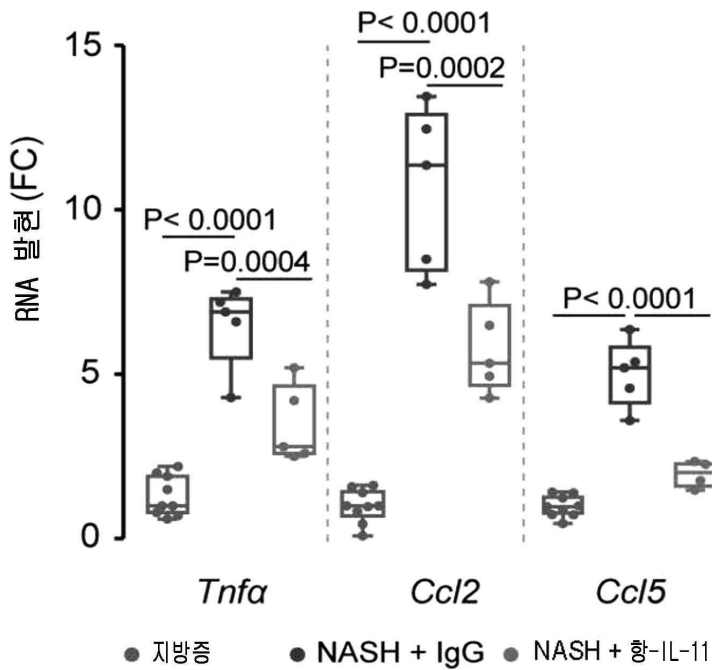
도면39b



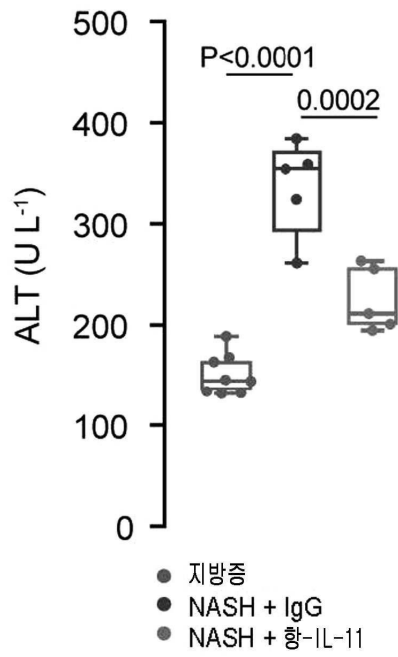
도면39c



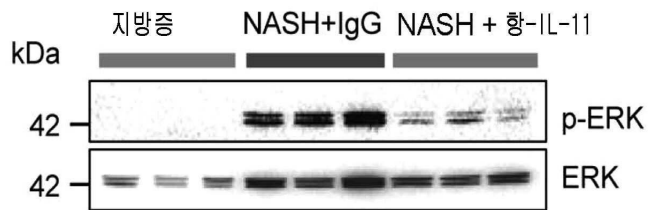
도면39d



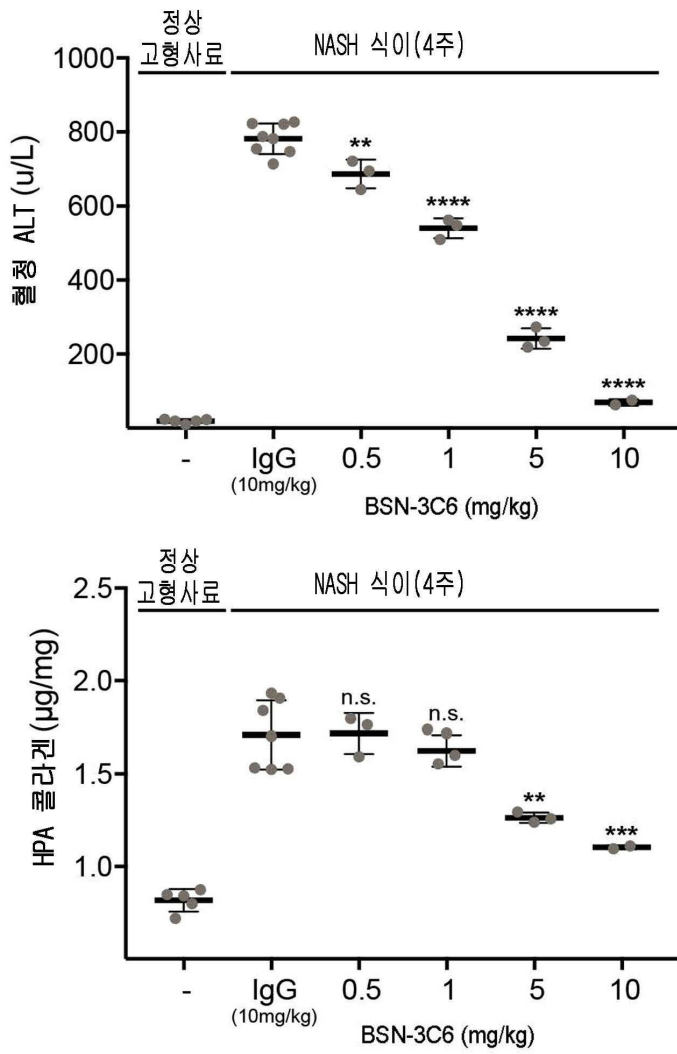
도면39e



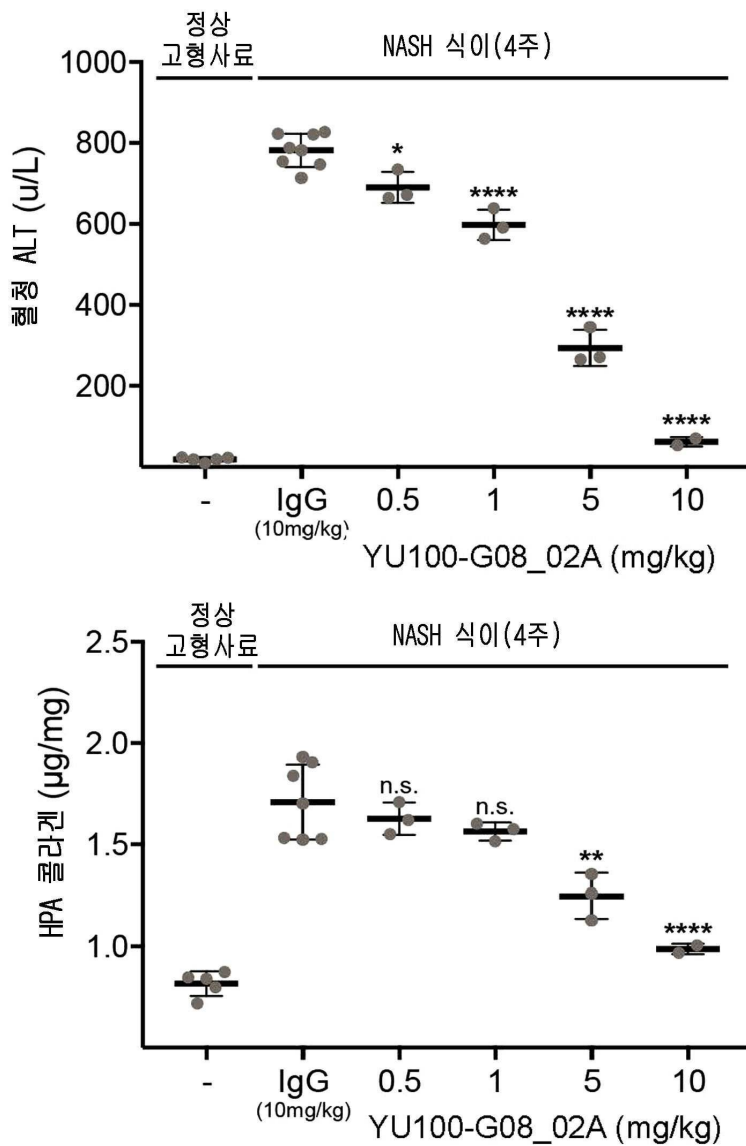
도면39f



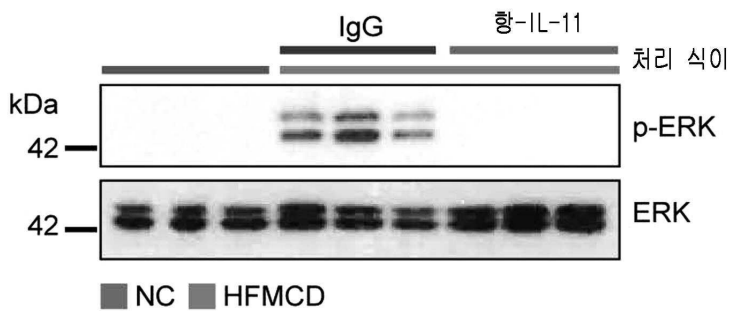
도면 39g



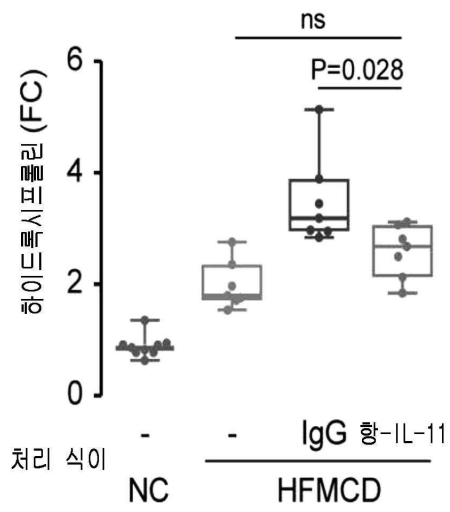
도면39h



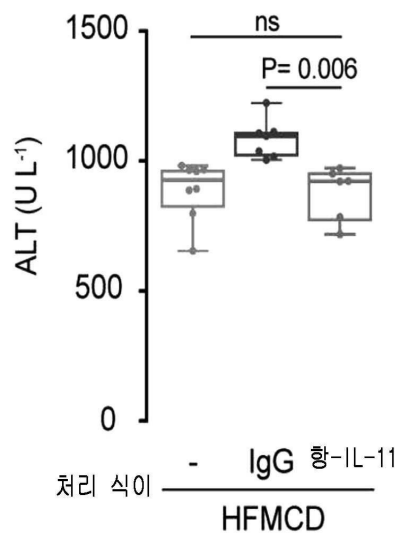
도면40a



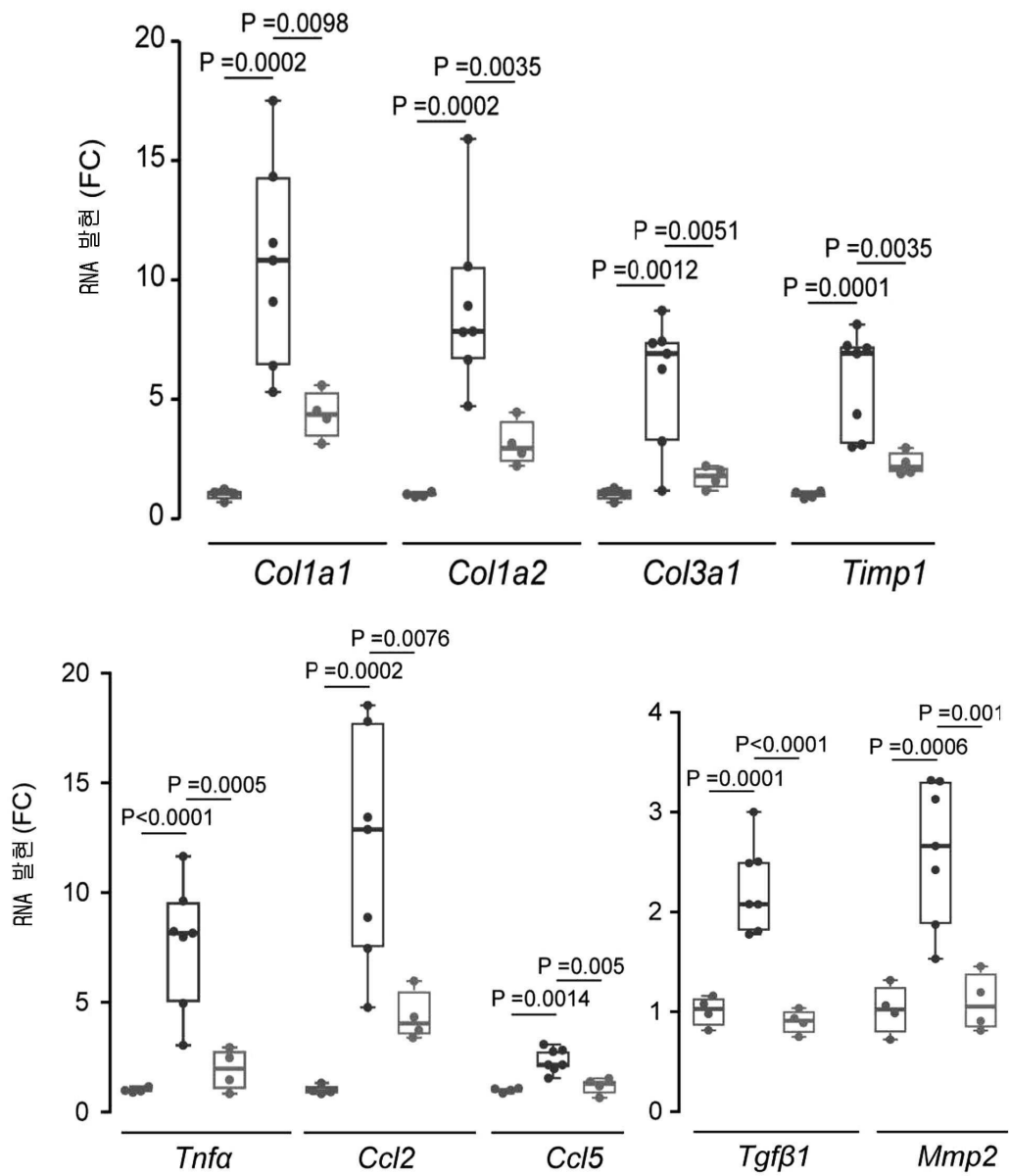
도면40b



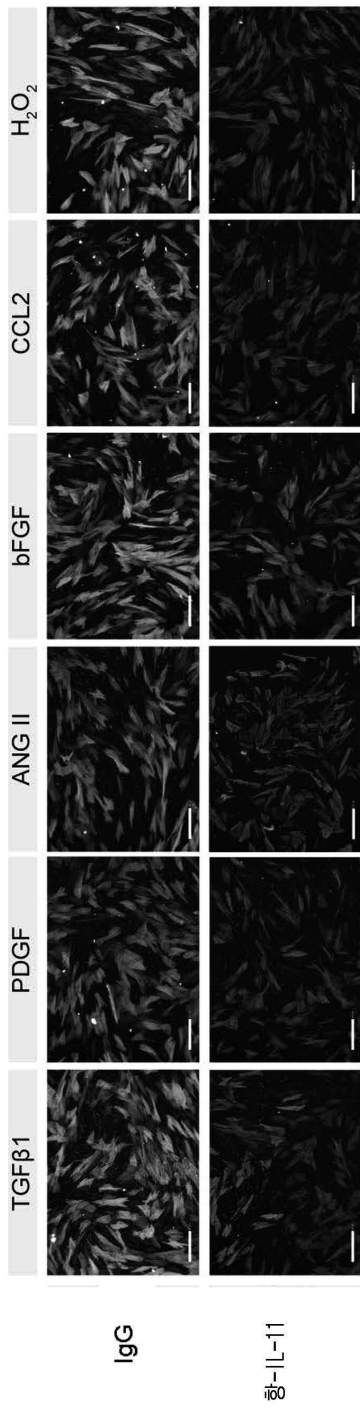
도면40c



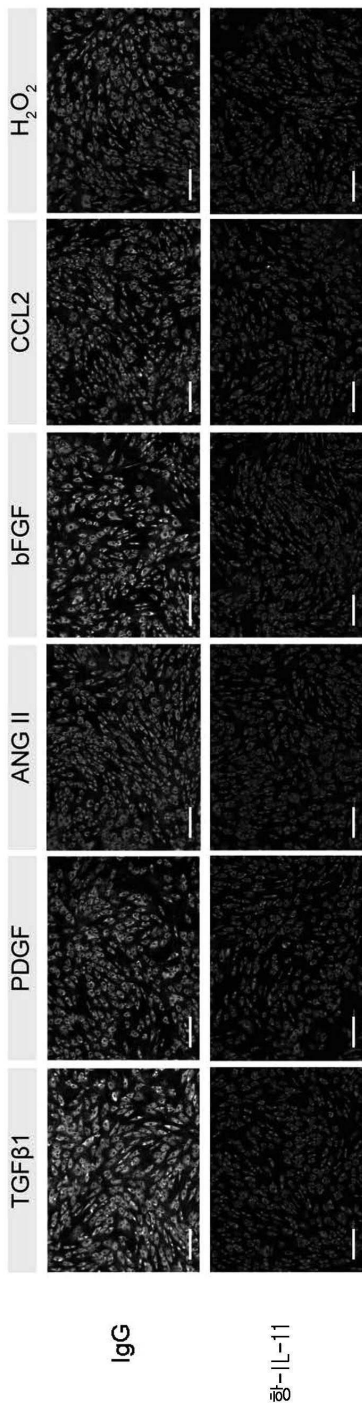
