



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0118108
(43) 공개일자 2023년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7019908
- (22) 출원일자(국제) 2021년11월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년06월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/082383
- (87) 국제공개번호 WO 2022/106665
국제공개일자 2022년05월27일
- (30) 우선권주장
20306424.1 2020년11월20일
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
인제름 (앵스띠뛰 나쎄오날 드 라 쟁떼 에 드 라
호쎄르슈 메디칼)
프랑스, 75013 파리, 뤼 드 퐁비악 101
앵스띠뛰 장 빠울리 에 이렌느 칼메뜨
프랑스공화국, 에프-13009 마르세이유, 불르바르
쎄뜨- 마르그리뜨 232
(뒷면에 계속)
- (72) 발명자
올리브 다니엘
프랑스, 13273 마르세유 세텍스 09, 씨에스
30059, 27 비디 레이 루르, 앵스띠뛰 파울리 칼메
트, 엑스 마르세유 위니베르시떼 유105, 씨엔알에
스 유엠알7258, 인제름 유엠알1068
벤수산 아르망
프랑스, 75475 파리 세텍스 10, 파빌론 바쟁 - 1
아브뉴 클로드 벨르포, 오피탈 생 루이, 인제름
유976
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

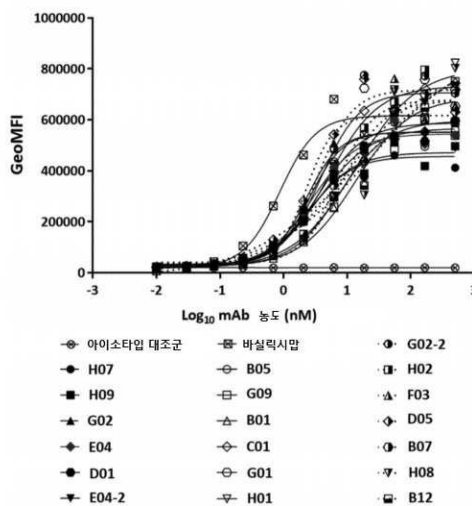
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 항-CD25 항체

(57) 요약

본 발명은 신규의 항-인간 CD25 항체, 및 암 및 감염병을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/732 (2013.01)

(71) 출원인

알데란 바이오테크놀로지

프랑스, 75005 파리, 4 뤼 테나르

상뜨로 나쇼날 드 라 리쉴레쉴 샹띠피크

프랑스 파리 에프-75016 뤼 미셸 앙즈 3

위니베르시떼 텍스-마르세이유

프랑스 13284 마르세이유 볼바르 샤를르 리봉 58

위니베르시떼 파리 시테

프랑스 75006 파리 생 제르맹 블러바드 85

위니베르시떼 빠리-에스뜨 그레떼이으 발 드 마른

프랑스, 94000 그레떼이으, 아브뉘 뤼 제네랄 드
굴, 61

(72) 발명자

주스티니아니 제롬

프랑스, 94010 크레테일, 51 아브뉘 뤼 마레샬 드
라트르 드 타시니, 오페탈 앙리 몬도르, 인쉴름
유955

마리-카르맹 앤

프랑스, 75475 파리 세텍스 10, 파빌론 바쟁 - 1
아브뉘 클로드 벨르포, 오페탈 생 루이, 인쉴름
유976

푸사 아르노

프랑스, 75005 파리, 04 뤼 테나르, 알데란 바이오
테크놀로지

후아신 제밀라

프랑스, 75005 파리, 04 뤼 테나르, 알데란 바이오
테크놀로지

명세서

청구범위

청구항 1

단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 여기서 중쇄의 가변 영역(VH)이 하기 3개의 상보성-결정 영역(complementary-determining region; CDR):

- CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- CDR2: VISYDGYX₁NX₂YYX₃DSVKG(서열번호 2), 여기서 X₁은 S 또는 D이고, X₂는 K 또는 T이고, X₃은 A 또는 R임; 및
- CDR3: GX₄NSGYD(서열번호 3), 여기서 X₄는 W 또는 L임;

또는 서열번호 1-3과 적어도 약 95%의 동일성(identity)을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 임의의 CDR을 포함하고; 경쇄의 가변 영역(VL)이 하기 3개의 CDR:

- CDR1: RASQX₅X₆X₇X₈X₉LN(서열번호 4), 여기서 X₅는 S 또는 N이고, X₆은 V 또는 I이고, X₇은 N 또는 S이고, X₈은 S 또는 K이고, X₉는 F 또는 Y임; 및
- CDR2: GTX₁₀SLQS(서열번호 5), 여기서 X₁₀은 S 또는 N임; 및
- CDR3: QQYX₁₁SWPWT(서열번호 6), 여기서 X₁₁은 T 또는 N임;

또는 서열번호 4-6과 적어도 약 95%의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 임의의 CDR을 포함하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

VH가 하기의 CDR:

- CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- CDR3: GWNSGYD(서열번호 8)

을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL이

(a) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSVNSFLN(서열번호 9);
- CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11); 또는

(b) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSVNSYLN(서열번호 12);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(c) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSISSYLN(서열번호 15);

- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(d) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11)

을 포함하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서,

VH가 하기의 CDR:

- CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)

을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL이

(a) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSVSKFLN(서열번호 18);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(b) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(c) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNISSFLN(서열번호 20);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(d) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11); 또는

(e) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(f) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11); 또는

(g) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(h) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11); 또는

(i) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSVSSYLN(서열번호 24);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11)

을 포함하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항에 있어서,

VH가 하기의 CDR:

- CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)

을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL이

(a) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(b) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14); 또는

(c) 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)

을 포함하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서,

VH가 하기의 CDR:

- CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- CDR2: VISYDGSNTYYADSVKG(서열번호 26); 및
- CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)

을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL이 하기의 CDR:

- CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYNWPWT(서열번호 14)

을 포함하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서,

VH가 하기의 CDR:

- CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- CDR2: VISYDGDNKYYADSVKG(서열번호 27); 및
- CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)

을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL이 하기의 CDR:

- CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- CDR3: QQYTSPWT(서열번호 11)

을 포함하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

키메라, 인간화된 또는 인간이고, 바람직하게는 단클론성(monoclonal)인, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 의존성 세포 세포독성, 보체(complement) 의존성 세포독성 및/또는 항체-의존성 식세포작용을 매개하는, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적(bispecific) 항체인, 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 융합 단백질(fusion protein).

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제10항에 따른 융합 단백질을 암호화(encoding)하는 핵산.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제10항에 따른 융합 단백질, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

약제(medicament)로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제10항에 따른 융합 단백질, 또는 제12항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 14

암 또는 감염병(infectious disease)의 치료가 필요한 대상체(subject)에서 상기 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제10항에 따른 융합 단백질, 또는 제12항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 15

암 또는 감염병의 치료가 필요한 대상체에서 상기 치료에 사용하기 위한, 면역요법(immunotherapy) 및 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제10항에 따른 융합 단백질, 또는 제12항에 따른 약제학적 조성물의 조합(combination).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암 및 감염병(infectious disease) 치료 분야에 관한 것으로, 특히 암 및 감염병 치료에 사용될 수 있는 신규의 항-인간 CD25 항체를 개시한다.

배경 기술

[0002] 조절 T 세포(Treg)는 자가면역에 대한 신체 보호와 관련된 면역 관용의 핵심 매개체이다. 그러나, 암에서 Treg는 논란의 여지가 있는 역할을 하는 것으로 보인다. 실제로, 종양 미세환경은 Treg의 분화 및 모집을 선호할 수 있으며, 따라서 항종양 효과기 T 세포 기능을 억제할 수 있다. 따라서 Treg는 면역요법(immunotherapy)의 주요 장애물이 될 수 있다. 이 현상은 많은 인간 암과 종양 성장의 대부분의 마우스 모델에서 설명되었으며, 여기서 Treg의 빈도와 그 억제 기능은 건강한 대상체(subject)에 대해 보고된 것과 비교하여 증가한다. 특히, Treg는 종양-유래 케모카인의 존재 하에서 종양에 축적되며, 일단 자리를 잡으면, 종양 미세환경에 침투하는 면역 세포에 의해 매개되는 항종양 반응을 방지하거나 무디게 하는 것으로 나타났다. 따라서 Treg의 축적은 항종양 면역 효과기 세포를 침묵시킴으로써 숙주 면역계로부터 종양을 탈출시키는 데 참여할 수 있다.

[0003] 결과적으로, 종양으로부터 Treg를 침묵시키거나 제거함으로써 T 효과기 세포의 항종양 기능을 회복시키고 암을 치료하는 수단을 개발할 필요가 있다.

[0004] Treg는 Sakaguchi 등에 의해, 구성적으로 높은 수준의 CD25, 즉 인터류킨-2(IL-2)에 결합하고 Treg의 발생 및 항상성을 조절하는 인터류킨-2 수용체 α 쇄를 발현하는 무린 CD4⁺ T 세포의 순환하는 하위집합으로서 최초로 기재되었다.

[0005] 항-CD25 항체, 및 Treg 기능 또는 활성을 조절하기 위한 그의 용도는 당업계에 기재되어 있다. 예를 들어, 바실릭시맙은 이식편대숙주병을 예방하는 데 사용될 수 있는 키메라 마우스-인간 CD25 항체이다. 또한 다클리주맙은 재발 형태의 다발성 경화증 치료용으로 승인된 키메라 마우스-인간 CD25 항체이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 그러나, 출원인이 아는 한, 인간에서의 암 치료에 대해 임상적으로 검증된 항-CD25 항체는 없다. 따라서 IL-2/CD25 경로의 조절에 기초한 효과적인 항종양 면역요법이 여전히 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로, 여기서 중쇄의 가변 영역(VH)은 하기 3개의 상보성-결정 영역(complementary-determining region; CDR):

[0008] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);

[0009] - CDR2: VISYDGX₁NX₂YYX₃DSVKG(서열번호 2), 여기서 X₁은 S 또는 D이고, X₂는 K 또는 T이고, X₃은 A 또는 R임; 및

[0010] - CDR3: GX₄NSGYD(서열번호 3), 여기서 X₄는 W 또는 L임;

[0011] 또는 서열번호 1-3과 적어도 약 95%의 동일성(identity)을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 임의의 CDR을 포함하고; 경쇄의 가변 영역(VL)은 하기 3개의 CDR:

[0012] - CDR1: RASQX₅X₆X₇X₈X₉LN(서열번호 4), 여기서 X₅는 S 또는 N이고, X₆은 V 또는 I이고, X₇은 N 또는 S이고, X₈은 S 또는 K이고, X₉는 F 또는 Y임; 및

[0013] - CDR2: GTX₁₀SLQS(서열번호 5), 여기서 X₁₀은 S 또는 N임; 및

[0014] - CDR3: QQYX₁₁SWPWT(서열번호 6), 여기서 X₁₁은 T 또는 N임;

[0015] 또는 서열번호 4-6과 적어도 약 95%의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 임의의 CDR을 포함한다.

[0016] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:

[0017] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);

[0018] - CDR2: VISYDGSNKYADSVKG(서열번호 7); 및

[0019] - CDR3: GWNSGYD(서열번호 8)

[0020] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:

[0021] - CDR1: RASQSVNSFLN(서열번호 9);

[0022] - CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및

[0023] - CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11)

[0024] 을 포함한다.

[0025] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:

[0026] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);

[0027] - CDR2: VISYDGSNKYADSVKG(서열번호 7); 및

[0028] - CDR3: GWNSGYD(서열번호 8)

[0029] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:

[0030] - CDR1: RASQSVNSYLN(서열번호 12);

[0031] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및

[0032] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)

- [0033] 을 포함한다.
- [0034] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0035] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0036] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0037] - CDR3: GWNSGYD(서열번호 8)
- [0038] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0039] - CDR1: RASQSISSYLN(서열번호 15);
- [0040] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0041] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)
- [0042] 을 포함한다.
- [0043] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0044] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0045] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0046] - CDR3: GWNSGYD(서열번호 8)
- [0047] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0048] - CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- [0049] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0050] - CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11)
- [0051] 을 포함한다.
- [0052] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0053] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0054] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0055] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0056] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0057] - CDR1: RASQSVSKFLN(서열번호 18);
- [0058] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0059] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)
- [0060] 을 포함한다.
- [0061] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0062] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0063] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0064] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0065] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0066] - CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0067] - CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0068] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)

- [0069] 을 포함한다.
- [0070] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0071] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0072] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0073] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0074] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0075] - CDR1: RASQNISSFLN(서열번호 20);
- [0076] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0077] - CDR3: QQYNWPWT(서열번호 14)
- [0078] 을 포함한다.
- [0079] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0080] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0081] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0082] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0083] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0084] - CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- [0085] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0086] - CDR3: QQYTSPWT(서열번호 11)
- [0087] 을 포함한다.
- [0088] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0089] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0090] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0091] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0092] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0093] - CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- [0094] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0095] - CDR3: QQYNWPWT(서열번호 14)
- [0096] 을 포함한다.
- [0097] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0098] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0099] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0100] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0101] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0102] - CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- [0103] - CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0104] - CDR3: QQYTSPWT(서열번호 11)

- [0105] 을 포함한다.
- [0106] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0107] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0108] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0109] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0110] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0111] - CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- [0112] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0113] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)
- [0114] 을 포함한다.
- [0115] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0116] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0117] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0118] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0119] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0120] - CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0121] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0122] - CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11)
- [0123] 을 포함한다.
- [0124] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0125] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0126] - CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0127] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0128] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0129] - CDR1: RASQSVSSYLN(서열번호 24);
- [0130] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0131] - CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11)
- [0132] 을 포함한다.
- [0133] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0134] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0135] - CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- [0136] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0137] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0138] - CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- [0139] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0140] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)

- [0141] 을 포함한다.
- [0142] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0143] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0144] - CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- [0145] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0146] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0147] - CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0148] - CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0149] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)
- [0150] 을 포함한다.
- [0151] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0152] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0153] - CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- [0154] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0155] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0156] - CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- [0157] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0158] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)
- [0159] 을 포함한다.
- [0160] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0161] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0162] - CDR2: VISYDGSNTYYADSVKG(서열번호 26); 및
- [0163] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0164] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0165] - CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- [0166] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0167] - CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14)
- [0168] 을 포함한다.
- [0169] 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH는 하기의 CDR:
- [0170] - CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0171] - CDR2: VISYDGDNKYYADSVKG(서열번호 27); 및
- [0172] - CDR3: GLNSGYD(서열번호 17)
- [0173] 을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL은 하기의 CDR:
- [0174] - CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- [0175] - CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0176] - CDR3: QQYTSPWT(서열번호 11)

- [0177] 을 포함한다.
- [0178] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 키메라, 인간화된 또는 인간이다. 하나의 구현예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론성(monoclonal)이다.
- [0179] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 의존성 세포 세포독성, 보체(complement) 의존성 세포독성 및/또는 항체-의존성 식세포작용을 매개한다.
- [0180] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적(bispecific) 항체이다.
- [0181] 본 발명은 추가로 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 융합 단백질(fusion protein)에 관한 것이다.
- [0182] 본 발명은 추가로 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질을 암호화(encoding)하는 핵산에 관한 것이다.
- [0183] 본 발명은 추가로 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0184] 본 발명은 추가로 약제(medicament)로서 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0185] 본 발명은 추가로 암 또는 감염병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 치료에 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0186] 본 발명은 추가로 암 또는 감염병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 치료에 사용하기 위한, 면역요법과 상기 기재된 바와 같은 단리된 항-인간 CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 또는 약제학적 조성물의 조합(combination)에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0187] **도 1**은 본 발명의 항-CD25 항체가 형질감염된 HEK293 세포의 표면 상에서 발현된 인간 CD25(huCD25)에 특이적으로 결합함을 나타내는 2개의 그래프의 조합이다. **도 1A**는 huCD25로 형질감염된 HEK293 세포에서 상이한 농도(0.01 내지 500 nM)의 아이소타입 대조군, 본 발명의 항-CD25 항체(H07, H09, G02, E04, D01, E04-2, B05, G09, B01, C01, G01, H01, G02-2, H02, F03, D05, B07, H08, B12) 또는 바실릭시맙의 기하 평균 형광 강도(GeoMFI)를 도시한다. **도 1B**는 HEK293 WT 세포에서 상이한 농도(0.01 내지 500 nM)의 아이소타입 대조군, 본 발명의 항-CD25 항체(H07, H09, G02, E04, D01, E04-2, B05, G09, B01, C01, G01, H01, G02-2, H02, F03, D05, B07, H08, B12) 또는 바실릭시맙의 기하 평균 형광 강도(GeoMFI)를 도시한다.
- 도 2**는 IL-2 유도된 효과기 T 세포 증식에 대한 본 발명의 항-CD25 항체(H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12)의 영향을 나타내는 2개의 히스토그램의 조합이다. **도 2A**는 인간 IgG1 대조용 항체, 바실릭시맙 및 7G7B6과 비교된 바와 같은, IL-2 유도된 효과기 T 세포 증식에 대한 본 발명의 항-CD25 항체(H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12)의 영향을 나타내는 히스토그램이다. ** p<0,01 vs H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12; 일원 ANOVA. **도 2B**는 인간 IgG1 대조용 항체, 바실릭시맙 및 MA-251과 비교된 바와 같은, IL-2 유도된 효과기 T 세포 증식에 대한 본 발명의 항-CD25 항체(H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12)의 영향을 나타내는 히스토그램이다. ** p<0,01 vs H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12; 일원 ANOVA.
- 도 3**은 CD45+ 림프구 집단 내의 Treg 세포 고갈에 대한 본 발명의 항-CD25 항체의 영향을 나타내는 2개의 히스토그램의 조합이다. **도 3A**는 인간 IgG1 대조용 항체, 본 발명의 항-CD25 항체(H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12) 또는 바실릭시맙 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 과 함께 배양 후 CD45+ 림프구 집단 내의 Treg 세포의 백분율을 나타낸다. **도 3B**는 인간 IgG1 대조용 항체, 본 발명의 항-CD25 항체(H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12) 또는 바실릭시맙 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 과 배양 후 CD45+ 림프구 집단 내의 Treg 세포 고갈의 백분율을 나타낸다.
- 도 4**는 CD45+ 림프구 집단 내의 CD4+ 효과기 T 세포 및 CD8+ 효과기 T 세포 고갈에 대한 본 발명의 항-CD25 항

체의 영향을 나타내는 2개의 히스토그램(A, B)의 조합이다. 도 4A는 인간 IgG1 대조용 항체, 본 발명의 항-CD25 항체(E04-2, B05, C01, G01, G02-2) 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 과 함께 배양 후 CD45+ 림프구 집단 내의 CD4+ 효과기 T 세포의 백분율을 나타낸다. 도 4B는 인간 IgG1 대조용 항체, 본 발명의 항-CD25 항체(E04-2, B05, C01, G01, G02-2) 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 과 함께 배양 후 CD45+ 림프구 집단 내의 CD8+ 효과기 T 세포의 백분율을 나타낸다.

도 5는 인간 IgG1 대조용 항체와 비교된 바와 같은, 본 발명의 항-CD25 항체(E04-2, B05, C01, G01, G02-2, B07) 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에 의해 유도된 항체-의존성 식세포작용(ADCP)의 백분율을 나타내는 히스토그램이다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 발명에서 하기의 용어는 하기와 같은 의미를 갖는다:

숫자에 선행하는 "약"은 해당 숫자 값의 플러스 또는 마이너스 10%, 또는 그 이하를 포함한다. "약"이라는 용어가 지칭하는 값 자체가 또한 구체적이며, 바람직하게는, 개시된다는 것을 알아야 한다.

"아드넥틴(adnectin)"(또한 모노바디로서 공지됨)은 당업계에서 주지되어 있으며 항원에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하도록 설계된 단백질을 지칭한다. 상기는 집합적으로 "항체 모방체(antibody mimetics)"라고 지칭되는 분자 부류에 속한다.