도면40d



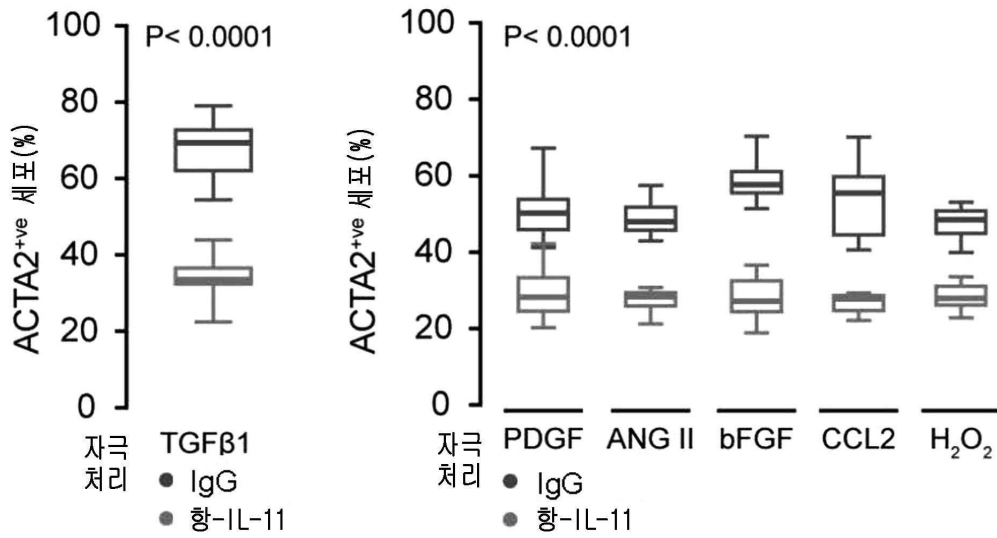
도면41a



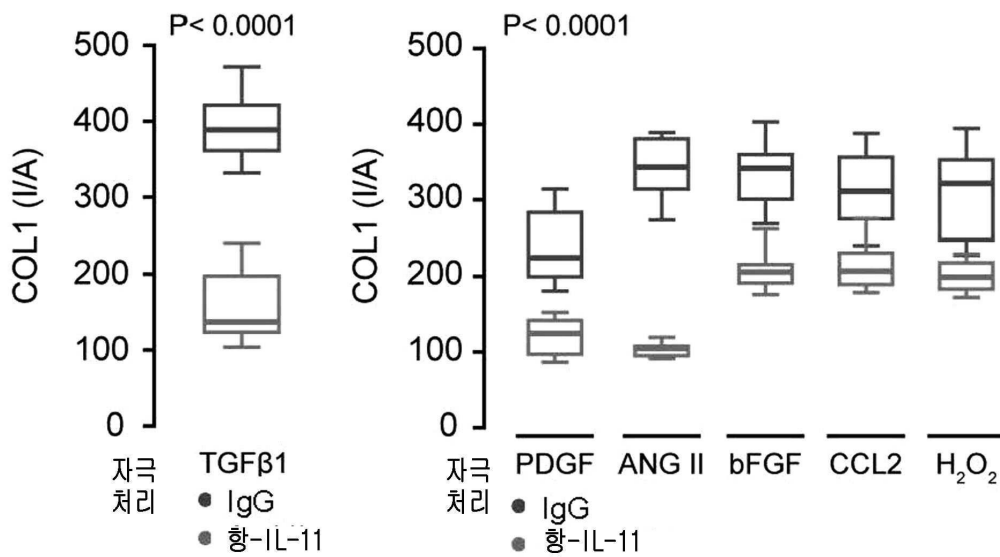
도면41b



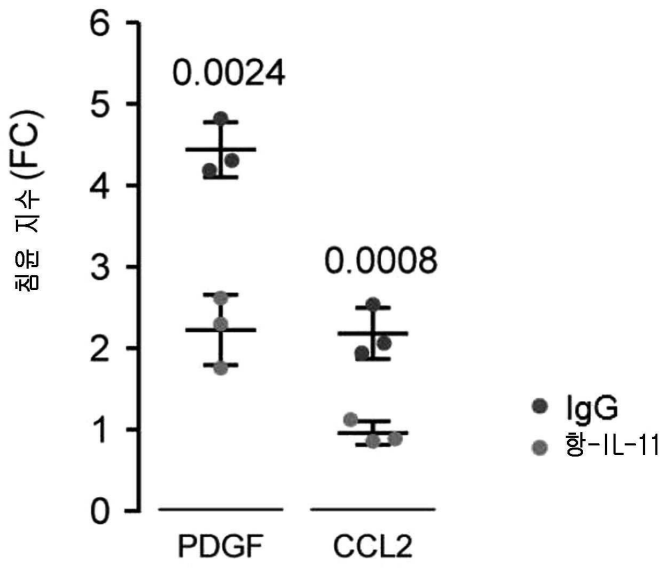
도면41c



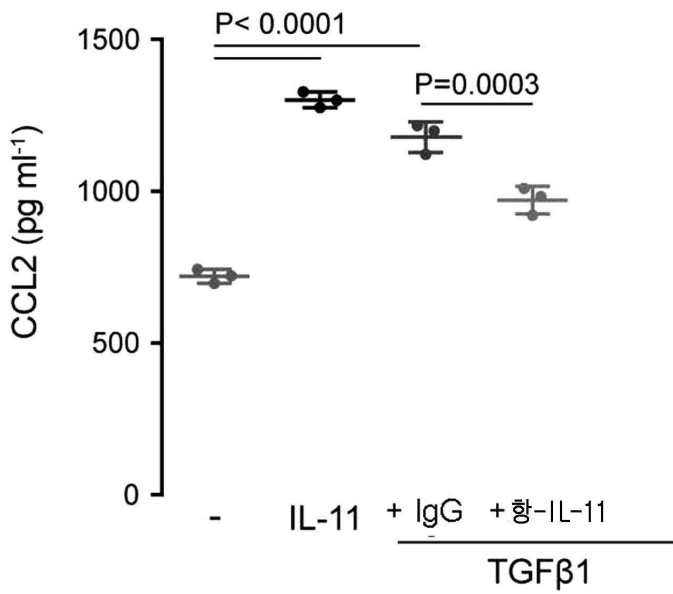
도면41d



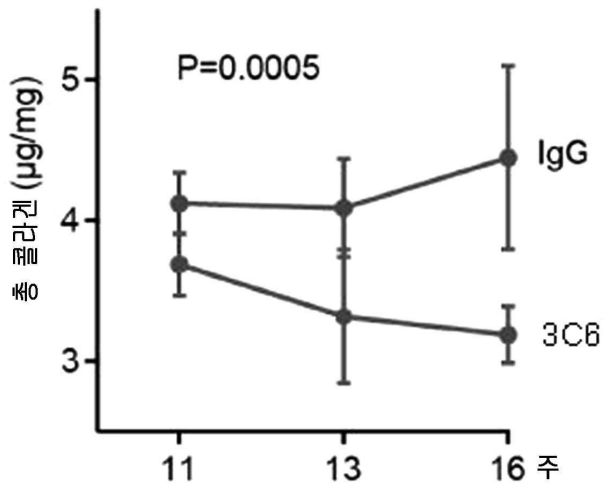
도면42



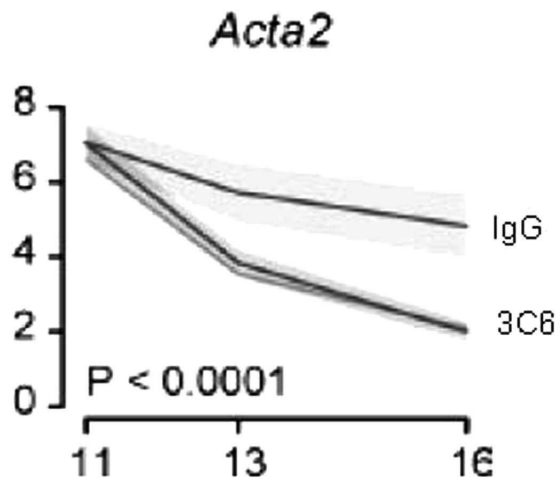
도면43



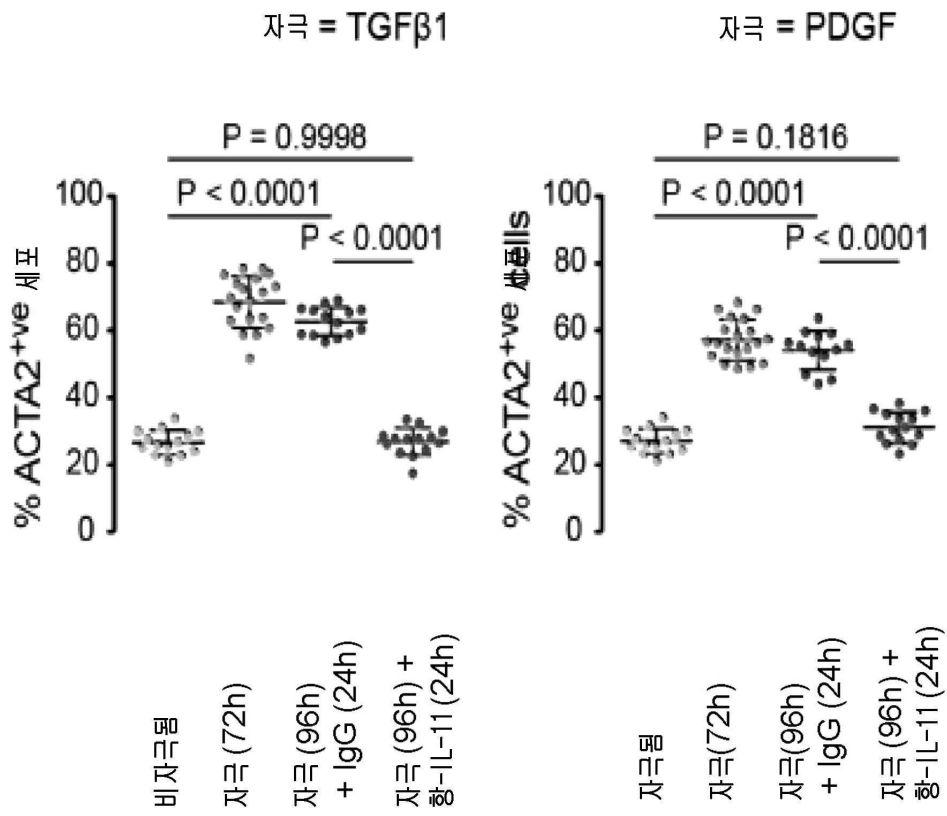
도면44a



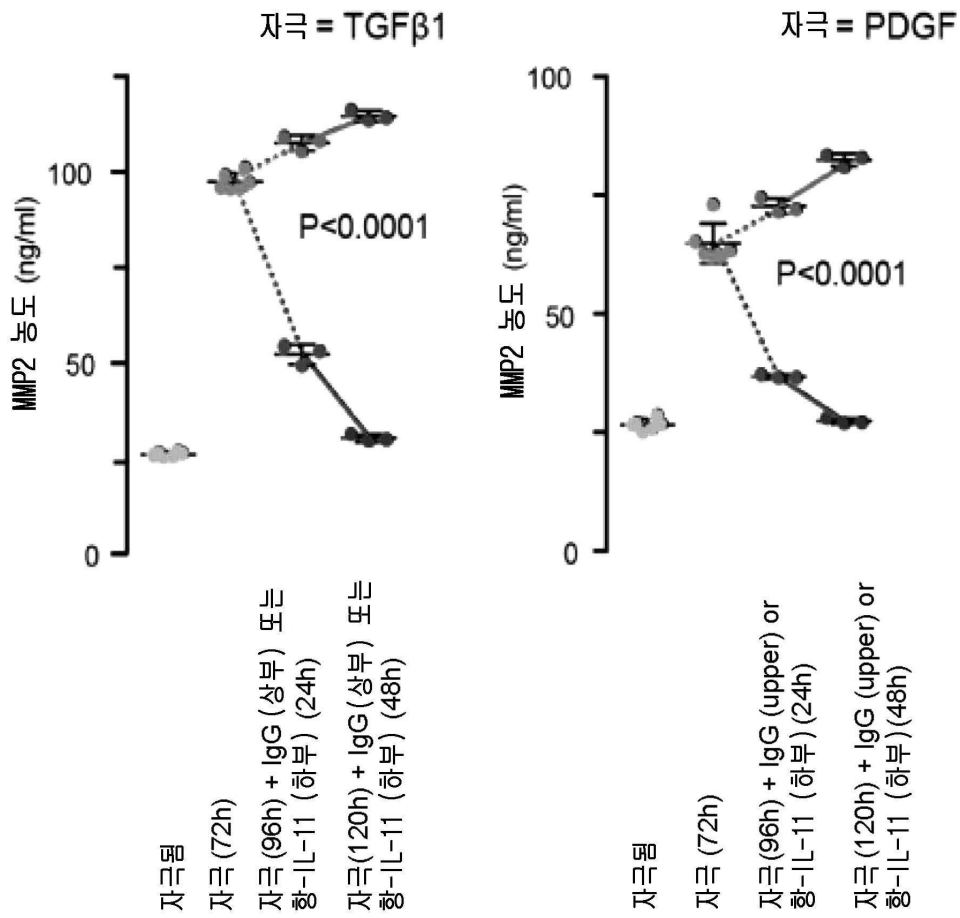
도면44b



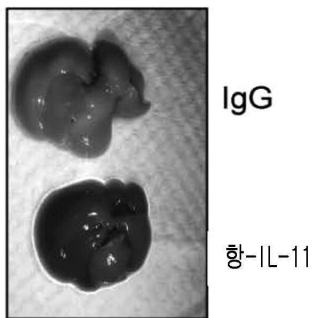
도면44c



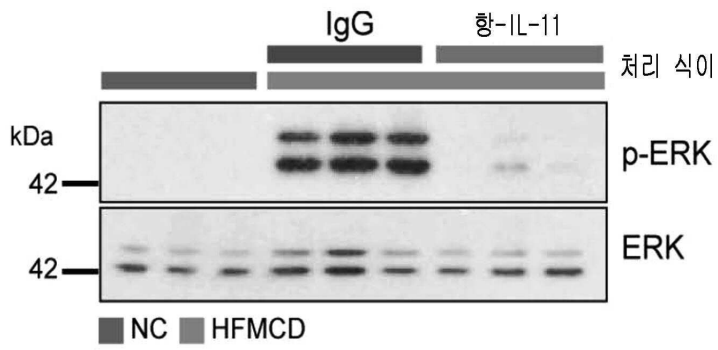
도면44d



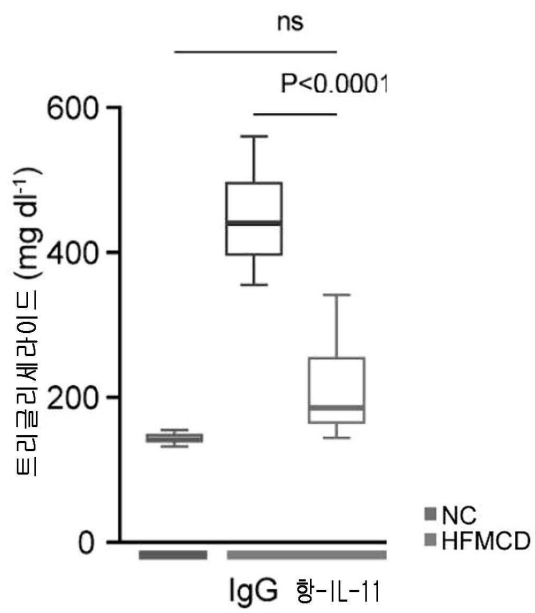
도면45a



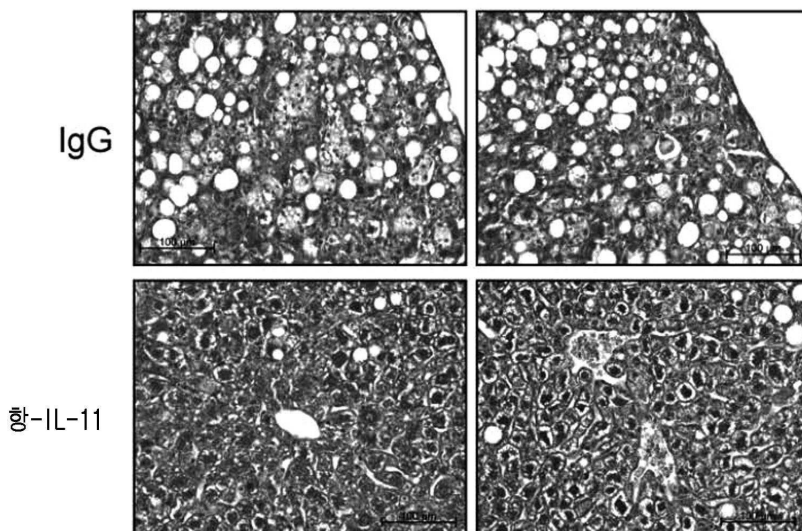
도면45b



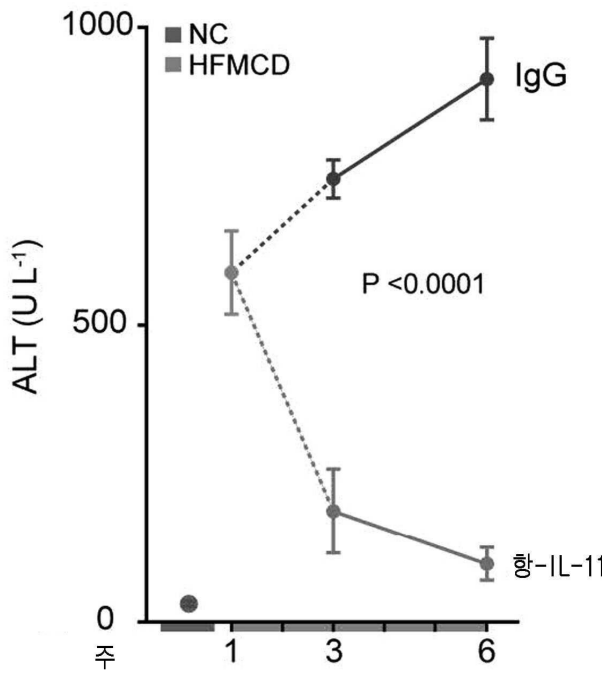
도면45c



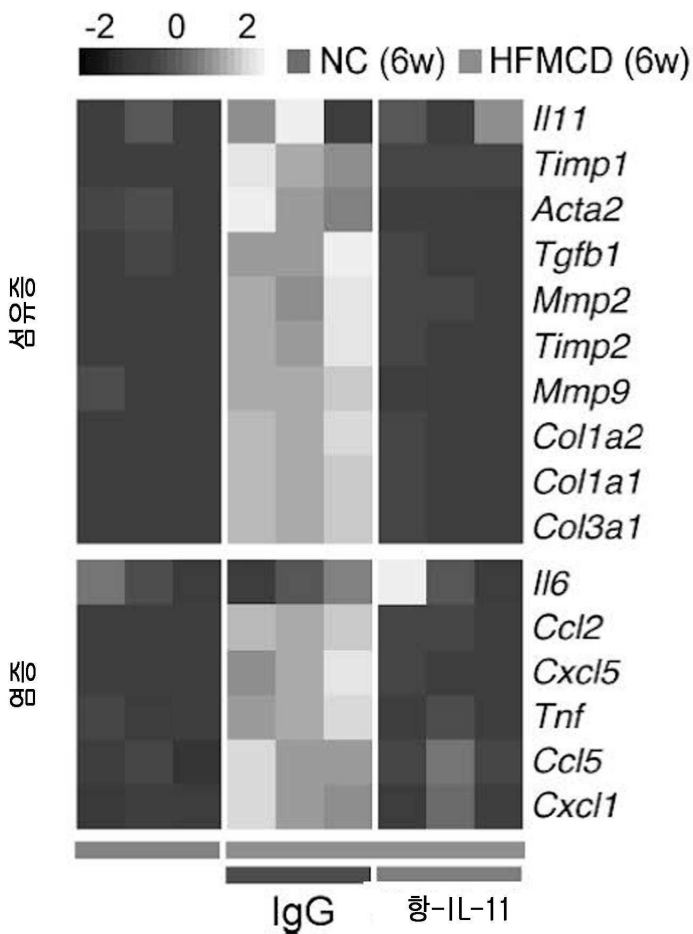
도면45d



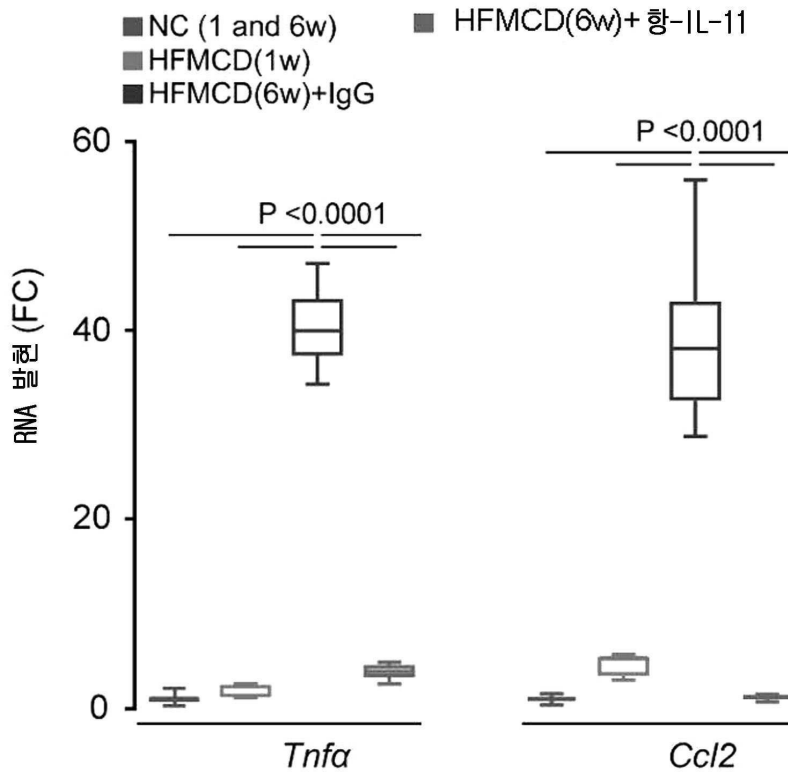
도면45e



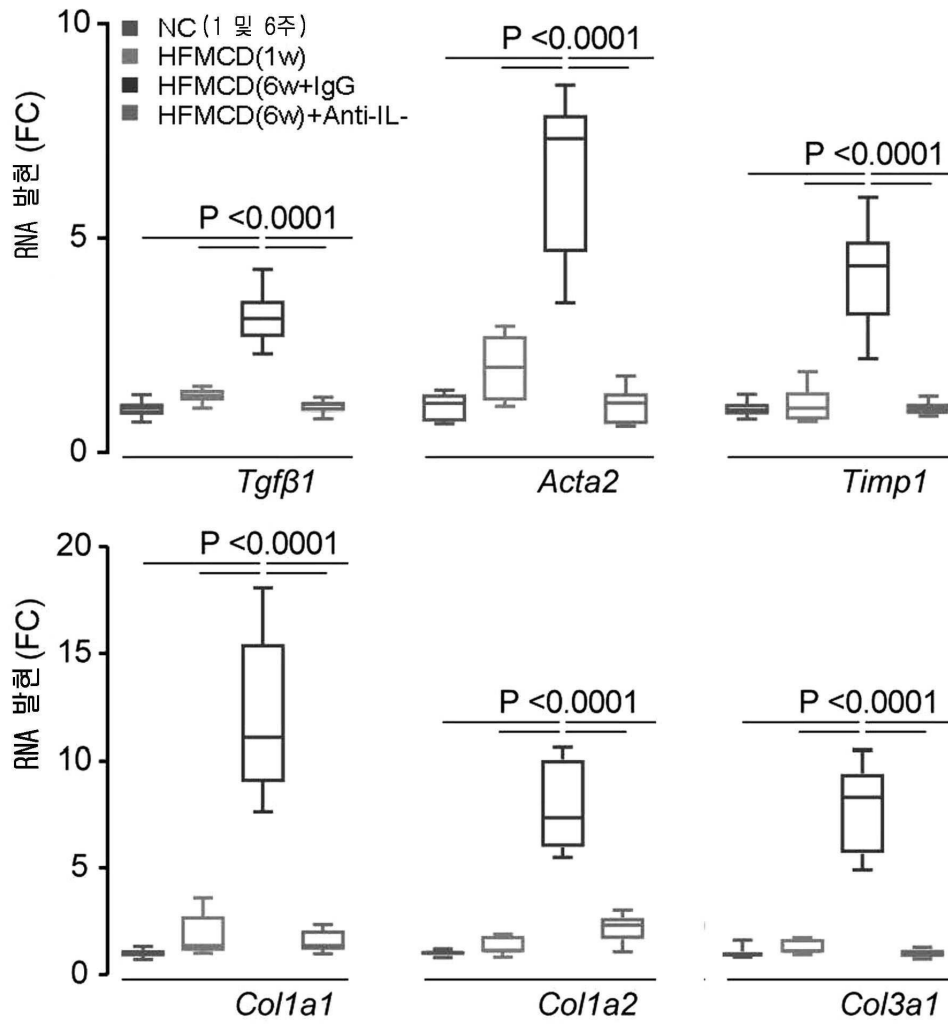
도면45f



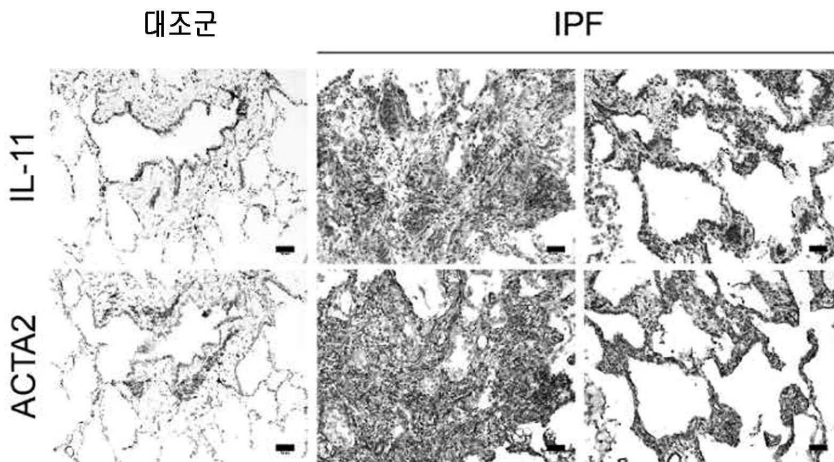
도면45g



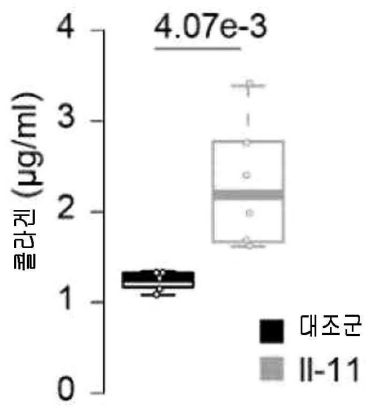
도면45h



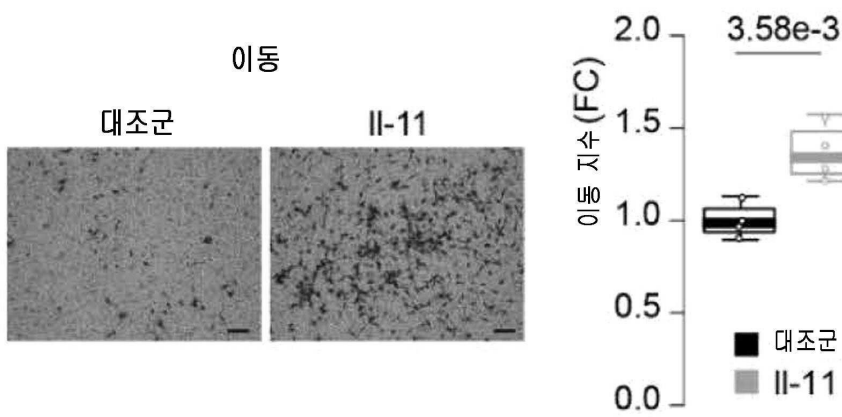
도면46a



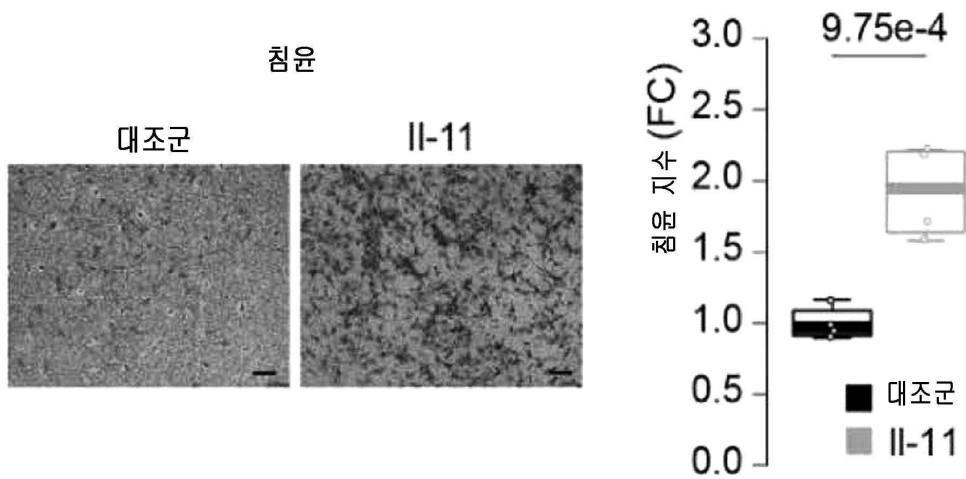
도면46b



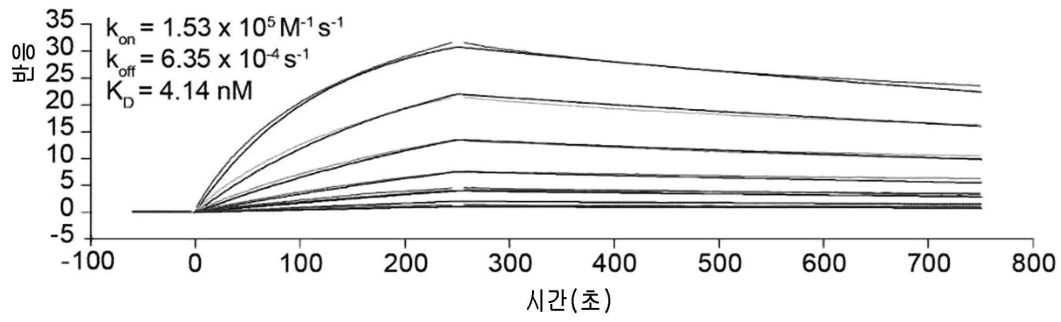