"알파바디(alphabody)"(또한 세포-침투 알파바디로서 지칭될 수 있음)는 다양한 항원에 결합하도록 조작된 작은 10 kDa 단백질로 이루어지는 일종의 항체 모방체를 지칭한다. 알파바디는 세포내 단백질 표적에 도달하고 이에 결합할 수 있다.

"아피바디(affibody)"는 포도상구균 단백질 A의 IgG 결합 도메인 중 하나로부터 유래된 58개 아미노산 잔기 단백질 도메인에 기초한 친화성 단백질을 지칭한다(Frejd & Kim, 2017. Exp Mol Med. 49(3):e 306; 미국특허 제 5,831,012호).

"아필린(affilin)"은 항원에 선택적으로 결합하도록 설계된 인공 단백질을 지칭한다. 상기는 항원에 대한 친화도와 특이성이 항체와 유사하지만 상기를 일종의 항체 모방체로 만드는 구조는 그렇지 않다.

"친화도" 및 "결합활성"은 항체-항원 복합체의 강도를 정의하는 데 사용된다. 친화도는 에피토프와 항체의 항원 결합 부위 사이의 상호 작용 강도를 측정한다. 이는 친화도 상수 K_A 또는 해리 상수 K_D 에 의해 표현될 수 있다. 결합활성(또는 기능적 친화도)은 항체-항원 복합체의 전체 강도의 척도를 제공한다. 이는 특히 에피토프에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도, (ii) 항체 및 항원 모두의 결합가 및 (iii) 상호작용하는 부분의 구조적 배열을 포함하는 상이한 매개변수에 의존할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "항체" 및 "면역글로불린"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 임의의 관련된 특정 면역반응성을 보유하는지 여부에 관계없이 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 조합을 갖는 단백질을 지칭한다. "항체"는 관심 항원(예를 들어, 인간 CD25)에 대해 특별히 공지된 특이적인 면역반응 활성을 갖는 이러한 조립체를 지칭한다. "항-hCD25 항체"라는 용어는 본원에서 인간 CD25 단백질에 대해 면역학적 특이성을 나타내는 항체를 지칭하기 위해 사용된다. 본원의 다른 곳에서 설명한 바와 같이, 인간 CD25(hCD25)에 대한 "특이성"은 hCD25의 중쇄동체, 예를 들어 유인원 CD25와의 교차 반응을 배제하지 않는다. 항체와 면역글로불린은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이들 사이에 채간 공유 결합이 있거나 없다. 척추동물계의 기본 면역글로불린 구조는 비교적 잘 이해되고 있다. "면역글로불린"이라는 일반적인 용어는 생화학적으로 구별될 수 있는 5가지 별개의 항체 부류를 포함한다. 하기의 논의는 일반적으로 면역글로불린 분자의 IgG 부류에 관한 것이지만, 5가지 부류의 항체 모두가 본 발명의 범위 내에 있다. IgG와 관련하여 면역글로불린은 분자량이 약 23 kDa인 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드와 분자량이 약 53-70 kDa인 2개의 동일한 중쇄를 포함한다. 4개의 쇠는 "Y" 배열로 디설파이드 결합에 의해 연결되며, 여기서 경쇄는 "Y"의 입구에서 시작하여 가변 영역을 통해 계속해서 중쇄와 함께 묶인다. 항체의 경쇄는 카파(κ) 또는 람다(λ)로서 분류된다. 각 중쇄 부류는 κ 또는 λ 경쇄와 결합될 수 있다. 일반적으로 경쇄와 중쇄는 서로 공유 결합되어 있으며, 2개 중쇄의 "꼬리" 영역은 면역글로불린이 하이브리도마, B 세포 또는 유전자 조작된 숙주 세포에 의해 생성되는 경우 공유 디설파이드 연결 또는 비-공유 연결에 의해 서로 결합된다. 중쇄에서, 아미노산 서열은 Y 배열의 갈라진 단부에 있는 N-말단에서 각 쇠의 기부에 있는 C-말단까지 이어진다. 당업자는 중쇄가 감마(γ), 뮤(μ), 알파(α), 델타(δ) 또는 엡실론(ϵ)으로 분류되며 이들 중 일부는 하위부류(예를 들어 $\gamma 1$ - $\gamma 4$)로 분류됨을 이해할 것이다. 항체의 "부류"를 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로

결정하는 것은 상기 쇠의 성질이다. 면역글로불린 하위부류 또는 "아이소타입"(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 등)은 잘 특성화되어 있으며 기능적 전문화를 부여하는 것으로 공지되어 있다. 이들 부류 및 아이소타입 각각의 변형된 버전은 본 개시내용의 관점에서 당업자가 쉽게 식별할 수 있으며, 따라서 본 발명의 범위 내에 있다. 상기에서 지적인 바와 같이, 항체의 가변 영역은 항체가 항원상의 에피토프를 선택적으로 인식하고 이에 특이적으로 결합하게 한다. 즉, 항체의 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)과 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)이 결합하여 3차원 항원 결합 부위를 정의하는 가변 영역을 형성한다. 이러한 4차 항체 구조는 "Y"의 각 가지 단부에 있는 항원 결합 부위를 형성한다. 보다 구체적으로, 항원 결합 부위는 각각의 VH 및 VL 쇠 상의 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 정의된다.

[0197] "아피틴(affitin)"은 본래 설포로부스 제네라(*Sulfolobus genera*)로부터의 2개의 7 kDa DNA-결합 폴리펩티드인 Sac7d 및 Sso7d로부터 유래된, 고도로 안정한 조작된 친화성 단백질을 지칭한다.

[0198] "안티칼린(anticalin)"은 결합 특이성이 리포칼린으로부터 유도되는 항체 모방 기술을 지칭한다. 안티칼린은 또한 듀오칼린이라고 하는 이중 표적 단백질로서 형식화될 수 있다.

[0199] 본원에 사용된 바와 같은 "항원-결합 단편"은 전체 항체보다 더 적은 수의 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 부분 또는 영역을 지칭한다. "항원-결합 단편"은 항원에 결합하고/하거나 항원 결합(예를 들어, 인간 CD25에 대한 특이적 결합)에 대해 상기 단편이 유래하는 전체 항체와 경쟁한다. 항체 항원-결합 단편은 어떠한 제한도 없이, 단쇄 항체, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab)'₂, Fd, 푸코실 제거된 항체, 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디를 포함한다.

[0200] 본원에 사용된 바와 같은 "아르마딜로 반복 단백질-기반 스캐폴드"는 아르마딜로 반복 단백질 기반 인공 펩티드 결합 스캐폴드에 상응하는 일종의 항체 모방체를 지칭한다. 아르마딜로 반복 단백질은 펩티드 또는 단백질과의 상호작용을 매개하는 약 42개 아미노산의 탠덤 아르마딜로 반복부로 구성된 아르마딜로 도메인을 특징으로 한다.

[0201] "아트리머(atrimer)"는 생물학적 활성을 위한 필요조건으로서 삼량체화하는 표적 단백질에 대한 결합 분자를 지칭한다. 상기는 다른 항체 모방체 스캐폴드에 비해 상대적으로 크다.

[0202] "아비머(avimer)"는 항체 모방 기술을 지칭한다.

[0203] "CD25"는 달리 나타내지 않는 한, 영장류(예를 들어 인간) 및 설치류(예를 들어 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 모든 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 CD25를 지칭한다. 인터류킨-2 수용체 알파 쇠(CD25라고도 함) 단백질은 IL2RA 유전자에 의해 암호화된다. IL-2 수용체의 두 가지 형태가 기재되었다: 첫 번째 것은 알파 서브유닛(CD25), 베타 서브유닛(CD122) 및 감마 서브유닛(CD132)을 포함하고, 두 번째 것은 단지 베타 및 감마 서브유닛(즉, CD122 및 CD132)만을 포함한다. 상기 용어는 "전장" 또는 가공되지 않은 CD25뿐만 아니라 세포에서 가공된 CD25의 모든 형태를 포함한다. 상기 용어는 또한 CD25의 자연 발생 변이체(예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포함한다. 특정 구현예에서 CD25는 인간 CD25이다. 예를 들어, CD25는 항원 또는 미토젠 자극에 반응하는 활성화된 T 림프구 및 활성화된 B 림프구에 의해 발현된다. CD25는 또한 조절 T 세포(CD25^{high} FoxP3⁺ 조절 T 세포)에 의해 발현된다. 하나의 구현예에서, CD25는 인간 CD25(Uniprot 수탁 번호 P01589, 서열번호 92)를 지칭한다.

[0204] **서열번호 92**

MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAE LCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECK
RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERT
TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRA
LHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPPQASPEGRPESETS
CLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRQRQ
KSRRTI

[0205]

[0206] "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 모두의 가변 영역 내에서 발견되는 비-인접 항원 결합 부위를 의미한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 다수의 주지된 설계 중 어느 하나, 예를 들어 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest" 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("Kabat" 넘버링 설계), 문헌[Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948] ("Chothia" 넘버링 설계)에 기재된 것들, 또는 이들의 조합을 사용하여 결정될 수 있

다. 보다 최근에, 범용 넘버링 시스템이 개발되고 광범위하게 채택되었다(ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lefranc et al., Nucleic Acids Res. **27**: 209-212 **1999**). IMGT는 인간 및 기타 척추동물의 면역글로불린(IG), T 세포 수용체(TR) 및 주요 조직 적합성 복합체(MHC)를 전문으로 하는 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열 및 위치 모두의 관점에서 지칭된다. 면역글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 "위치"는 중 간에 보존되고 루프라고 하는 구조에 존재하므로, 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 넘버링 시스템을 사용함으로써 CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 식별될 수 있다. 상기 정보는 하나의 종의 면역글로불린의 CDR 잔기를, 전형적으로 인간 항체의 수용체 프레임워크로 접목 및 교체하는데 사용될 수 있다. Kabat 넘버링과 IMGT 고유 넘버링 시스템 간의 대응은 또한 당업자에게 주지되어 있다(예를 들어, 상기 문헌[Lefranc et al.]). 따라서, 하나의 구현예에서, CDR 영역 또는 CDR에 의해, IMGT® 넘버링 시스템(예를 들어, 상기 문헌[Lefranc et al.])에 의해 정의된 바와 같은 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄의 고가변 영역을 나타내고자 한다.