도면46c



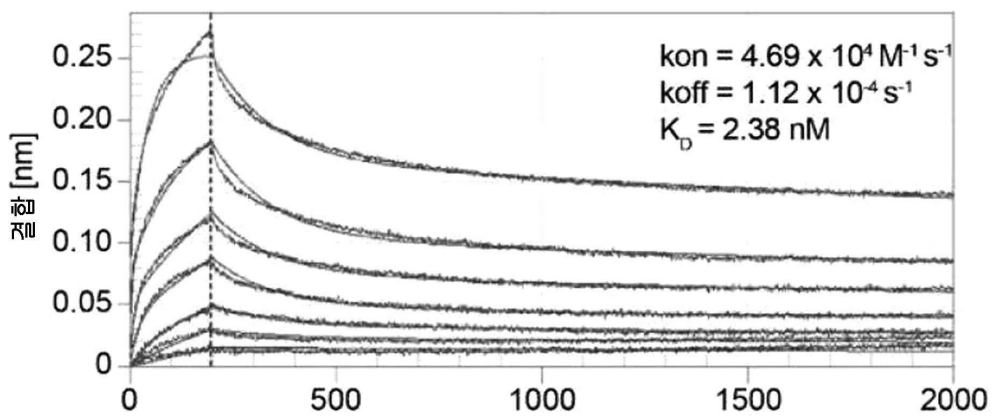
도면46d



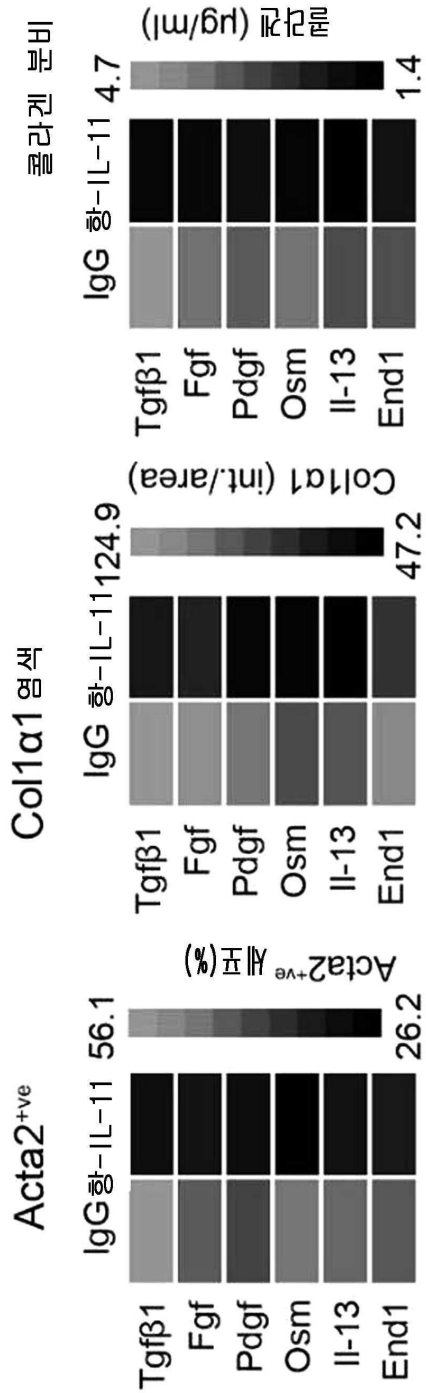
도면47a



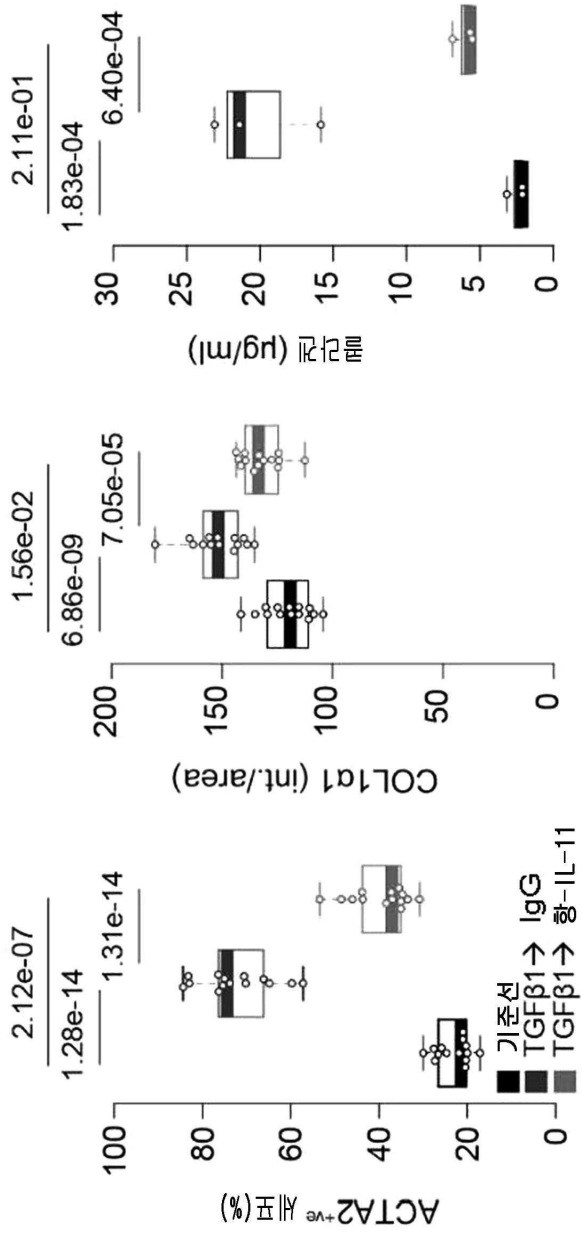
도면47b



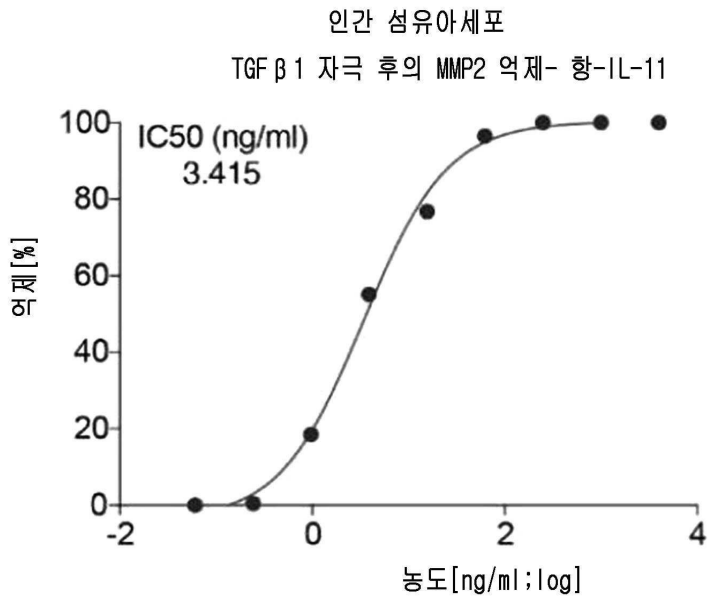
도면48a



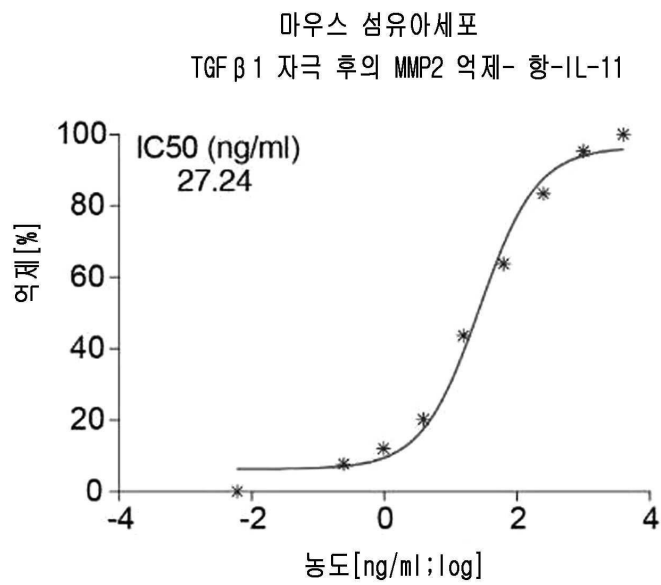
도면48b



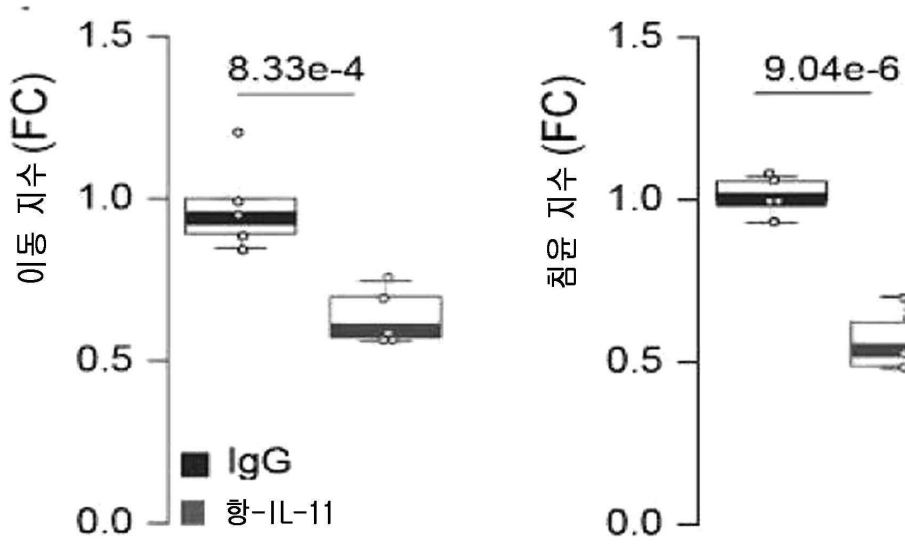
도면48c



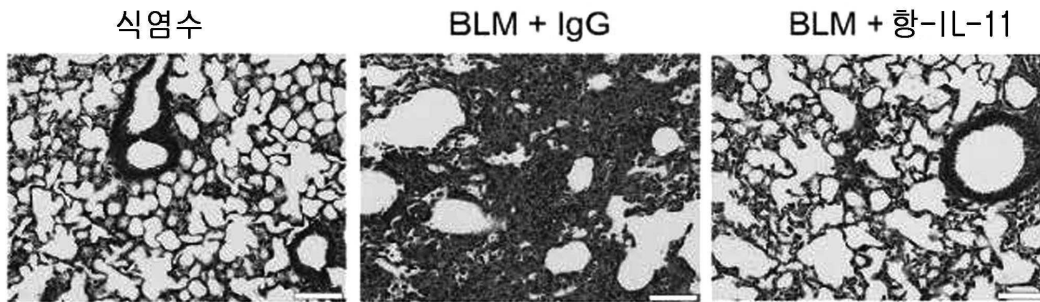
도면48d



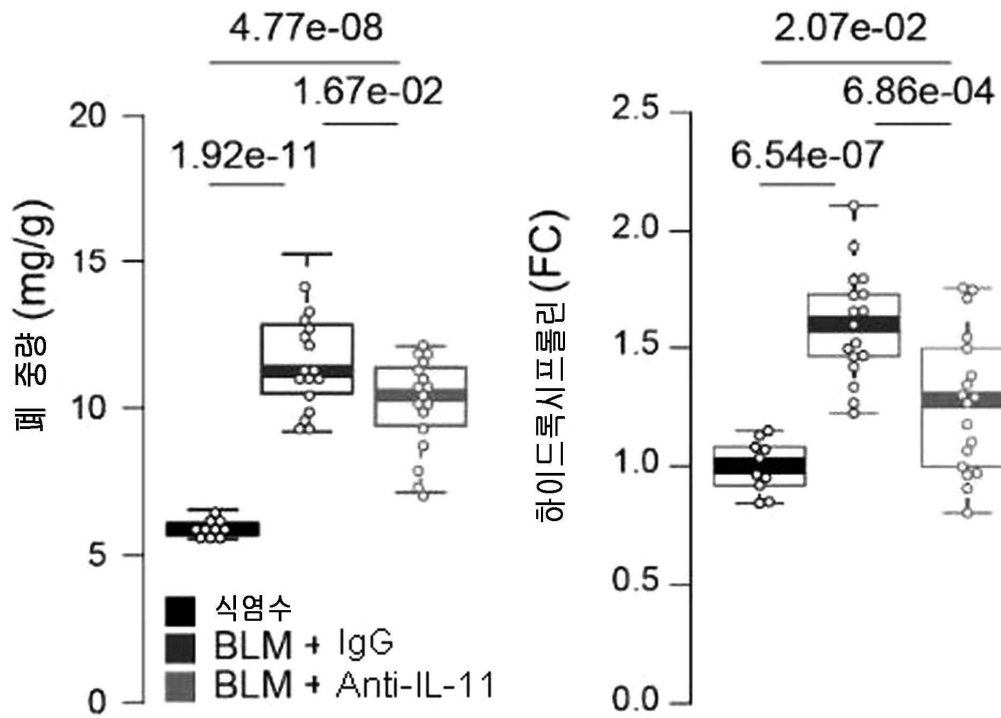
도면48e



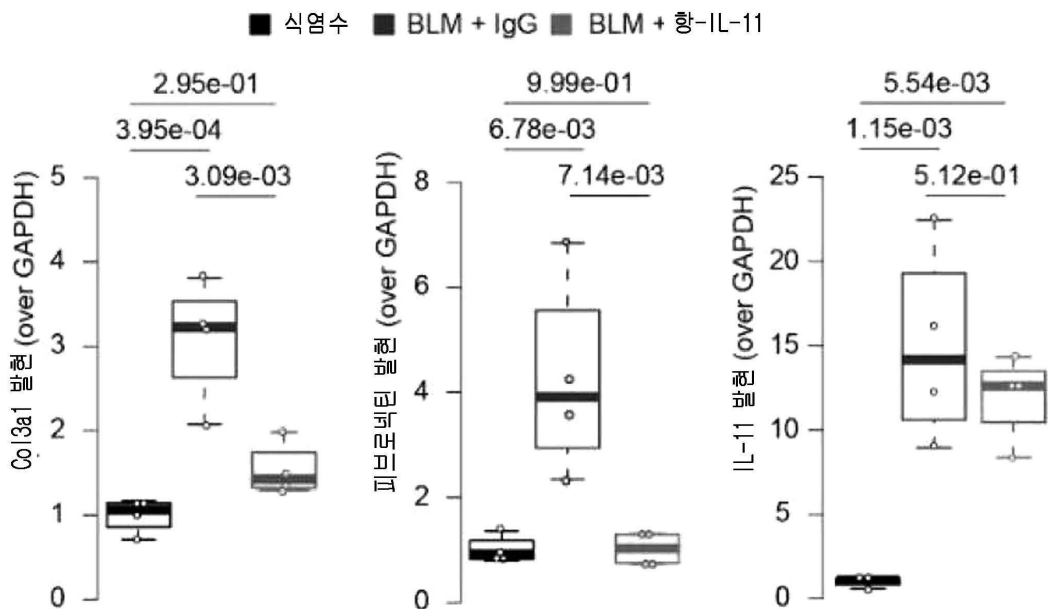
도면49a



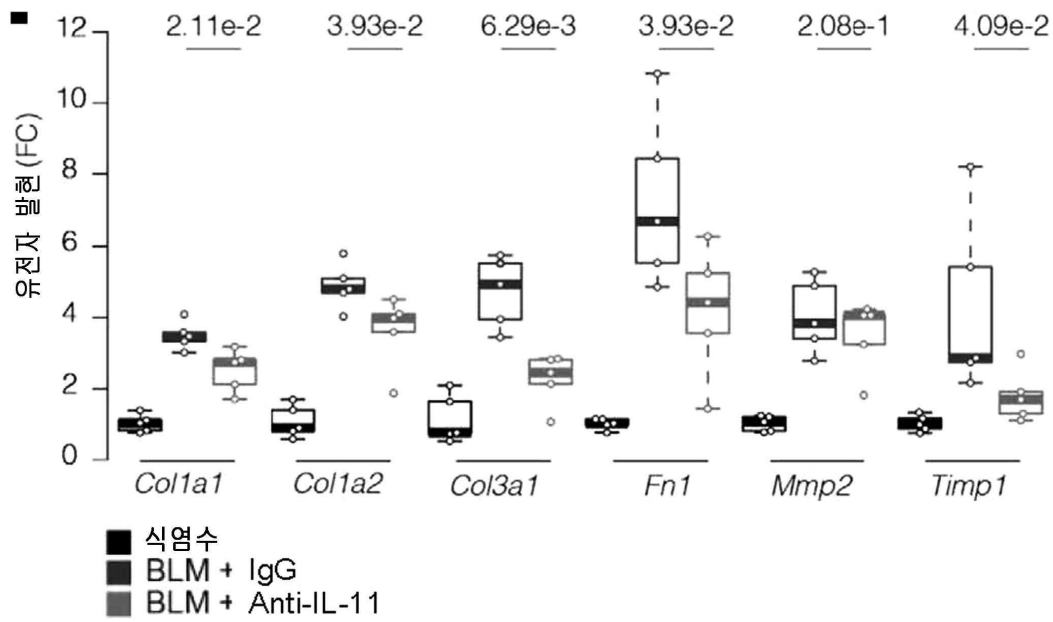
도면49b



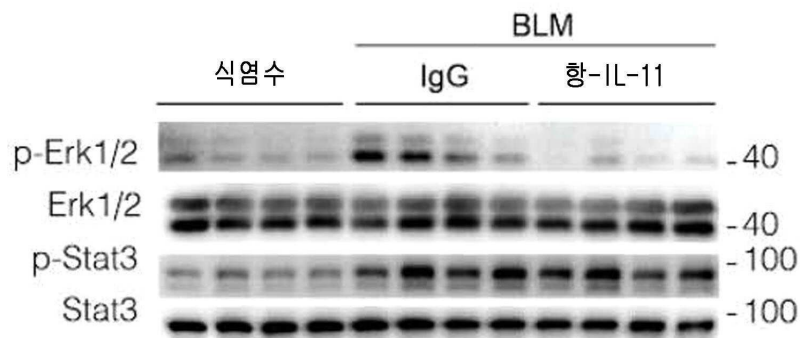
도면49c



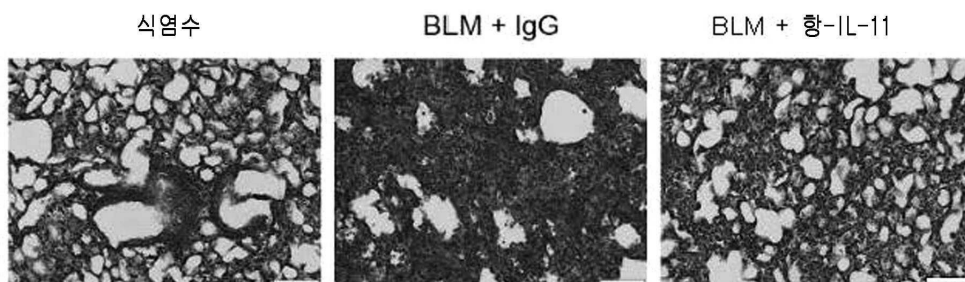
도면49d



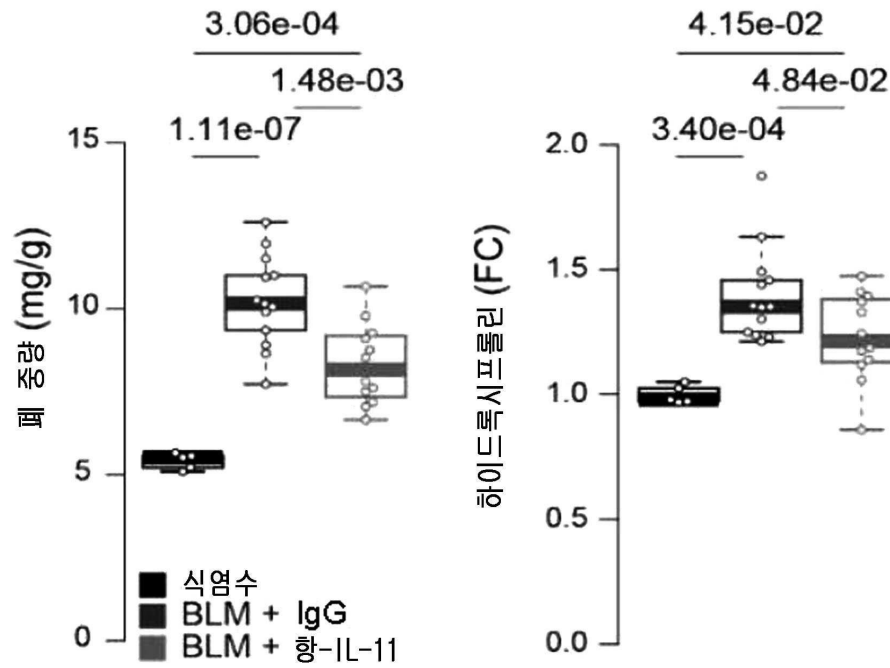
도면49e



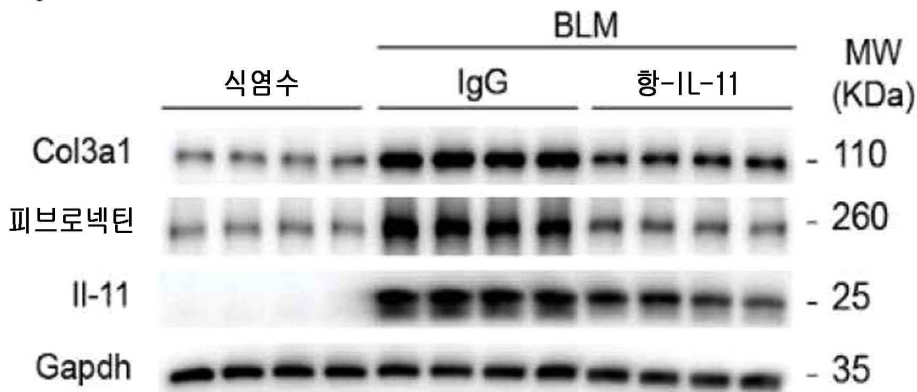
도면50a



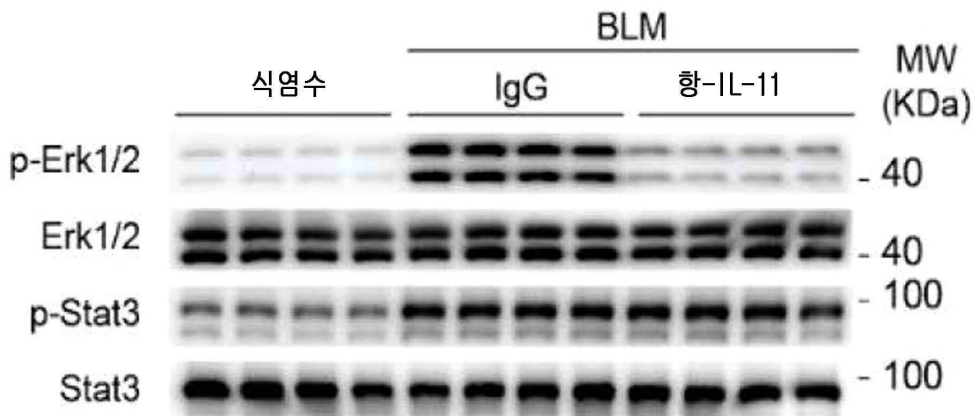
도면50b



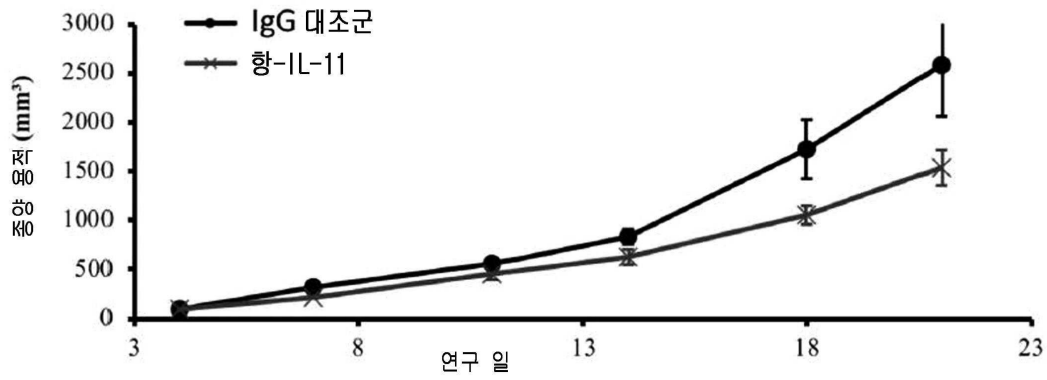
도면50c



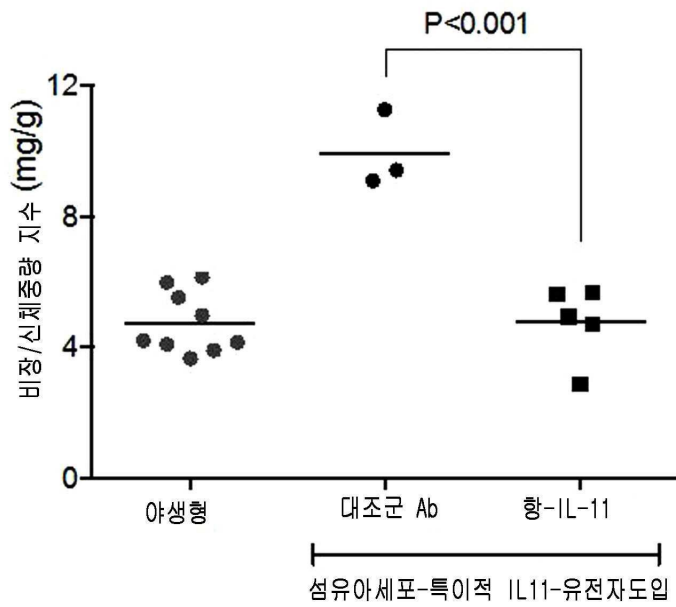
도면50d



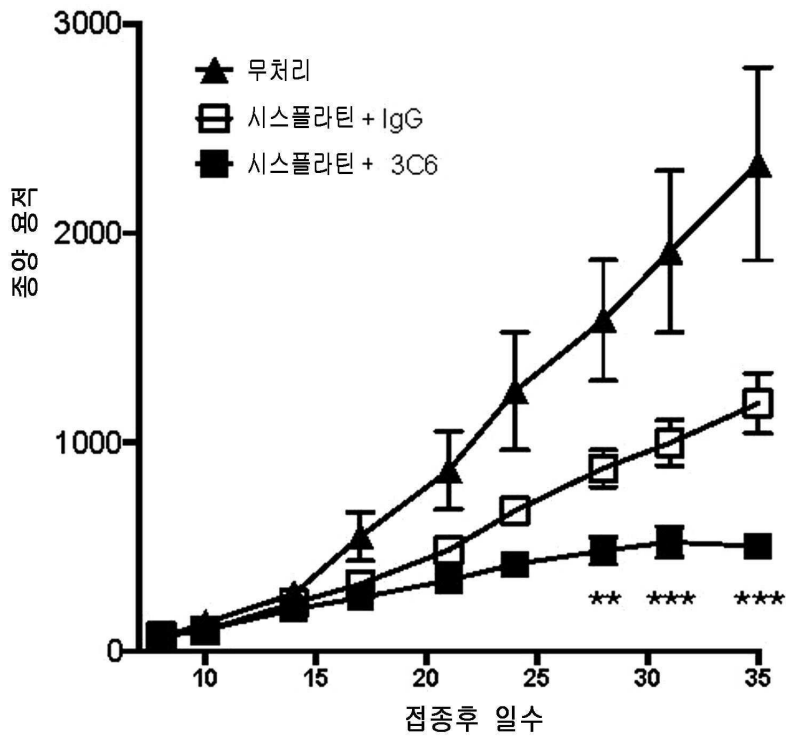
도면51a



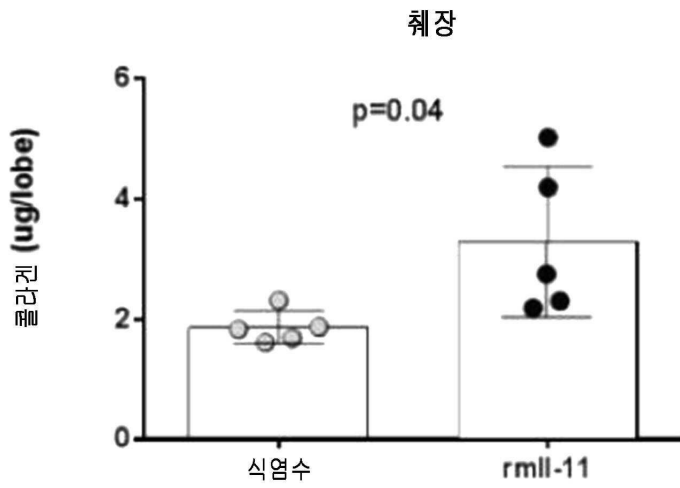
도면51b



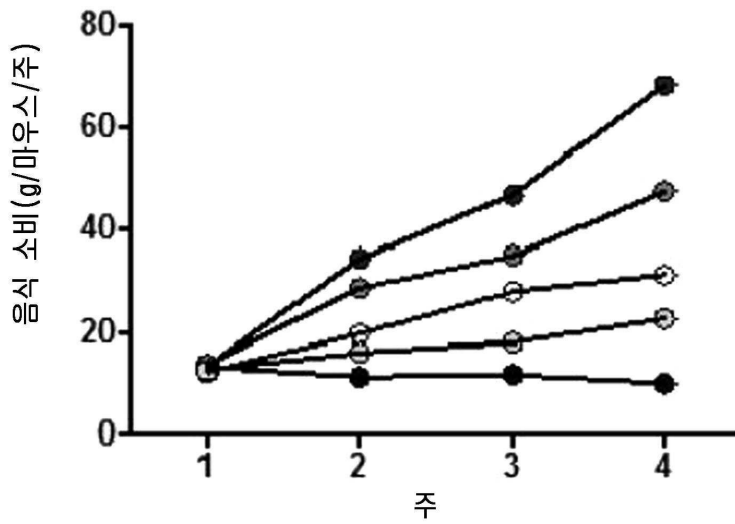
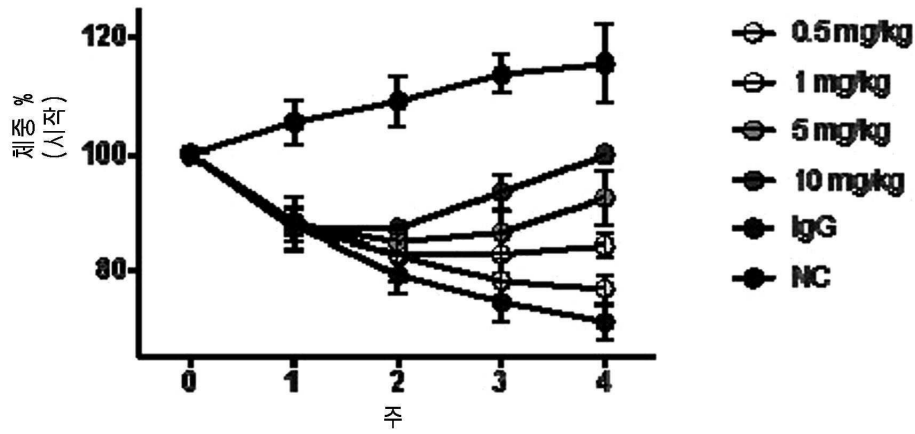
도면51c