- [0207] "DARPin"(설계된 안키린 반복 단백질)은 비-항체 폴리펩티드의 결합 능력을 이용하기 위해 개발된 항체 모방 DRP(설계된 반복 단백질) 기술을 지칭한다.
- [0208] "디아바디"는 가변 도메인의 쇄간(쇄-내가 아닌) 짝짓기가 달성되어, 2가 단편, 즉 2개의 항원-결합 부위를 갖는 단편을 생성시키도록 VH와 VL 사이에 짧은 링커(약 5-10개 잔기)를 갖는 scFv 단편을 구성함으로써 제조된 작은 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2개 항체의 VH 및 VL이 상이한 폴리펩티드 쇄상에 존재하는 2개의 "교차" scFv 단편의 이중이량체이다. 디아바디는 예를 들어 특허 EP0404097 또는 특허 출원 WO1993011161에 기재되어 있다.
- [0209] "도메인 항체"는 항체의 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역에 상응하는 항체의 가장 작은 기능적 결합 단위를 지칭한다.
- [0210] "도메인 쿨리츠 펩티드"는 일종의 항체 모방체를 지칭하며, 프로테아제의 기능을 억제하는 단백질의 활성 도메인을 기반으로 한다.
- [0211] "효과기 T 세포"는 여러 T 세포 유형(예를 들어, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포)을 포함하는 세포 그룹을 지칭한다. 여기에는 B 세포의 형질 세포 및 기억 B 세포로의 성숙, 및 바이러스-감염된 세포 및 종양 세포를 파괴하고 이식 거부에도 또한 연루되는 세포독성 T 세포(Tc 세포, CTL, T-킬러 세포, 킬러 T 세포)를 포함하여, 면역학적 과정에서 다른 백혈구를 돕는 헬퍼 T 세포(Th 세포)가 포함된다.
- [0212] "에피토프"는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항체 모방체가 결합하는 단백질 또는 단백질들상에 위치한 아미노산의 특정 배열을 지칭한다. 에피토프는 종종 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹으로 이루어지며, 특정한 전하 특징뿐만 아니라 특정한 3차원 구조 특징을 가지고 있다. 에피토프는 선형(또는 순차적) 또는 입체형태적일 수 있다, 즉 반드시 인접하지 않을 수도 있는 항원의 다양한 영역 중의 2개 이상의 아미노산 서열을 수반할 수 있다.
- [0213] "에바신(evasin)"은 케모카인-결합 단백질의 한 부류를 지칭한다.
- [0214] "Fab"는 분자내 디설파이드 결합에 의해 연결된, 하기 영역을 함유하는 1가 단편을 지칭한다: VH, VL, CH1 및 CL. 본원에 사용된 바와 같이, F(ab')₂는 디설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 항원-결합 영역을 함유하는 단편을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, Fab'는 F(ab')₂ 단편의 환원에 의해 수득된 단편을 지칭한다.
- [0215] "프레임워크 영역" 또는 "FR 영역"은 가변 영역의 일부이지만 CDR의 부분은 아닌 아미노산 잔기를 포함한다(예를 들어, CDR의 IMGT® 넘버링 정의 사용). 경쇄의 프레임워크 영역은 VL의 CDR 각각에 의해 유사하게 분리된다. 자연 발생 항체에서, 각 단량체 항체에 존재하는 6개의 CDR은, 항체가 수성 환경에서 그의 3차원 배열을 펼 때 항원 결합 부위를 형성하도록 특이적으로 위치하는 짧은 비-인접 아미노산 서열이다. 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 나머지는 아미노산 서열에서 보다 적은 분자간 가변성을 나타내며 프레임워크 영역으로 지칭된다. 프레임워크 영역은 주로 β-시트 입체형태를 채택하고 CDR은 루프를 형성하며, 일부 경우에는 β-시트 구조의 일부를 연결하여 형성한다. 따라서, 이들 프레임워크 영역은 쇄간 비-공유 상호작용에 의해 올바른 방향으로 6개의 CDR을 위치시키는 스캐폴드를 형성하는 역할을 한다. 위치한 CDR에 의해 형성된 항원 결합 부위는 면역반응성 항원 상의 에피토프에 상보적인 표면을 정의한다. 이 상보적인 표면은 면역반응성 항원 에피토프에 대한 항체의 비-공유 결합을 촉진한다. CDR의 위치는 당업자에 의해 쉽게 식별될 수 있다.

- [0216] "Fc 도메인", "Fc 부분" 및 "Fc 영역"은, 예를 들어 인간 감마 중쇄의 대략 아미노산(aa) 230 내지 대략 aa 450의 항체 중쇄의 C-말단 단편 또는 다른 유형의 항체 중쇄에서 그의 대응 서열(예를 들어, 인간 항체에 대한 α , δ , ϵ 및 μ), 또는 그의 자연 발생 알로타입을 지칭한다.
- [0217] "Fd 단편"은 VH 및 CH1 영역을 포함하는, Fab 단편의 중쇄를 지칭한다.
- [0218] "피노머(fynomer)"는 항체 모방체의 부류에 속하는 단백질을 지칭한다. 상기는 높은 열 안정성과 감소된 면역원성으로 인해 매력적인 결합 분자이다.
- [0219] 본원에 사용된 바와 같은 "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편을 지칭한다. 이 단편은 긴밀한, 비-공유 회합으로 하나의 VH와 하나의 VL의 이량체로 이루어진다. 이 두 도메인의 폴딩으로부터, 항원 결합에 기여하고 항체에 대한 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 고가변 루프(각각 중쇄 및 경쇄로부터 3개의 루프)가 나온다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도, 전체 결합 부위보다 친화도는 낮지만, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 가지고 있다.
- [0220] "중쇄 영역"은 면역글로불린 중쇄의 불변 도메인으로부터 유래한 아미노산 서열을 포함한다. 중쇄 영역을 포함하는 단백질은 C_H1 도메인, 힌지(예를 들어, 상부, 중간 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, C_H2 도메인, C_H3 도메인, 또는 이의 변이체 또는 단편 중 적어도 하나를 포함한다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역(예를 들어, 힌지 부분, C_H2 도메인 및 C_H3 도메인)을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 불변 도메인의 적어도 한 영역(예를 들어, C_H2 도메인의 전부 또는 일부)이 결합되어 있다. 특정 구현예에서, 불변 도메인 중 적어도 하나, 및 바람직하게 전부는 인간 면역글로불린 중쇄로부터 유래한다. 예를 들어, 하나의 구현예에서 중쇄 영역은 완전한 인간 힌지 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄 영역은 완전한 인간 Fc 영역(예를 들어, 인간 면역글로불린으로부터의 힌지, C_H2 및 C_H3 도메인 서열)을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 영역의 구성 불변 도메인은 상이한 면역글로불린 분자로부터 유래한다. 예를 들어, 단백질의 중쇄 영역은 IgG1 분자로부터 유래된 C_H2 도메인 및 IgG3 또는 IgG4 분자로부터 유래된 힌지 영역을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 불변 도메인은 상이한 면역글로불린 분자의 영역을 포함하는 키메라 도메인이다. 예를 들어, 힌지는 IgG1 분자의 제1 영역 및 IgG3 또는 IgG4 분자의 제2 영역을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 영역의 불변 도메인을 자연 발생(야생형) 면역글로불린 분자로부터 아미노산 서열이 변하도록 변형시킬 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 불변 도메인(C_H1, 힌지, C_H2 또는 C_H3) 및/또는 경쇄 불변 도메인(C_L) 중 하나 이상에 대한 변경 또는 변형을 포함할 수 있다. 예시적인 변형은 하나 이상의 도메인에서 하나 이상의 아미노산의 부가, 결실 또는 치환을 포함한다.
- [0221] "힌지 영역"은 C_H1 도메인을 C_H2 도메인에 결합시키는 중쇄 분자의 영역을 포함한다. 이 힌지 영역은 약 25개의 잔기를 포함하고 유연하여 2개의 N-말단 항원 결합 영역이 독립적으로 움직일 수 있다. 힌지 영역은 3개의 별개의 도메인: 상부, 중간 및 하부 힌지 도메인으로 세분될 수 있다(Roux et al., 1998. J Immunol. 161(8):4083-90).
- [0222] "고가변 루프"는 엄격하게는 상보성 결정 영역(CDR)과 동의어가 아닌 용어인데, 그 이유는 고가변 루프(HV)는 구조를 기반으로 정의되는 반면, CDR은 서열 가변성을 기반으로 정의되고(Kabat et al., 1991. *Sequences of proteins of immunological interest* (5th ed.). Bethesda, MD: U.S. Dep. of Health and Human Services) HV 및 CDR의 한계는 일부 V_H 및 V_L 도메인에서 상이할 수 있기 때문이다.
- [0223] "동일성" 또는 "일치하는"은 본원에서 2개 이상의 아미노산 서열 또는 2개 이상의 핵산 서열 사이의 관계에 사용될 때, 2개 이상의 아미노산 잔기 또는 핵산 잔기의 스트링 간의 합치 수에 의해 결정되는 바와 같이, 아미노산 서열 또는 핵산 서열 간의 서열 관련 정도를 지칭한다. "동일성"은 특정의 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램(즉, "알고리즘")에 의해 다루어지는 끊임 정렬(존재하는 경우)을 갖는 2개 이상의 서열 중 더 작은 서열 사이의 일치하는 합치의 퍼센트를 측정한다. 관련된 아미노산 서열 또는 핵산 서열의 동일성은 공지된 방법에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 이러한 방법에는 비제한적으로, 하기 문헌에 기재된 것들이 있다: Lesk A. M. (1988). *Computational molecular biology: Sources and methods for sequence analysis*. New York, NY: Oxford University Press; Smith D. W. (1993). *Biocomputing: Informatics and genome projects*. San Diego, CA: Academic Press; Griffin A. M. & Griffin H. G. (1994). *Computer analysis of sequence data, Part 1*.