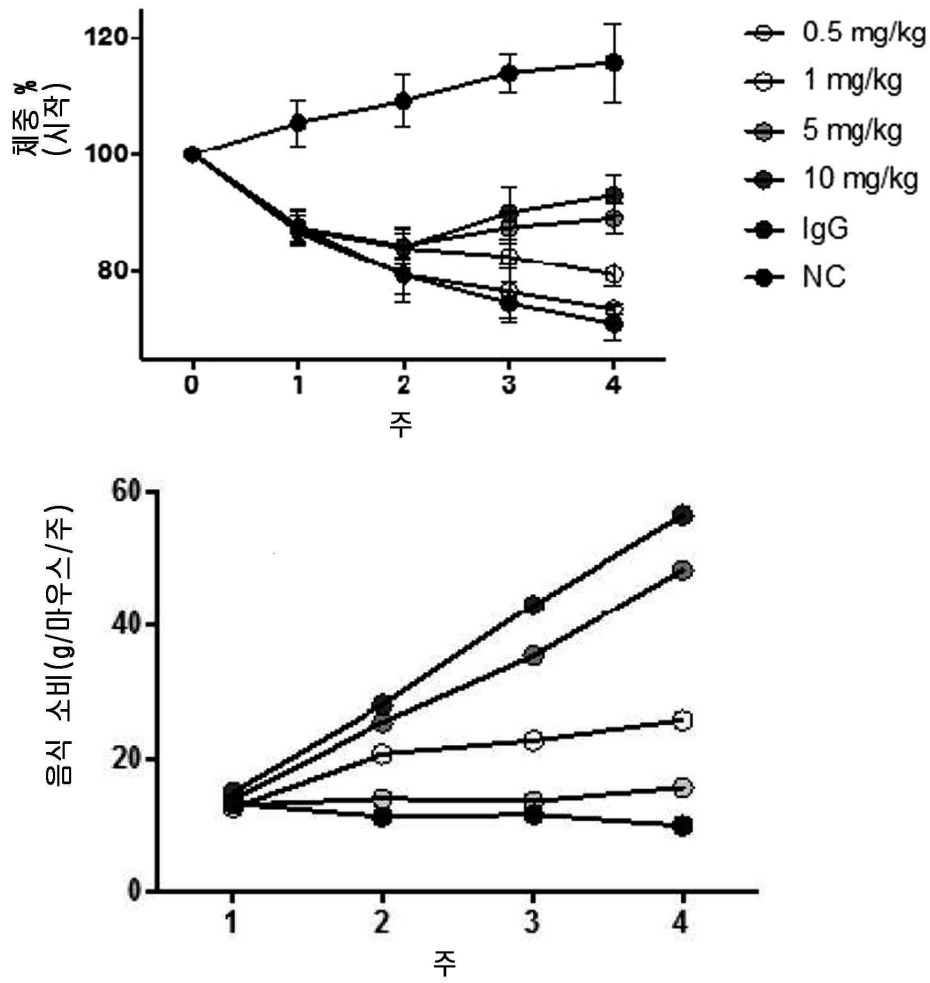
도면52



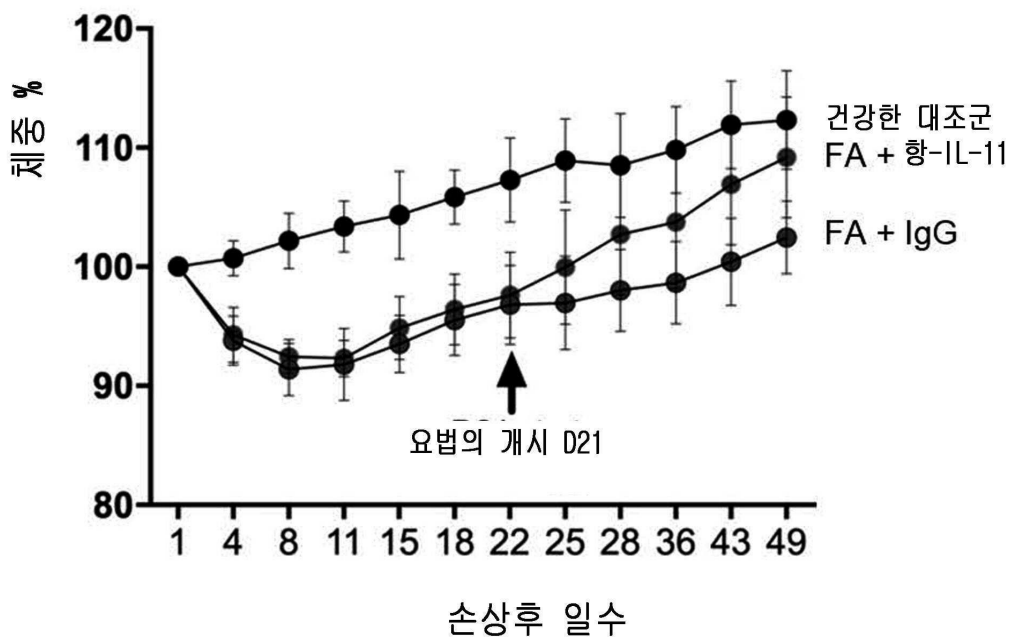
도면53a



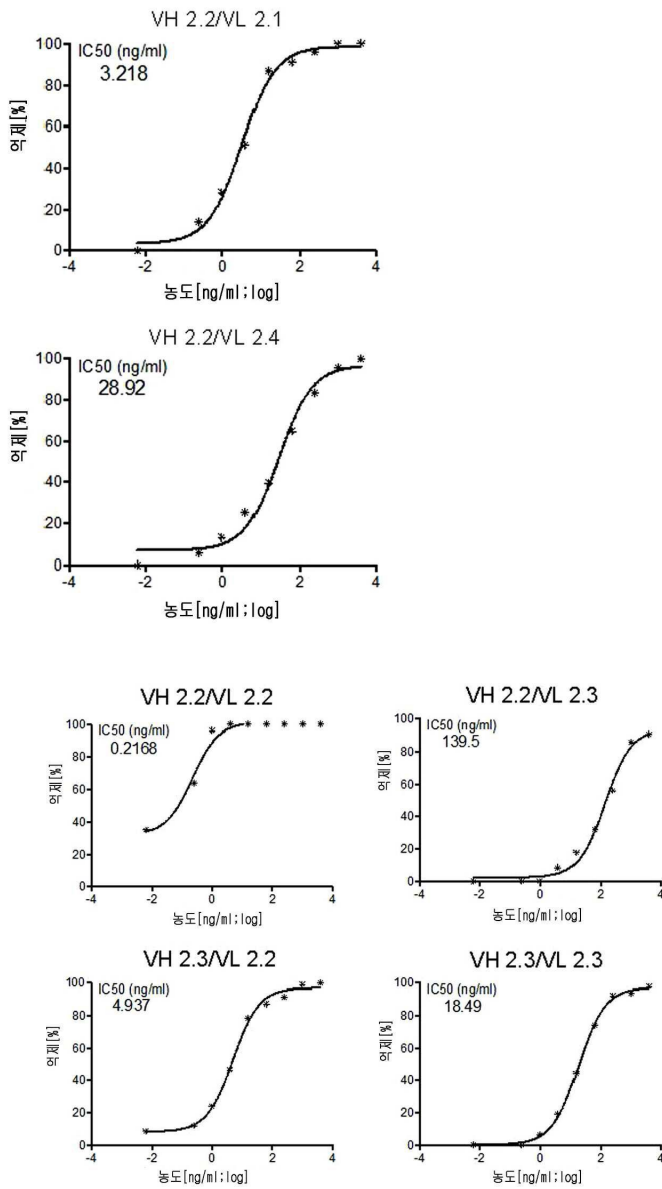
도면53b



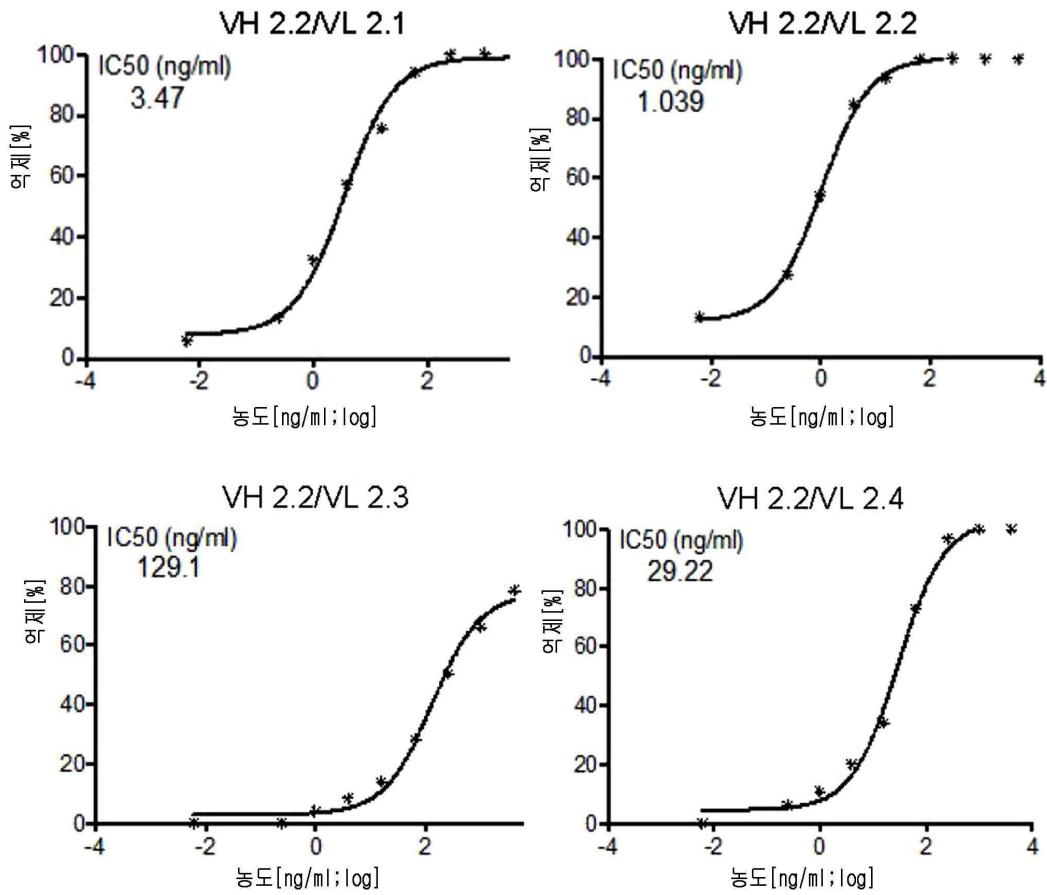
도면53c



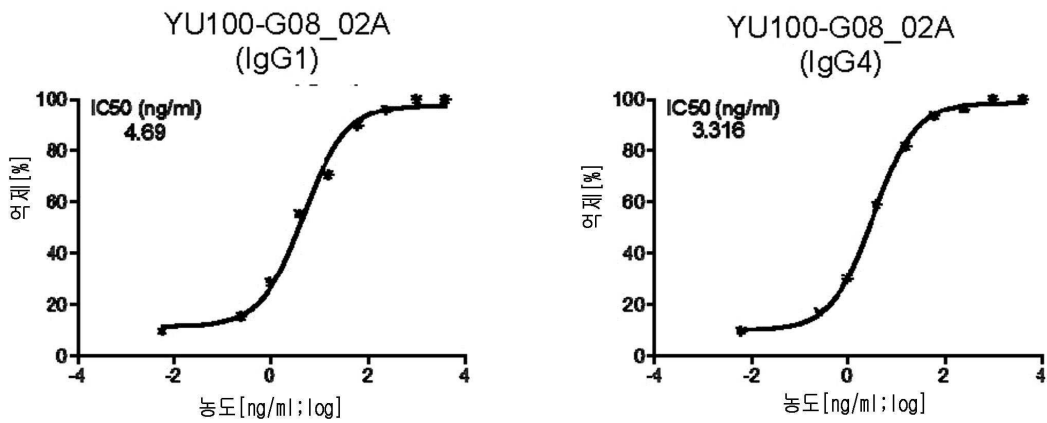
도면54a



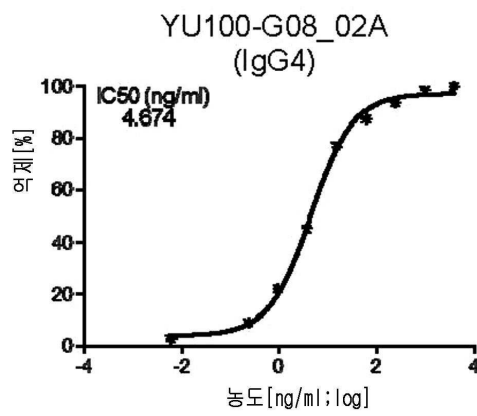
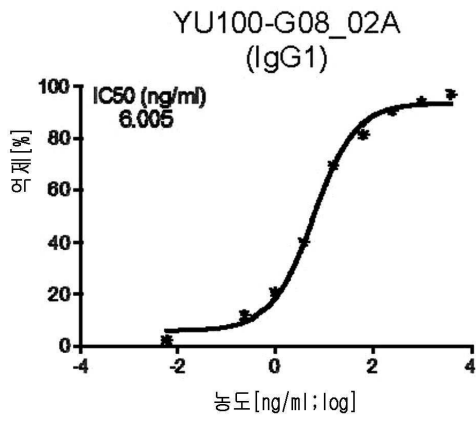
도면54b



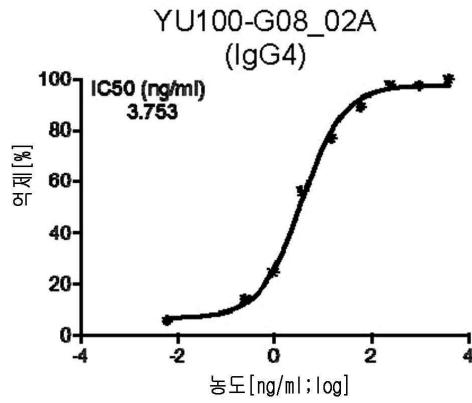
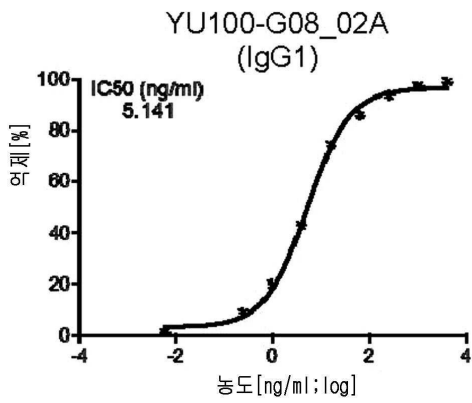
도면55a