Totowa, NJ: Humana Press; von Heijne G. (1987). *Sequence analysis in molecular biology: treasure trove or trivial pursuit*. San Diego, CA: Academic press; Gribskov M. R. & Devereux J. (1991). *Sequence analysis primer*. New York, NY: Stockton Press; Carillo *et al.*, 1988. *SIAM J Appl Math.* **48(5)**:1073-82. 동일성을 결정하기 위한 바람직한 방법은 시험된 서열 간에 가장 큰 합치를 제공하도록 설계된다. 동일성을 결정하는 방법은 공개적으로 입수할 수 있는 컴퓨터 프로그램에 기재되어 있다. 2개 서열 간의 동일성을 결정하기 위한 바람직한 컴퓨터 프로그램 방법은 GAP(Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI; Devereux *et al.*, 1984. *Nucleic Acids Res.* **12(1 Pt 1)**:387-95), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA(Altschul *et al.*, 1990. *J Mol Biol.* **215(3)**:403-10)를 포함한, GCG 프로그램 패키지를 포함한다. BLASTX 프로그램은 the National Center for Biotechnology Information(NCBI) 및 다른 출처(BLAST Manual, Altschul *et al.* NCB/NLM/NIH Bethesda, Md. 20894)로부터 공개적으로 입수할 수 있다. 주지된 Smith Waterman 알고리즘을 사용하여 동일성을 확인할 수도 있다.

[0224] "인터류킨-2" 또는 "IL-2"는 달리 명시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 IL-2를 지칭한다. 이 용어는 가공되지 않은 IL-2뿐만 아니라 세포에서 가공되는 IL-2의 모든 형태를 포함한다. 상기 용어는 또한 IL-2의 자연 발생 변이체(예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포함한다. 하나의 구현예에서, IL-2는 서열번호 93의 서열을 갖는 인간 IL-2이다.

[0225] 서열번호 93

```
MYRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNP
KLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISN
INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
```

[0226]

[0227] "노틴(knottin)"(또한 억제제 시스템 매듭으로 지칭될 수도 있다)은 3개의 디설파이드 가교를 함유하는 단백질 구조 동기를 포함하는 항체 모방체를 지칭한다.

[0228] "포유동물"은 인간, 비-인간 영장류, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 반려동물, 예를 들어 개, 고양이, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 토끼, 원숭이 등을 포함한 임의의 포유동물을 지칭한다. 바람직하게 포유동물은 인간이다.

[0229] "단클론 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭한다, 즉 집단에 포함된 개별 항체는 소량으로 존재할 수도 있는 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 일치한다. 단클론 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원 부위에 대한 것이다. 더욱 또한, 상이한 결정인자(에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체 제제와 달리, 각각의 단클론 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대한 것이다. 단클론 항체는 그의 특이성 외에도, 다른 항체에 오염되지 않은 상태에서 합성이 가능하다는 장점이 있다. 수식어 "단클론"은 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따른 단클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 문헌[Kohler *et al.*, 1975. *Nature.* **256(5517)**:495-7]에 의해 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조되거나, 또는 세균, 진핵 동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법을 사용하여 제조될 수 있다(미국특허 제4,816,567호). "단클론 항체"는 또한, 예를 들어 하기 문헌에 기재된 기법을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다: Clackson *et al.*, 1991. *Nature.* **352(6336)**:624-8 및 Marks *et al.*, 1991. *J Mol Biol.* **222(3)**:581-97.

[0230] "나노바디"는 자연 발생 중쇄 항체의 독특한 구조적 및 기능적 특성을 포함하는 항체-유래된 치료적 단백질을 지칭한다(Muyldermans, 2013. *Annu Rev Biochem.* **82**:775-97). 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(VHH) 및 2개의 불변 도메인(C_H2 및 C_H3)을 함유할 수 있다.

[0231] "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 예방적 및 예방 조치를 지칭하며, 여기서 목적은 주어진 기간 동안 대상체가 병리학적 상태 또는 장애를 발병할 기회를 줄이는 것이다. 이러한 감소는, 예를 들어 대상체에서 병리학적 상태 또는 장애의 적어도 하나의 증상의 지연된 발병으로 반영될 수 있다.

[0232] "조절 T 세포" 또는 "Treg 세포"는 다른 T 세포의 반응을 억제할 수 있는 특화된 유형의 T 세포, 특히 CD4⁺ T 세포를 지칭한다. Treg 세포는 일반적으로 CD4, IL-2 수용체의 α-서브유닛(CD25) 및 전사 인자 포크헤드 박스 P3(Foxp3)의 발현을 특징으로 하며, 종양에 의해 발현된 것을 포함하여, 항원에 대한 말초 자기 관용의 유도 및 유지에 중요한 역할을 한다. 보다 최근에, CD8 Treg가 또한 기재되었다.

- [0233] 본원에 사용된 바와 같은 "**단쇄 항체**"는 비제한적으로 (1) 단쇄 Fv 분자(scFv); (2) 단지 하나의 경쇄 가변 도메인을 함유하는 단쇄 단백질, 또는 연관된 중쇄 모이어티 없이 경쇄 가변 도메인의 3개의 CDR을 함유하는 이의 단편; 및 (3) 단지 하나의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단쇄 단백질, 또는 연관된 경쇄 모이어티 없이 중쇄 가변 영역의 3개의 CDR을 함유하는 이의 단편을 포함한, 인접한 아미노산 잔기의 하나의 중단되지 않은 서열을 포함 하거나 또는 상기로 이루어지는 1차 구조를 갖는 단백질인 임의의 항체 또는 이의 단편을 지칭한다.
- [0234] "sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "**단쇄 Fv**"는 단일 아미노산 쇄에 연결된 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편을 지칭한다. 바람직하게, scFv 아미노산 서열은 scFv가 항원 결합을 위해 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는, V_H 와 V_L 도메인 간의 펩티드 링커를 추가로 포함한다.
- [0235] 본원에 사용된 바와 같은 "**대상체**"는 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다. 하나의 구현예에서, 대상체는 "**환자**", 즉 의학적 관리를 기다리고 있거나, 의학적 관리를 받고 있거나, 의학적 시술의 대상이었거나/이거나/ 될 것이거나, 또는 질병의 발달에 대해 모니터링되는 온혈 동물, 보다 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0236] "**치료 유효량**"은 표적에 대해 유의한 부정적인 또는 불리한 부작용을 일으키지 않으면서 (1) 질병, 장애 또는 상태의 개시를 지연 또는 예방하거나; (2) 질병, 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상의 진행, 악화 또는 황폐를 늦추거나 정지시키거나; (3) 질병, 장애 또는 상태의 증상을 개선시키거나; (4) 질병, 장애 또는 상태의 중증도 또는 발병률을 감소시키거나; 또는 (5) 질병, 장애 또는 상태를 치유하는 것을 목표로 하는, 본원에 기재된 바 와 같은 항체의 수준 또는 양을 지칭한다. 치료 유효량은 질병, 장애 또는 상태의 개시 전에, 예방적 또는 예방 작용을 위해 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 치료 유효량은 치료적 작용을 위해 질병, 장애 또는 상태의 개시 후에 투여될 수 있다.
- [0237] "**치료하는**" 또는 "**치료**" 또는 "**완화**"는 치료적 치료 및 예방적 또는 예방 조치 모두를 지칭하며; 여기서 목적은 표적화된 병리학적 상태 또는 장애를 예방하거나 늦추는(줄이는) 것이다. 치료가 필요한 대상체는 이미 장애가 있는 대상체뿐만 아니라 장애가 있을 경향이 있는 대상체 또는 장애가 예방되어야 하는 대상체를 포함한다. 하 나의 구현예에서, 대상체는 치료량의 본 발명에 따른 항체를 수용한 후, 하기 중 적어도 하나를 나타내면 암 또는 감염병에 대해 성공적으로 "치료된" 것이다: 암세포(또는 종양 크기) 또는 병원성 세포 수의 감소; 암성 또는 병원성인 전체 세포 퍼센트의 감소; 치료하고자 하는 암 또는 감염병과 연관된 증상 중 하나 이상의 어느 정 도의 경감; 이환율 및 사망률 감소; 및 삶의 질 문제 개선. 질병의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상 기 매개변수는 의사에게 친숙한 일상적인 절차로 쉽게 측정될 수 있다.
- [0238] "**종양 침윤성 Treg**"는 증가된 침윤, 국소적 확대, 생존 이점 및 통상적인 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 세포로부터의 제자리 발달을 포함한, 몇 가지 뚜렷한 기전의 결과로서 신생물 병변 내에 축적되는 $CD25^{+hi}$ Foxp3⁺ 조절 T 세포에 관한 것이다.
- [0239] "**유니바디(unibody)**"는 IgG4 항체의 힌지 영역이 결여된 항체 단편을 지칭한다. 힌지 영역의 결실은 본질적으로 전통적인 IgG4 항체 크기의 절반이고 IgG4 항체의 2가 결합 영역보다는 1가 결합 영역을 갖는 분자를 생성시킨 다.
- [0240] "**가변적인**"은 가변 도메인 V_H 및 V_L 의 특정 영역이 항체마다 그 서열이 광범위하게 상이하고 표적 항원에 대한 각 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다는 사실을 지칭한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전체에 고르게 분포되지 않는다. 이는 항원 결합 부위의 일부를 형성하는 V_L 도메인 및 V_H 도메인 각각에서 "고가변 루 프"라고 칭하는 3개의 분절에 집중되어 있다. V_L 경쇄 도메인의 제1, 제2 및 제3 고가변 루프는 본원에서 L1 (λ), L2(λ) 및 L3(λ)로 지칭되고, V_L 도메인 중에 잔기 24-33(L1(λ), 9, 10 또는 11개의 아미노산 잔기로 이루어짐), 49-53(L2(λ), 3개의 잔기로 이루어짐) 및 90-96(L3(λ), 6개의 잔기로 이루어짐)을 포함하는 것으로 정 의될 수 있다(Morea et al., 2000. Methods. 20(3) :267-79). V_H 경쇄 도메인의 제1, 제2 및 제3 고가 변 루프는 본원에서 L1(κ), L2(κ) 및 L3(κ)로 지칭되고, V_L 도메인 중에 잔기 25-33(L1(κ), 6, 7, 8, 11, 12 또는 13개의 잔기로 이루어짐), 49-53(L2(κ), 3개 잔기로 이루어짐) 및 90-97(L3(κ), 6개의 잔기로 이루어 짐)을 포함하는 것으로 정 의될 수 있다(상기 문헌[Morea et al.]). V_H 도메인의 제1, 제2 및 제3 고가변 루프 는 본원에서 H1, H2 및 H3으로 지칭되고, V_H 도메인 중에 잔기 25-33(H1, 7, 8 또는 9개의 잔기로 이루어짐), 52-56(H2, 3 또는 4개의 잔기로 이루어짐) 및 91-105(H3, 길이가 매우 가변적임)를 포함하는 것으로 정 의될 수 있다(상기 문헌[Morea et al.]). 달리 나타내지 않는 한, L1, L2 및 L3이라는 용어는 각각 V_L 도메인의 제1,

제2 및 제3 고가변 루프를 지칭하고, V_K 및 V_L 아이소타입 모두로부터 수득된 고가변 루프를 포함한다. H1, H2 및 H3이라는 용어는 각각 VH 도메인의 제1, 제2 및 제3 고가변 루프를 지칭하며 감마(γ), 뮤(μ), 알파(α), 델타(δ) 또는 엡실론(ϵ)을 포함한 공지된 중쇄 아이소타입 중 어느 하나로부터 수득된 고가변 루프를 포함한다. 고가변 루프 L1, L2, L3, H1, H2 및 H3은 각각 상기 정의된 바와 같은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"의 일부를 포함할 수 있다.

[0241] "**버사바디(versabody)**"는 항체 모방 기술을 지칭한다. 상기는 시스템인이 15% 초과인 3-5 kDa의 작은 단백질로, 고밀도 디설파이드 스캐폴드를 형성하여 전형적인 단백질이 갖는 소수성 코어를 대체한다. 소수성 코어를 포함하는 다수의 소수성 아미노산의, 적은 수의 디설파이드에 의한 대체는 더 작고 더 친수성(응집 및 비특이적 결합이 더 적음)이며, 프로테아제 및 열에 더 내성이 있는 단백질을 생성시키고, MHC 제시에 가장 많이 기여하는 잔기가 소수성이기 때문에 T 세포 에피토프 밀도가 낮다. 이러한 네 가지 특성 모두 면역원성에 영향을 미치는 것으로 주지되어 있으며 함께 면역원성을 크게 감소시킬 것으로 예상된다.

[0242] **상세한 설명**

[0243] 다양한 연구가 무린 모델에서 IL-2와 CD25 간의 상호작용을 분석하였다. 종양-보유 마우스에서, 예를 들어 PC61과 같은 항-CD25 항체로 CD25에 대한 IL-2의 결합을 차단하면 FoxP3 발현 및 Treg 억제 기능이 모두 상실되는 것으로 나타났다. 이 결과는 CD25에 결합하는 IL2의 차단이 암 발병을 예방하는 유망한 방법임을 나타낸다. 최근에, Vargas 등(2017, Immunity 48(6), 577-586)은 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC) 또는 보체-매개 세포독성 기전(CDC)을 통해 종양-내 Treg 고갈을 허용하여 무린 종양 모델에서 유의한 치료적 이점을 제공하는 PC61 항체의 Fc 최적화된 형태를 개발하였다. Treg에서 CD25 및 IL-2 경로의 생리학적 중요성을 감안할 때, 상기 경로의 차단은 강력하고 유망한 항종양 면역요법인 것처럼 보였다.

[0244] 항종양 면역요법으로서 IL-2 경로 차단의 명백한 가능성에도 불구하고, IL-2 경로의 조작은 면역자극 및 면역조절 기능을 모두 조절하기 때문에 주의 깊게 조사되어야 한다. 실제로 IL-2 경로는 면역 반응을 조절하고 말초의 자기-관용을 유지하는 데 중요한 역할을 하는 동시에 T 세포의 증식과 생존뿐만 아니라 효과기 및 기억 T 세포 생성에 필수적인 T 세포 성장 인자로도 작용한다. 더욱 또한 IL-2 수용체는 효과기 T 세포와 골수 수지상 세포에서 일시적으로 발현되므로 IL-2 경로 조작은 예를 들어 항종양 효과기 T 세포, 특히 CD8+ 효과기 T 세포의 변경, 기능과 같은 예기치 않은 결과를 야기하여 암 진행을 초래할 수 있다.

[0245] 면역계의 성분으로서, 효과기 CD8+ T 세포는 종양을 억제하는 데 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 효과기 CD8+ T 세포는 그랜자임 및 퍼포린과 같은 세포독성 분자로 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. CD8+ T 세포에 의해 생성되는 IFN- γ 는 종양 세포에 의한 MHC 부류 I 항원의 발현을 증가시켜 이를 CD8+ T 세포에 대한 더 양호한 표적이 되게 한다. 따라서 암 동안 효과기 CD8+ T 세포는 종양 세포 제거에 중요하다.

[0246] 여기서, 출원인은 암 동안 효율적인 효과기 T 세포 반응을 유지하면서 Treg를 제거하거나 침묵시키는 것을 목표로 하였다. 따라서, 본 발명은 IL-2 신호전달 경로를 차단하지 않고 특히 Treg를 고갈시킴으로써 강력한 항암 효과를 나타내어, IL-2가 효과기 T 세포를 자극하게 하는 신규의 항-CD25 항체(특히 항-인간 CD25 항체)에 관한 것이다.

[0247] 따라서 본 발명은 먼저 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 단리된 단백질에 관한 것이다.

[0248] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질은 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 CD25(hCD25)에 결합한다.

[0249] 본원에 사용된 바와 같은 "**단리된 단백질**", 특히 "**단리된 항체**"는 단백질, 특히 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 단백질 또는 항체가 실질적으로 없는 항체(예를 들어, hCD25에 특이적으로 결합하는 단리된 단백질 또는 항체는 hCD25 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 단백질 또는 항체가 실질적으로 없다)를 지칭하고자 한다. 그러나 hCD25에 특이적으로 결합하는 단리된 단백질, 특히 단리된 항체는 다른 종의 hCD25 분자와 같은 다른 항원에 대해 교차 반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 단백질 또는 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질, 특히 비제한적으로, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비-단백질성 성분을 포함하는 단백질 또는 항체의 치료적 용도를 방해하는 것들이 실질적으로 없을 수 있다.

[0250] 하나의 구현예에서, 단리된 단백질, 특히 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제한다.

[0251] 하나의 구현예에서, 단리된 단백질 또는 항체(또는 이의 항원-결합 단편)를:

[0252] (1) Lowry 방법에 의해 결정된 바와 같이 단백질 또는 항체(또는 이의 항원-결합 단편)의 중량을 기준으로 80%,

85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 초과, 및 가장 바람직하게는 96%, 97%, 98% 또는 99% 초과;

- [0253] (2) 회전 겹 서열분석기를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻기에 충분한 정도; 또는
- [0254] (3) 환원 또는 비-환원 조건 하에서, 쿠마씨 블루, 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하여 SDS-PAGE에 의해 나타난 바와 같은 균질성
- [0255] 으로 정제한다.
- [0256] 본 발명에 따르면, 단리된 단백질, 특히 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD25를 통한 인터류킨-2(IL-2)의 신호전달을 억제하지 않는다. 하나의 구현예에서, 단리된 단백질은 인간 CD25에 대한 IL-2의 결합을 억제하지 않는다. 하나의 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 CD25에 대한 IL-2의 결합을 억제하지 않으므로 본원에서 "비-차단 항체"로 지칭될 수 있다.
- [0257] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편 부재하의 IL-2 신호전달과 비교하여 IL-2 신호전달의 50% 미만을 억제한다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편 부재하의 IL-2 신호전달과 비교하여 IL-2 신호전달의 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 미만을 억제한다.
- [0258] IL-2 신호전달을 측정하는 방법은 당업계에 주지되어 있으며, 예를 들어 IL-2 수용체 신호전달의 유도 측정(예를 들어, 인산화된 STAT5a의 검출에 의해), T 세포 증식의 유도 측정(예를 들어, 특히 CellTrace™ 세포 증식 키트를 사용한 Ki-67의 검출에 의해, MLR 실험에서 IL-2의 존재 하에 T 세포 증식의 직접적인 평가에 의해(예를 들어, IL-2의 존재 하에 CD3 및 CD28에 의한 세포의 활성화 포함), 또는 예를 들어 CTLL2 세포주와 같이 증식을 위해 IL-2에 의존하는 세포주를 사용함에 의해), 및/또는 활성화 마커(예를 들어, CD25, CD69, 세포독성 분자, 예를 들어 그랜자임 B)의 측정을 포함한다.
- [0259] 하나의 구현예에서, 본 발명의 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포의 증식 및/또는 활성화를 억제하지 않는다. 하나의 구현예에서, 본 발명의 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포의 IL-2 유도 증식을 억제하지 않는다. IL-2 유도된 증식을 측정하기 위해 사용될 수 있는 방법의 예는 IL-2의 존재 하에 배양된 T 세포의 세포 분열 및 유식 세포측정법에 의한 측정 및 모니터링을 포함한다. 상기 방법의 예는 실시예 부분에서 제공된다.
- [0260] 하나의 구현예에서, 본 발명의 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포의 IL-2 유도된 증식을 아이소타입 대조용 항체를 사용하는 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포의 IL-2 유도된 증식과 비교하여 30% 미만, 바람직하게는 25%, 20%, 15%, 10% 미만까지 억제한다.
- [0261] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포에서 STAT5a의 인산화를 억제하지 않는다.
- [0262] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 각각 단백질, 항체 또는 항원-결합 단편 부재 하의 CD25에 대한 IL-2 결합과 비교하여 CD25에 대한 IL-2 결합을 50% 미만으로 억제한다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 각각 단백질, 항체 또는 항원-결합 단편 부재 하의 CD25에 대한 IL-2 결합과 비교하여 CD25에 대한 IL-2 결합을 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 미만으로 억제한다.
- [0263] CD25에 대한 IL-2 결합을 측정하는 방법의 예는 당업자에게 주지되어 있으며, CD25 상의 표지된 IL-2, 예를 들어 CD25 상의 비오틴화된 또는 방사성표지된 IL-2의 검출을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0264] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 인간 CD25(hCD25)에 대해 특이적이다.
- [0265] 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이들이 약 $10^6 M^{-1}$ 이상, 바람직하게는 약 $10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $5 \times 10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $5 \times 10^9 M^{-1}$ 이상의 친화도 상수(K_A)로 상기 항원(예를 들어 CD25)과 검출가능한 수준으로 반응하는 경우 항원에 "특이적"이거나, "면역특이적"이거나 또는 "특이적으로 결합한다"고 한다. 동족 항원에 대한 단백질 또

는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도는 또한 통상적으로 평형 해리 상수(K_D)로 표현된다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기가 바람직하게는 $10^6 M^{-1}$ 이하, 바람직하게는 약 $10^{-7} M$, $5 \cdot 10^{-8} M$, $10^{-8} M$, $5 \cdot 10^{-9} M$, $10^{-9} M$ 이하의 K_D 로 상기 항원(예를 들어 CD25)과 검출가능한 수준으로 반응하는 경우 항원에 "면역특이적"이거나, "특이적"이거나 또는 "특이적으로 결합한다"고 한다.