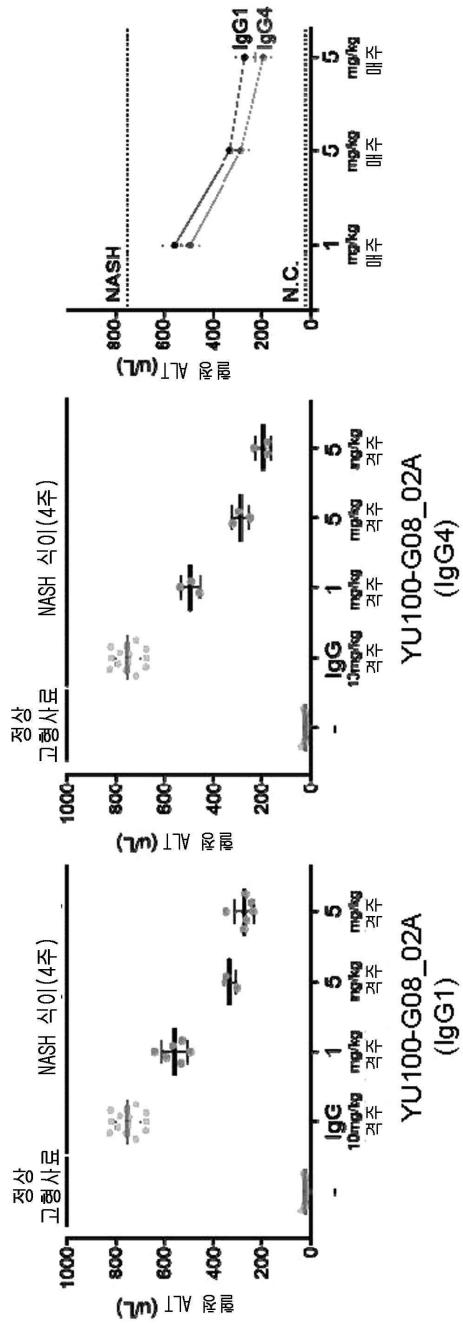
도면55b



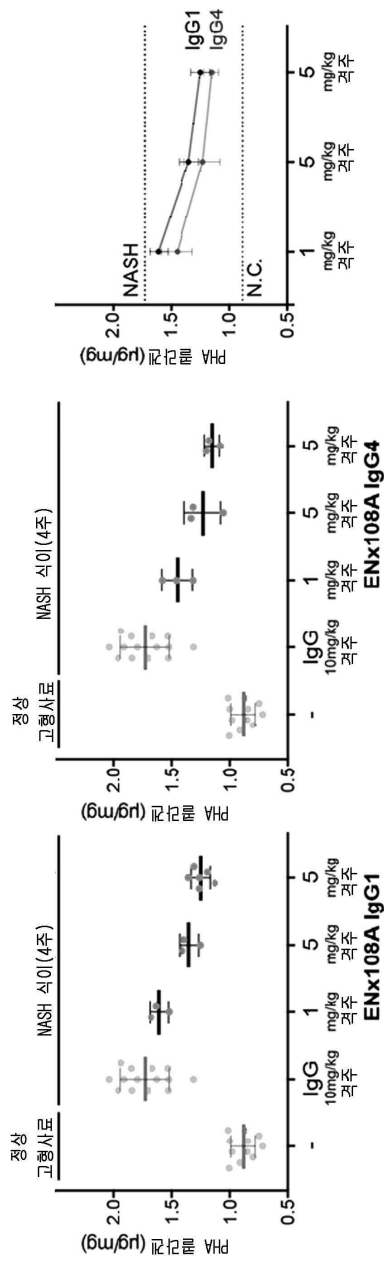
도면55c



도면56a



도면56b



서열목록

- <110> SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE. LTD. (all states)
- NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (all states)
- ENLEOFEN BIO PTE. LTD. (all states)
- Clegg, Richard (LS only)
- <120> IL-11 Antibodies
- <130> 007487317
- <150> GB 1809699.0
- <151> 2018-06-13
- <160> 240

<170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 199
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens IL-11 (UniProt: P20809)
 <400> 1
 Met Asn Cys Val Cys Arg Leu Val Leu Val Val Leu Ser Leu Trp Pro
 1 5 10 15

 Asp Thr Ala Val Ala Pro Gly Pro Pro Pro Gly Pro Pro Arg Val Ser
 20 25 30
 Pro Asp Pro Arg Ala Glu Leu Asp Ser Thr Val Leu Leu Thr Arg Ser
 35 40 45
 Leu Leu Ala Asp Thr Arg Gln Leu Ala Ala Gln Leu Arg Asp Lys Phe
 50 55 60
 Pro Ala Asp Gly Asp His Asn Leu Asp Ser Leu Pro Thr Leu Ala Met
 65 70 75 80
 Ser Ala Gly Ala Leu Gly Ala Leu Gln Leu Pro Gly Val Leu Thr Arg

 85 90 95
 Leu Arg Ala Asp Leu Leu Ser Tyr Leu Arg His Val Gln Trp Leu Arg
 100 105 110
 Arg Ala Gly Gly Ser Ser Leu Lys Thr Leu Glu Pro Glu Leu Gly Thr
 115 120 125
 Leu Gln Ala Arg Leu Asp Arg Leu Leu Arg Arg Leu Gln Leu Leu Met
 130 135 140
 Ser Arg Leu Ala Leu Pro Gln Pro Pro Pro Asp Pro Pro Ala Pro Pro
 145 150 155 160

 Leu Ala Pro Pro Ser Ser Ala Trp Gly Gly Ile Arg Ala Ala His Ala
 165 170 175
 Ile Leu Gly Gly Leu His Leu Thr Leu Asp Trp Ala Val Arg Gly Leu
 180 185 190
 Leu Leu Leu Lys Thr Arg Leu
 195

<210> 2
 <211> 918
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens gp130 (UniProt P40189-1)
 <400> 2
 Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
 1 5 10 15

 Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
 20 25 30
 Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
 35 40 45
 Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
 50 55 60
 Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
 65 70 75 80
 Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
 85 90 95
 Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu
 100 105 110
 Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys
 115 120 125
 Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys
 130 135 140
 Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu
 145 150 155 160

 Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg
 165 170 175
 Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val
 180 185 190
 Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr
 195 200 205
 Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro

210 215 220
 Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu

 225 230 235 240
 Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys
 245 250 255
 Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile
 260 265 270
 Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp
 275 280 285
 Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
 290 295 300

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

 370 375 380
 Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
 385 390 395 400
 Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
 405 410 415
 Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
 420 425 430
 Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
 435 440 445

 Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
 450 455 460

Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
 465 470 475 480

Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
 485 490 495

Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
 500 505 510

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
 515 520 525

Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
 530 535 540

Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
 545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
 565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
 580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
 595 600 605

Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
 610 615 620

Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys
 625 630 635 640

Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro
 645 650 655

Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro
 660 665 670

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
 675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
 690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
 705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser
 725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
 740 745 750

Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg
 755 760 765

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
 770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp
 785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys
 805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu
 820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu
 835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
 850 855 860

Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly
 865 870 875 880

Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
 885 890 895

Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
 900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
 915

<210> 3

<211> 422

<212> PRT

<213> Homo sapiens IL11RA (UniProt Q14626)

<400> 3

Met Ser Ser Ser Cys Ser Gly Leu Ser Arg Val Leu Val Ala Val Ala

1 5 10 15
 Thr Ala Leu Val Ser Ala Ser Ser Pro Cys Pro Gln Ala Trp Gly Pro
 20 25 30
 Pro Gly Val Gln Tyr Gly Gln Pro Gly Arg Ser Val Lys Leu Cys Cys
 35 40 45
 Pro Gly Val Thr Ala Gly Asp Pro Val Ser Trp Phe Arg Asp Gly Glu
 50 55 60
 Pro Lys Leu Leu Gln Gly Pro Asp Ser Gly Leu Gly His Glu Leu Val
 65 70 75 80
 Leu Ala Gln Ala Asp Ser Thr Asp Glu Gly Thr Tyr Ile Cys Gln Thr
 85 90 95
 Leu Asp Gly Ala Leu Gly Gly Thr Val Thr Leu Gln Leu Gly Tyr Pro
 100 105 110
 Pro Ala Arg Pro Val Val Ser Cys Gln Ala Ala Asp Tyr Glu Asn Phe
 115 120 125
 Ser Cys Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ile Ser Gly Leu Pro Thr Arg Tyr
 130 135 140
 Leu Thr Ser Tyr Arg Lys Lys Thr Val Leu Gly Ala Asp Ser Gln Arg
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Thr Tyr Pro Ala Ser Trp Pro Cys Gln Pro His Phe Leu Leu Lys Phe
 245 250 255

Arg Leu Gln Tyr Arg Pro Ala Gln His Pro Ala Trp Ser Thr Val Glu
 260 265 270

Pro Ala Gly Leu Glu Glu Val Ile Thr Asp Ala Val Ala Gly Leu Pro
 275 280 285

His Ala Val Arg Val Ser Ala Arg Asp Phe Leu Asp Ala Gly Thr Trp
 290 295 300

Ser Thr Trp Ser Pro Glu Ala Trp Gly Thr Pro Ser Thr Gly Thr Ile
 305 310 315 320

Pro Lys Glu Ile Pro Ala Trp Gly Gln Leu His Thr Gln Pro Glu Val
 325 330 335

Glu Pro Gln Val Asp Ser Pro Ala Pro Pro Arg Pro Ser Leu Gln Pro
 340 345 350

His Pro Arg Leu Leu Asp His Arg Asp Ser Val Glu Gln Val Ala Val
 355 360 365

Leu Ala Ser Leu Gly Ile Leu Ser Phe Leu Gly Leu Val Ala Gly Ala
 370 375 380

Leu Ala Leu Gly Leu Trp Leu Arg Leu Arg Arg Gly Gly Lys Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Pro Lys Pro Gly Phe Leu Ala Ser Val Ile Pro Val Asp Arg Arg
 405 410 415

Pro Gly Ala Pro Asn Leu
 420

<210> 4
 <211> 516
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL-11:IL-11Ralpha fusion protein
 <400> 4

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Pro Gln Ala Trp Gly Pro Pro Gly Val Gln Tyr Gly Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Val Lys Leu Cys Cys Pro Gly Val Thr Ala Gly Asp
 35 40 45
 Pro Val Ser Trp Phe Arg Asp Gly Glu Pro Lys Leu Leu Gln Gly Pro
 50 55 60
 Asp Ser Gly Leu Gly His Glu Leu Val Leu Ala Gln Ala Asp Ser Thr
 65 70 75 80

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

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

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

Arg Asp Phe Leu Asp Ala Gly Thr Trp Ser Thr Trp Ser Pro Glu Ala

290 295 300

Trp Gly Thr Pro Ser Thr Gly Gly Pro Ala Gly Gln Ser Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Val Pro Gly Pro Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ala Gln Leu Arg Asp Lys Phe Pro Ala Asp Gly Asp His Asn Leu Asp

370 375 380

Ser Leu Pro Thr Leu Ala Met Ser Ala Gly Ala Leu Gly Ala Leu Gln

385 390 395 400

Leu Pro Gly Val Leu Thr Arg Leu Arg Ala Asp Leu Leu Ser Tyr Leu

405 410 415

Arg His Val Gln Trp Leu Arg Arg Ala Gly Gly Ser Ser Leu Lys Thr

420 425 430

Leu Glu Pro Glu Leu Gly Thr Leu Gln Ala Arg Leu Asp Arg Leu Leu

435 440 445

Arg Arg Leu Gln Leu Leu Met Ser Arg Leu Ala Leu Pro Gln Pro Pro

450 455 460

Pro Asp Pro Pro Ala Pro Pro Leu Ala Pro Pro Ser Ser Ala Trp Gly

465 470 475 480

Gly Ile Arg Ala Ala His Ala Ile Leu Gly Gly Leu His Leu Thr Leu

485 490 495

Asp Trp Ala Val Arg Gly Leu Leu Leu Leu Lys Thr Arg Leu His His

500 505 510

His His His His

515

<210> 5

<211> 1575

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide sequence encoding IL-11:IL-11Ralpha fusion protein

<400> 5

```

gaattcccgc cgccaccatg ggctggctct gcatcatcct gtttctggtg gccacagcca      60
ccggcgtgca ctctccacag gcttggggac ctccaggcgt gcagtatggc cagcctggca      120
gatccgtgaa gctgtgctgt cctggcgtga cagctggcga ccctgtgtcc tggttcagag      180
atggcgagcc caagctgctg cagggccagc attctggact gggccacgaa ctggtgctgg      240

cccaggccga ttctaccgac gagggcacct acatctgcca gaccctggat ggcgccctgg      300
gcggaacagt gacactgcag ctgggctacc ctcccgccag acctgtggtg tcttgtcagg      360
ccgccgacta cgagaacttc agctgcacat ggtccccagc ccagatcagc ggcctgcccc      420
ccagatacct gaccagctac cggaagaaaa ccgtgctggg cgccgacagc cagagaagaa      480
gcccttctac aggccctggc ccctgccctc aggatcctct gggagctgcc agatgtgtgg      540
tgcacggcgc cgagttctgg tcccagtacc ggatcaacgt gaccgaagtg aaccctctgg      600
gcgcctccac aagactgctg gatgtgtccc tgcagagcat cctgcggccc gatcctccac      660

agggcctgag agtggaaaagc gtgcccggct accccagaag gctgagagcc agctggacat      720
accccgcctc ttggccttgc cagccccact tctgtctgaa gtttcggctg cagtaccggc      780
cagcccagca cctgcttggc agcacagtgg aacctgccgg cctggaagaa gtgatcacag      840
acgccgtggc cggactgctc catgctgtgc ggggtgtccgc cagagacttt ctggatgccg      900
gcacctggtc tacctggtcc ccagaagcct ggggcacacc ttctactggc ggacctgctg      960
gacagtctgg cggaggcgga ggaagtggcg gaggatcagg gggaggatct gtgcctggac      1020
ctcctccagg accccctaga gtgtccccag atcctagggc cgagctggac tctaccgtgc      1080

tgctgaccag atccctgctg gccgacacaa ggcagctggc tgcccagctg agagacaagt      1140
tccccgccga cggcgaccac aacctggata gctgcctac cctggccatg tetgtggeg      1200
cactgggggc tctgcagctg cctggggtgc tgactagact gagagccgac ctgctgagct      1260
acctgcggca tgtcagctgg ctgagaaggg ctggcggcag cagcctgaaa accctggaac      1320
ctgagctggg cacactgcag gccagactgg acagactgct ggcgagactg cagctgctga      1380
tgagcagact ggctctgccc cagcctctc ctgacctcc tgctcctcca ctggctcctc      1440
caagctctgc ttggggcgga attagagccg cccacgccat tctgggaggc ctgcacctga      1500

cactggattg ggcagtgccg ggcctgctgc tgctgaaaac cagactgcac caccaccatc      1560

```

1575

accactgata agctt

<210> 6

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 VH

<400> 6

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 7

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 VL

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 8
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-G08 VH
 <400> 8

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08 VL

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 10

<211>

> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11 VH

<400> 10

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 11
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-F11 VL
 <400> 11
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Ala Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95
 Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 12
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223>

> 01A VL

<400> 12

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

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

<210> 13
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 01G VL

<400> 13

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 01I VL

<400> 14

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 01L VL

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 16

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 01Q VL

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> 01S VL

<400> 17

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 01T VL

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

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

<210> 19

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 01V VL

<400> 19

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr

20 25 30

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 20
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 02A VL

<400> 20
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Arg
 85 90 95
 Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 21
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 02G VL

<400> 21
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 02I VL

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Tyr Ala Gly Arg

85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 23

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 02L VL

<400> 23

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

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

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

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 02Q VL

<400> 24

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Arg
 85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 25

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 02S VL

<400> 25

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

35 40 45

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

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 02T VL

<400> 26

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Ser Tyr Ala Gly Arg
 85 90 95
 Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 <210> 27
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223
 > 02V VL
 <400> 27
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

<210> 28
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 03A VL
 <400> 28

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

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

<210> 29
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 03G VL
 <400> 29

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

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

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

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 03I VL

<400> 30

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

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

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

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 31

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 03L VL

<400> 31

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

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> 03Q VL

<400> 32

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 33

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 03S VL

<400> 33

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 34

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 03T VL

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 35

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 03V VL

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

100

105

110

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 HC-CDR1

<400> 36

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08, YU100-F11 HC-CDR1

<400> 37

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 YU100-G08 YU100-F11 HC-CDR2

<400> 38

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

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 HC-CDR3

<400> 39

Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08, YU100-F11 HC-CDR3

<400> 40

Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr

1 5

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC-CDR1

<400> 41

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

1 5 10

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-CDR1

<400> 42

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-CDR1

<400> 43

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

1 5 10
 <210> 44
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC-CDR2
 <400> 44
 Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 45

 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-CDR2
 <400> 45
 Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser
 1 5
 <210> 46
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-CDR2
 <400> 46
 Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-H01, YU100-F11 LC-CDR3