- [0266] 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도는 통상적인 기법, 예를 들어 문헌[Scatchard, 1949. *Ann NY Acad Sci.* 51:660-672]에 기재된 기법을 사용하여 쉽게 측정될 수 있다. 항원, 세포 또는 조직에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합 특성은 일반적으로, 예를 들어 ELISA, 면역형광-기반 분석, 예를 들어 면역-조직화학(IHC) 및/또는 형광-활성화된 세포 분류(FACS)를 포함하는 면역검출 방법을 사용하여, 또는 표면 플라스몬 공명(SPR, 예를 들어, BIAcore® 사용)에 의해 측정되고 평가될 수 있다.
- [0267] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질(특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 인간 CD25에의 결합에 대해 약 $30 \cdot 10^{-9} M$ 이하, 바람직하게는 약 $20 \cdot 10^{-9} M$ 이하, 바람직하게는 약 $10 \cdot 10^{-9} M$ 이하, 바람직하게는 약 $5 \cdot 10^{-9} M$ 이하, 바람직하게는 약 $1 \cdot 10^{-9} M$ 이하의 K_D 를 나타낸다. 하나의 구현예에서, 인간 CD25에의 결합에 대한 본 발명의 단백질의 K_D 는 약 $1 \cdot 10^{-10} M$ 내지 약 $20 \cdot 10^{-9} M$, 바람직하게는 약 $6 \cdot 10^{-10} M$ 내지 약 $10 \cdot 10^{-9} M$ 의 범위이다.
- [0268] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다클론성이다.
- [0269] 또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단클론성이다.
- [0270] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 전체 항체, 인간화된 항체, 단쇄 항체, 이량체성 단쇄 항체, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fd, 푸코실 제거된 항체, 이중특이적 항체, 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디를 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 분자이다.
- [0271] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 전체 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 푸코실 제거된 항체, 이중특이적 항체, 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디를 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 분자이다.
- [0272] 항체의 항원-결합 단편은 표준 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 예를 들어, Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 통상적인 기법에 따라, 단리된 항체의 프로테아제 절단에 의해 생성시킬 수 있다.
- [0273] 또한, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 공지된 방법을 사용하여 변형될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 생체내 제거를 늦추고 보다 바람직한 약동학적 프로파일을 얻기 위해, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로 변형시킬 수 있다. PEG를 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 커플링 및 부위-특이적으로 접합시키는 방법은 예를 들어 하기의 문헌에 기재되어 있다: Leong *et al.*, 2001. *Cytokine*. 16(3):106-19; Delgado *et al.*, 1996. *Br J Cancer*. 73(2):175-82.
- [0274] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 유니바디, 도메인 항체 및 나노바디를 포함하거나 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 분자이다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 유니바디이다.
- [0275] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질은 아피바디, 알파바디, 아르마딜로 반복 단백질 기반 스캐폴드, 노틴, 도메인 쿨리츠 펩티드, 아필린, 아피틴, 아드벡틴, 아트리머, 에바신, DARPin, 안티칼린, 아비머, 피노머, 버사바디 또는 듀오칼린을 포함하거나 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 항체 모방체이다.
- [0276] 하나의 구현예에서, 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 항체 모방체는 CD25, 바람직하게는 인간 CD25의 에피토프에 결합한다. 하나의 구현예에서, 상기 에피토프는 예를 들어 CD25(바람직하게는 인간 CD25) 중 2개 또는 3개의 아미노산 서열을 포함하는 에피토프와 같은 입체형태적 에피토프이다. 하나의 구현예에서, 상기 에피토프는 CD25에 의한 IL-2의 결합에 관여하는 아미노산을 포함하지 않는다.
- [0277] 하기에, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, CDR 넘버링 및 정의는 IMGT® 넘버링 시스템을 따른다.
- [0278] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 보다 바람직하게는 3개의 하기 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역(본원에서는 VH로 약칭함)을

포함한다:

- [0279] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0280] CDR2: VISYDGX₁NX₂YYX₃DSVKG(서열번호 2) 여기서 X₁는 S 또는 D이고, X₂는 K 또는 T이고, X₃은 A 또는 R이고; 및 /또는
- [0281] CDR3: GX₄NSGYD(서열번호 3), 여기서 X₄는 W 또는 L이다.
- [0282] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH를 포함한다:
- [0283] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0284] CDR2: VISYDGX₁NX₂YYX₃DSVKG(서열번호 2) 여기서 X₁은 S 또는 D이고, X₂는 K 또는 T이고, X₃은 A 또는 R이고; 및
- [0285] CDR3: GX₄NSGYD(서열번호 3), 여기서 X₄는 W 또는 L이다.
- [0286] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH를 포함한다:
- [0287] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0288] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0289] CDR3: GWNSGYD(서열번호 8).
- [0290] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH를 포함한다:
- [0291] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0292] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0293] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17).
- [0294] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH를 포함한다:
- [0295] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0296] CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- [0297] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17).
- [0298] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH를 포함한다:
- [0299] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0300] CDR2: VISYDGSNTYYADSVKG(서열번호 26); 및
- [0301] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17).
- [0302] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH를 포함한다:
- [0303] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0304] CDR2: VISYDGDNKYYADSVKG(서열번호 27); 및
- [0305] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17).
- [0306] 하나의 구현예에서, 서열번호 1-3, 7, 8, 17, 25-27을 갖는 VH의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상이한 아미노산에 의해 치환된 1, 2, 3 또는 그 이상의 아미노산을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [0307] 하나의 구현예에서, 서열번호 1-3, 7, 8, 17, 25-27을 갖는 VH의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0308] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 보다 바람직하게는 3개의 하기 상보성-결정 영역(CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로서 약칭된다)을 포함한다:
- [0309] CDR1: RASQX₅X₆X₇X₈X₉LN(서열번호 4), 여기서 X₅는 S 또는 N이고, X₆은 V 또는 I이고, X₇은 N 또는 S이고, X₈은 S 또는 K이고, X₉는 F 또는 Y이고;
- [0310] CDR2: GTX₁₀SLQS(서열번호 5), 여기서 X₁₀은 S 또는 N이고; 및/또는
- [0311] CDR3: QQYX₁₁SWPWT(서열번호 6), 여기서 X₁₁은 T 또는 N이다.
- [0312] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0313] CDR1: RASQX₅X₆X₇X₈X₉LN(서열번호 4), 여기서 X₅는 S 또는 N이고, X₆ is V 또는 I이고, X₇은 N 또는 S이고, X₈은 S 또는 K이고, X₉는 F 또는 Y이고;
- [0314] CDR2: GTX₁₀SLQS(서열번호 5), 여기서 X₁₀은 S 또는 N이고; 및
- [0315] CDR3: QQYX₁₁SWPWT(서열번호 6), 여기서 X₁₁은 T 또는 N이다.
- [0316] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0317] CDR1: RASQSVNSFLN(서열번호 9);
- [0318] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0319] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0320] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0321] CDR1: RASQSVNSYLN(서열번호 12);
- [0322] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0323] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0324] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0325] CDR1: RASQSISSYLN(서열번호 15);
- [0326] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0327] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0328] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0329] CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- [0330] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0331] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0332] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:

- [0333] CDR1: RASQSVSKFLN(서열번호 18);
- [0334] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0335] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0336] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0337] CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0338] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0339] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0340] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0341] CDR1: RASQNISSFLN(서열번호 20);
- [0342] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0343] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0344] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0345] CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- [0346] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0347] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0348] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0349] CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- [0350] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0351] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0352] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0353] CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- [0354] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0355] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0356] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0357] CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- [0358] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0359] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0360] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0361] CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0362] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0363] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).