 <400> 47
 Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 48
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01A, 03A, LC-CDR3
 <400> 48
 Ala Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 49
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01G, 03G LC-CDR3
 <400> 49
 Gly Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210>
 > 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01I, 03I LC-CDR3
 <400> 50
 Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 51
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01L, 03L LC-CDR3
 <400> 51
 Leu Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 52
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01Q, 03Q LC-CDR3

<400> 52
 Gln Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01S, 03S LC-CDR3

<400> 53
 Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 54
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01T, 03T LC-CDR3

<400> 54
 Thr Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210>
 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 01V, 03V LC-CDR3

<400> 55
 Val Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val
 1 5 10

<210> 56
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-G08 LC-CDR3
 <400> 56
 Cys Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 57
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 02A LC-CDR3
 <400>
 57
 Ala Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 58
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 02G LC-CDR3
 <400> 58
 Gly Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 59
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 02I LC-CDR3
 <400> 59
 Ile Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 02L LC-CDR3
 <400> 60

Leu Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 02Q LC-CDR3
 <400> 61

Gln Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 62
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 02S LC-CDR3
 <400> 62

Ser Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 02T LC-CDR3
 <400> 63

Thr Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
 1 5 10

<210> 64
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 02V LC-CDR3
 <400> 64

Val Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met

1 5 10

<210> 65

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01, YU100-G08 HC-FR1

<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 66

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11 HC-FR1

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 67

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 YU100-G08 YU100-F11 HC-FR2

<400> 67

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

1 5 10

<210> 68

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 HC-FR3

<400> 68

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 69

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08, YU100-F11 HC-FR3

<400> 69

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01 YU100-G08 YU100-F11 HC-FR4

<400> 70

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 71

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC-FR1

<400> 71

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys

 20

<210> 72

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-FR1

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys

 20

<210> 73

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-FR1

<400> 73

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys

 20

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, YU100-F11,

 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-FR2

<400> 74

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

1 5 10 15

<210> 75
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-FR2
 <400> 75
 Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Phe
 1 5 10 15
 <210> 76
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V, YU100-G08,
 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V, YU100-F11, 03A, 03G, 03I,
 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-FR3
 <400> 76
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-H01, 01A, 01G, 01I, 01L, 01Q, 01S, 01T, 01V LC-FR4
 <400> 77
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 1 5 10
 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-G08, 02A, 02G, 02I, 02L, 02Q, 02S, 02T, 02V LC-FR4

<400> 78

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11, 03A, 03G, 03I, 03L, 03Q, 03S, 03T, 03V LC-FR4

<400> 79

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 01X 03X LC-CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> X = A, G, I, L, Q, S, T or V

<400> 80

Xaa Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 02X LC-CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> X = A, G, I, L, Q, S, T or V

<400> 81

Xaa Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met

1 5 10

<210> 82
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 01X VL
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (91)
 <223> X = A, G, I, L, Q, S, T or V

<400> 82
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

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

<210> 83
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 02X VL
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (91)
 <223> X = A, G, I, L, Q, S, T or V

<400> 83
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

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

<210> 84
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 03X VL
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (91)
 <223> X = A, G, I, L, Q, S, T or V
 <400> 84

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Xaa Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 85

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens IgG1 constant region (IGHG1; UniProt:P01857-1, v1)

<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

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

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 Asp Glu

225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 86

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CH1 IgG1 (positions 1-98 of P01857-1, v1)

<400> 86

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

85 90 95
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 100 105 110

Lys

<

<210> 89
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CH3 IgG1 (positions 224-330 of P01857-1, v1)
 <400> 89

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

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 100 105

<210> 90
 <211> 107
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Ckappa CL (IGCK; UniProt: P01834-1, v2)
 <400> 90

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> 91
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VH 1
 <400> 91

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

100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 92
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VH 2
 <400> 92
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 93
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 1
 <400> 93
 Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly

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

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 94
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 2
 <400> 94

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

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

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

100 105 110

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-CDR1

<400> 95

Asp Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-CDR2

<400> 96

Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1, 3C6 VH 2, 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-CDR3

<400> 97

Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-CDR1

<400> 98

Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-CDR2

<400> 99

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-CDR3

<400> 100

Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-CDR1

<400> 101

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Ile His

1 5 10 15

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-CDR2

<400> 102

Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2, 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-CDR3

<400> 103

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 104

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1 HC-FR1

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 105

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2 HC-FR1

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 106

<211> 14

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1, 3C6 VH 2 HC-FR2

<400> 106

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 107

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1, 3C6 VH 2 HC-FR3

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 1, 3C6 VH 2 HC-FR4

<400> 108

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 109

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1 LC-FR1

<400> 109

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys

20

<210> 110

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2 LC-FR1

<400> 110

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys

20

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1 LC-FR2

<400> 111

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2, 3C6 VL 1.1, 3C6 VL 1.2, 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4LC-FR2

<400> 112

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

1 5 10 15

<210> 113

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1 LC-FR3

<400> 113

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys
 20 25 30

<210> 114

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2 LC-FR3

<400> 114

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15
 Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1, 3C6 VL 2 LC-FR4

<400> 115

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 116

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.1

<400> 116

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

1 5 10 15

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

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.2

<400> 117

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

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

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 118

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.3

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 119

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.4

<400> 119

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

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

115
 <210> 120
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VH 2.5
 <400> 120

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

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

115
 <210> 121
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.1

<400> 121
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

<210> 122
 <211>
 > 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.2

<400> 122

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

<210> 123

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 3C6 VL 2.3

<400> 123

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

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.4

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 125

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.1

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 126
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 1.2
 <400> 126

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr
 20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 127
 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.3

<400> 127

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

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.4

<400> 128

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 129

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.1 HC-FR1

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 130

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3 HC-FR1

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 131

<211>

> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-FR1

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 132

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.1 HC-FR2

<400> 132

Trp Val Lys Gln Ala His Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 133

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.2 HC-FR2

<400> 133

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

1 5 10

<210> 134

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4 HC-FR2

<400> 134

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

1 5 10

<210> 135

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.5 HC-FR2

<400> 135
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10
 <210> 136
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VH 2.1 HC-FR3
 <400> 136
 Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30
 <210> 137
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VH 2.2 HC-FR3
 <400> 137
 Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30
 <210> 138
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> 3C6 VH 2.3 HC-FR3
 <400> 138
 Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 139

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-FR3

<400> 139

Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.1, 3C6 VH 2.2, 3C6 VH 2.3, 3C6 VH 2.4, 3C6 VH 2.5 HC-FR4

<400> 140

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.1, 3C6 VL 2.2 LC-FR1

<400>

> 141

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 142

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.3 LC-FR1

<400> 142
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210

> 143

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 2.4 LC-FR1
 <400> 143

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 144
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 2.1 LC-FR2
 <400> 144

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 145
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 2.2, 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-FR2
 <400> 145

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 146
 <211> 32

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 2.1 LC-FR3
 <400> 146
 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 147

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.2 LC-FR3

<400> 147

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 148

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.3, 3C6 VL 2.4 LC-FR3

<400> 148

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.1 3C6 VL 2.2 3C6 VL 2.3 3C6 VL 2.4 3C6 VL 1.1 3C6 VL 1.2

3C6 VL 1.3 3C6 VL 1.4 LC-FR4

<400> 149

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 150

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.1 LC-FR1

<400> 150

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Asn Cys

20

<210> 151

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.2 LC-FR1

<400> 151

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Asn Cys

20

<210> 152

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.3, 3C6 VL 1.4 LC-FR1

<400> 152

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 153

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.1 3C6 VL 1.2 LC-FR3

<400> 153

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys

20 25 30

<210> 154

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.3 LC-FR3

<400> 154

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys

20 25 30

<210> 155

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 1.4 LC-FR3

<400> 155

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 156
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 VH
 <400> 156
 Gln Ala Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Thr Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asn Ile Tyr Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Glu Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Val
 115

<210> 157
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 VL
 <400> 157
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ser Ala
 20 25 30
 Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile

Ser Gly Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-CDR1

<400> 161

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ser Ala Val Val

1 5 10

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-CDR2

<400> 162

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 163

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-CDR3

<400> 163

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Arg Thr

1 5

<210> 164

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 HC-FR1

<400> 164

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 165
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 HC-FR2

<400> 165
 Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10
 <210> 166
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 HC-FR3

<400> 166
 Glu Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 1 5 10 15
 Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 167
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 HC-FR4

<400> 167
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val

1 5 10
 <210> 168
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-FR1

<400> 168

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys

20

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-FR2

<400> 169

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 170

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-FR3

<400> 170

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210>

171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1H2 LC-FR4

<400> 171

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 172

<211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 VH
 <400> 172
 caggctcagc tgcagcagtc tggagctgag ctggcgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60
 tcttgcaagg ctcttggtca caccttcaca agctatggta taacctgggt gaagcagaga 120
 actggacagg gccttgagtg gattggagat attatccta gaagtggtaa tatttattac 180

 aatgagaact tcaagggcga ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctat 240
 atgcagctca gcagactgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatccggg 300
 tgggaaggct ggtttgctta ttggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgta 354

 <210> 173
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 1H2 VL
 <400> 173
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcaac 60
 atcacctgca aggccagtcg ggatgtgggt agtgctgtag tctggtatca acagaaacca 120
 gggcaatctc ctaaagtact gatttactgg gcatccacce ggcacactgg agtccctgat 180

 cgcttcacag gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240
 gaagacttgg cagattatit ctgtcagcaa tatagcagtt atcggacgtt cgggtggagc 300
 accaagctgg aaatcaaa 318

 <210> 174
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 7D4 VH
 <400> 174
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

	100	105	110
<210>	176		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	7D4 HC-CDR1		
<400>	176		
	Asp Tyr Asn Met Asp		
	1	5	
<210>	177		
<211>	17		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	7D4 HC-CDR2		
<400>	177		
	Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys		
	1	5	10
			15
	Gly		
<210>	178		
<211>	10		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	7D4 HC-CDR3		
<400>	178		
	Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val		
	1	5	10
<210>	179		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	7D4 LC-CDR1		
<400>	179		
	Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His		

1 5 10 15
 <210> 180
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 7D4 LC-CDR2
 <400> 180

Leu Thr Ser Asn Leu Glu Ser

1 5
 <210> 181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 7D4 LC-CDR3
 <400> 181

Gln His Ser Trp Asp Leu Pro Pro Thr

1 5
 <210> 182
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 7D4 HC-FR1
 <400> 182

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30
 <210> 183
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 7D4 HC-FR2
 <400> 183

Trp Val Lys Gln Ser Gln Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 184

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 HC-FR3

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 HC-FR4

<400> 185

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 186

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 LC-FR1

<400> 186

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys

20

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 LC-FR2

<400> 187

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 188

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 LC-FR3

<400> 188

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15
 Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 LC-FR4

<400> 189

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 190

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 7D4 VH

<400> 190

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctctggata cacattcaact gactacaaca tggactgggt gaagcagagt 120

caaggaaaga gacttgagtg gattggagat attaatccta actatggtgg tactatctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca agtctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actacagtct attactgtac aagaggggaa 300
ctgggtcact ggtacttcga tgtctggggc acagggacca cggtcaccgt ctctca 357
<210> 191
<211> 333
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> 7D4 VL
<400> 191
gacattgtgc tgacacagtc tcctccttcc ttaactgtgt ctctggggca gagggccacc 60
atctcatgca gggccagtaa aagtgtcagt gcgctctggct atagtatat gcactggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatc ttacatccaa cctagaatct 180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagttggga ccttcctcgg 300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333
<210> 192
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8H11 VH
<400> 192
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Ile Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 193

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 VL

<400> 193

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Pro Pro
 35 40 45

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

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 HC-CDR1

<400> 194

Asp Tyr Asn Ile Asp
 1 5

<210> 195

<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8H11 HC-CDR2
<400> 195

Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8H11 HC-CDR3
<400> 196

Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8H11 LC-CDR1
<400> 197

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Asp Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8H11 LC-CDR2
<400> 198

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 LC-CDR3

<400> 199

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 200

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 HC-FR1

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 201

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 HC-FR2

<400> 201

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 202

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 HC-FR3

<400> 202

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

1 5 10 15
 Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 HC-FR4

<400> 203

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 204

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 LC-FR1

<400> 204

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys

 20

<210> 205

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 LC-FR2

<400> 205

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

1 5 10 15

<210> 206

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 LC-FR3

<400> 206

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys

20 25 30

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 LC-FR4

<400> 207

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 208

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 VH

<400> 208

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tagactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatecta attatggtgg tactctctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggcaacattg actgtagaca agtctccag cacagcctac 240

atggaactcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagaggggaa 300

ctgggtcact ggiacttcga tgtctggggc acagggacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 209

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8H11 VL

<400> 209

gacattgtgc tgacacagtc tctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctgact atagttatat gcactggtac 120
 caacagaaac caggacaccc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct 180
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tctgtcagc acagtaggga ccttcctccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaa 333

<210> 210
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08 VH-02A VL

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
 115 120 125
 Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
 130 135 140
 Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160
 Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His

165 170 175
 Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg

180 185 190
 Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220
 Tyr Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240
 Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser

260

<210> 211

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens IgG4 constant region (IGHG4; UniProt: P01861, v1)

<400> 211

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 212

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CH1 IgG4 (positions 1-98 of P01861, v1)

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val

<210> 213

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hinge IgG4 (positions 99-110 of P01861, v1)

<400> 213

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 214

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CH2 IgG4 (positions 111-220 of P01861, v1)

<400> 214

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

<210> 215

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CH3 IgG4 (positions 221-327 of P01861, v1)

<400> 215

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

<210> 216
 <211> 327
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG4 constant region (IGHG4; UniProt: P01861, v1; S241P)

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 217
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223>

Hinge IgG4 (positions 99-110 of P01861, v1; S241P)

<400> 217
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

<210> 218
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens IgG4 constant region (IGHG4; UniProt: P01861, v1;
 <400> 218

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 219
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CH2 IgG4 (positions 111-220 of P01861, v1; L248E)
 <400> 219

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

<210> 220
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08 VH - Human IgG1 constant region (IGHG1;
 UniProt:P01857-1, v1)
 <400> 220
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

 <210> 221
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YU100-G08 VH - Human IgG4 constant region (IGHG4; UniProt:

P01861, v1)

<400> 221

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

P01861, v1; S241P)

<400> 222

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

 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

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

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 223

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08 VH - Human IgG4 constant region (IGHG4; UniProt:

P01861, v1; S241P and L248E)

<400> 223

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

<400> 224
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Arg
85 90 95
Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 225
<211> 449
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.2 - Human IgG1 constant region (IGHG1; UniProt:P01857-1,
v1)

<400> 225

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

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

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

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

<210> 226

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.2 - Human IgG4 constant region (IGHG4; UniProt: P01861, v1)

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VH 2.2 - Human IgG4 constant region (IGHG4; UniProt: P01861,

v1; S241P)

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

<210> 228
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VH 2.2 - Human IgG4 constant region (IGHG4; UniProt: P01861,
 v1; S241P and L248E)
 <400> 228
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

<211

> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3C6 VL 2.2 - Ckappa CL (IGCK; UniProt: P01834-1, v2)

<400> 229

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 230
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 3C6 VL 2.1 - Ckappa CL (IGCK; UniProt: P01834-1, v2)
 <400> 230
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 231

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CL CL (IGLC1; UniProt: P0CG04, v1)

<400> 231

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 232

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CL CL (IGLC2; UniProt: PODOY2, v1)

<400> 232

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 233

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CL CL (IGLC3; UniProt: PODOY3, v1)

<400> 233

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 234

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CL CL (IGLC6; UniProt: POCF74, v1)

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro

35 40 45

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

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

100 105

<210> 235

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CL CL (IGLC7; UniProt: A0M8Q6, v3)

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Asn Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro

35 40 45

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

 165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

 180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

 210 215

<210> 237

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 02A VL-CL CL (IGLC2; UniProt: PODOY2, v1)

<400> 237

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

 1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

 65 70 75 80

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

 85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

 100 105 110

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

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

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

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 239

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> O2A VL-CL CL (IGLC6; UniProt: P0CF74, v1)

<400> 239

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

210 215