- [0364] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0365] CDR1: RASQSVSSYLN(서열번호 24);
- [0366] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0367] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0368] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0369] CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- [0370] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0371] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0372] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0373] CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- [0374] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0375] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0376] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR 중 적어도 하나(예를 들어 1, 2 또는 3개), 및 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL을 포함한다:
- [0377] CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- [0378] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0379] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0380] 하나의 구현예에서, 서열번호 4-6, 9-16, 18-24를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상이한 아미노산에 의해 치환된 1, 2, 3 또는 그 이상의 아미노산을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0381] 하나의 구현예에서, 서열번호 4-6, 9-16, 18-24를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0382] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0383] - 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 보다 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0384] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0385] CDR2: VISYDGX₁NX₂YYX₃DSVKG(서열번호 2) 여기서 X₁은 S 또는 D이고, X₂는 K 또는 T이고, X₃은 A 또는 R이고; 및/또는
- [0386] CDR3: GX₄NSGYD(서열번호 3), 여기서 X₄는 W 또는 L임; 및
- [0387] - 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 보다 바람직하게는 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0388] CDR1: RASQX₅X₆X₇X₈LN(서열번호 4), 여기서 X₅는 S 또는 N이고, X₆은 V 또는 I이고, X₇은 N 또는 S이고, X₈은 S 또는 K이고, X₉는 F 또는 Y이고;
- [0389] CDR2: GTX₁₀SLQS(서열번호 5), 여기서 X₁₀은 S 또는 N이고; 및/또는
- [0390] CDR3: QQYX₁₁SWPWT(서열번호 6), 여기서 X₁₁은 T 또는 N이다.
- [0391] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

- [0392] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0393] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0394] CDR2: VISYDGX₁NX₂YYX₃DSVKG(서열번호 2) 여기서 X₁은 S 또는 D이고, X₂는 K 또는 T이고, X₃은 A 또는 R이고; 및
- [0395] CDR3: GX₄NSGYD(서열번호 3), 여기서 X₄는 W 또는 L임; 및
- [0396] 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0397] CDR1: RASQX₅X₆X₇X₈X₉LN(서열번호 4), 여기서 X₅는 S 또는 N이고, X₆은 V 또는 I이고, X₇은 N 또는 S이고, X₈은 S 또는 K이고, X₉는 F 또는 Y이고;
- [0398] CDR2: GTX₁₀SLQS(서열번호 5), 여기서 X₁₀은 S 또는 N이고;
- [0399] CDR3: QQYX₁₁SWPWT(서열번호 6), 여기서 X₁₁은 T 또는 N이다.
- [0400] 하나의 구현예에서, 서열번호 1-3을 갖는 VH 및/또는 서열번호 4-6을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0401] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0402] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0403] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0404] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0405] CDR3: GWNSGYD(서열번호 8); 및
- [0406] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0407] CDR1: RASQSVNSFLN(서열번호 9);
- [0408] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0409] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0410] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7-8을 갖는 VH 및/또는 서열번호 9-11을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0411] 서열번호 1, 7-8을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 9-11을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 H07이다.
- [0412] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0413] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0414] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0415] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0416] CDR3: GWNSGYD(서열번호 8); 및
- [0417] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0418] CDR1: RASQSVNSYLN(서열번호 12);
- [0419] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0420] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0421] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7-8을 갖는 VH 및/또는 서열번호 12-14를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [0422] 서열번호 1, 7-8을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 12-14를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 G02이다.
- [0423] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0424] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0425] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0426] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0427] CDR3: GWNSGYD(서열번호 8); 및
- [0428] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0429] CDR1: RASQSISSYLN(서열번호 15);
- [0430] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0431] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0432] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7-8을 갖는 VH 및/또는 서열번호 13-15를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0433] 서열번호 1, 7-8을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13-15를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 E04이다.
- [0434] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0435] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0436] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0437] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0438] CDR3: GWNSGYD(서열번호 8); 및
- [0439] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0440] CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- [0441] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0442] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0443] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7-8을 갖는 VH 및/또는 서열번호 11, 13 및 16을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0444] 서열번호 1, 7-8을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 11, 13 및 16을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 D05이다.
- [0445] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0446] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0447] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0448] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0449] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0450] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:

- [0451] CDR1: RASQSVSKFLN(서열번호 18);
- [0452] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0453] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0454] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 18을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0455] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 18을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 H09이다.
- [0456] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0457] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0458] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0459] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0460] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0461] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0462] CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0463] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0464] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0465] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 10, 14 및 19를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0466] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10, 14 및 19를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 E04-2이다.
- [0467] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0468] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0469] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0470] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0471] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0472] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0473] CDR1: RASQNISSFLN(서열번호 20);
- [0474] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0475] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0476] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 20을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0477] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 20을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 B01이다.

- [0478] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0479] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0480] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0481] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0482] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0483] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0484] CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- [0485] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0486] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0487] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 11, 13 및 21을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0488] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 11, 13 및 21을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 C01이다.
- [0489] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0490] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0491] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0492] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0493] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0494] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0495] CDR1: RASQSVSSFLN(서열번호 16);
- [0496] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0497] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0498] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 16을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0499] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 16을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 G01이다.
- [0500] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0501] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0502] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0503] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0504] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0505] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0506] CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);
- [0507] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및

- [0508] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0509] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 10, 11 및 22를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0510] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10, 11 및 22를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 H01이다.
- [0511] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0512] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0513] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0514] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0515] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0516] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0517] CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- [0518] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0519] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0520] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 23을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0521] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 23을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 G02-2이다.
- [0522] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0523] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0524] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0525] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0526] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0527] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0528] CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0529] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0530] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0531] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 19, 13 및 11을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0532] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 19, 13 및 11을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 B-07이다.
- [0533] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0534] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:

- [0535] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0536] CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG(서열번호 7); 및
- [0537] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0538] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0539] CDR1: RASQSVSSYLN(서열번호 24);
- [0540] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0541] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0542] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 VH 및/또는 서열번호 11, 13 및 24를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0543] 서열번호 1, 7 및 17을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 11, 13 및 24를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 H08이다.
- [0544] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0545] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0546] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0547] CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- [0548] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0549] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0550] CDR1: RASQSISSFLN(서열번호 21);
- [0551] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0552] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0553] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 17 및 25를 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 21을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0554] 서열번호 1, 17 및 25를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 21을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 D01이다.
- [0555] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0556] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:
- [0557] CDR1: NHAMA(서열번호 1);
- [0558] CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및
- [0559] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0560] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0561] CDR1: RASQNINSFLN(서열번호 19);
- [0562] CDR2: GTSSLQS(서열번호 10); 및
- [0563] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).
- [0564] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 17 및 25를 갖는 VH 및/또는 서열번호 10, 14 및 19를 갖는 VL의 CDR1, CDR2

및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0565] 서열번호 1, 17 및 25를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10, 14 및 19를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 B05이다.

[0566] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0567] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:

[0568] CDR1: NHAMA(서열번호 1);

[0569] CDR2: VISYDGSNKYYRDSVKG(서열번호 25); 및

[0570] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및

[0571] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:

[0572] CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);

[0573] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및

[0574] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).

[0575] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 17 및 25를 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 22를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0576] 서열번호 1, 17 및 25를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 22를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 G09 및 H02이다.

[0577] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0578] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:

[0579] CDR1: NHAMA(서열번호 1);

[0580] CDR2: VISYDGSNTYYADSVKG(서열번호 26); 및

[0581] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및

[0582] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:

[0583] CDR1: RASQNVSSFLN(서열번호 22);

[0584] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및

[0585] CDR3: QQYNSWPWT(서열번호 14).

[0586] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 17 및 26을 갖는 VH 및/또는 서열번호 13, 14 및 22를 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0587] 서열번호 1, 17 및 26을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13, 14 및 22를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 F03이다.

[0588] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0589] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VH:

[0590] CDR1: NHAMA(서열번호 1);

[0591] CDR2: VISYDGDNKYYADSVKG(서열번호 27); 및

- [0592] CDR3: GLNSGYD(서열번호 17); 및
- [0593] - 3개의 하기 CDR을 포함하는 VL:
- [0594] CDR1: RASQSINSFLN(서열번호 23);
- [0595] CDR2: GTNSLQS(서열번호 13); 및
- [0596] CDR3: QQYTSWPWT(서열번호 11).
- [0597] 하나의 구현예에서, 서열번호 1, 17 및 27을 갖는 VH 및/또는 서열번호 11, 13 및 23을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 어느 하나는 상응하는 서열번호에 나열된 특정 CDR 또는 CDR 세트와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0598] 서열번호 1, 17 및 27을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열번호 11, 13 및 23을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체의 일례는 B12이다.
- [0599] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 94의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH를 포함하며, 여기서 X_1 는 S 또는 D이고, X_2 는 K 또는 T이고, X_3 은 A 또는 R이고, X_4 는 A 또는 S이고, X_5 는 K 또는 Q이고, X_6 은 N 또는 S이고, X_7 은 W 또는 L이다.
- [0600] **서열번호 94**
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGX₁NX₂YYX₃DSVKGRFTISRDNX₄X₅X₆TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGX₇
NSGYDWGQGLTVTVSS
- [0601]
- [0602] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 96의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH를 포함하며, 여기서 X_1 는 A 또는 S이고 X_2 는 N 또는 S이다.
- [0603] **서열번호 96**
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYRDSVKGRFTISRDNX₁QX₂TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSG
YDWGQGLTVTVSS
- [0604]
- [0605] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 28, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 및 서열번호 39를 포함하는 그룹 중에서 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH를 포함한다.
- [0606] **서열번호 28**
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGWNSGY
DWGQGLTVTVSS
- [0607]
- [0608] **서열번호 29**
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNQNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGLTVTVSS
- [0609]
- [0610] **서열번호 30**
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYRDSVKGRFTISRDNQSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGLTVTVSS
- [0611]

- [0612] 서열번호 31
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0613]
- [0614] 서열번호 32
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0615]
- [0616] 서열번호 33
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0617]
- [0618] 서열번호 34
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0619]
- [0620] 서열번호 35
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYRDSVKGRFTISRDNKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGYD
WGQGTLVTVSS
- [0621]
- [0622] 서열번호 36
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNTYYADSVKGRFTISRDNKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0623]
- [0624] 서열번호 37
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGWNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0625]
- [0626] 서열번호 38
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0627]
- [0628] 서열번호 39
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMAWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGLNSGY
DWGQGTLVTVSS
- [0629]
- [0630] 하나의 구현예에서, VH는 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, 31, 32, 33, 34, 35개 이상의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 서열번호 39의 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 하나의 구현예에서, VH는 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, 31, 32, 33, 34, 35개 이상의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 서열번호 94 또는 서열번호 96의 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0631] 하나의 구현예에서, VH는 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 서열번호 39와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는다. 하나의 구현예에서, VH는 서열번호 94 또는 서열번호 96과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0632] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 95의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL을 포함하며, 여기서 X_1 은 S 또는 N이고, X_2 는 V 또는 I이고, X_3 은 N 또는 S이고, X_4 는 S 또는 K이고, X_5 는 F 또는 Y이고, X_6 은 K 또는 E이고, X_7 은 R 또는 K이고, X_8 은 S 또는 N이고, X_9 는 Y 또는 F이고, X_{10} 은 T 또는 N이다.

[0633] 서열번호 95

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQX₁X₂X₃X₄X₅LNWYQQKPGX₆APX₇RLIYG
TX₈SLQSGVPSRFGSGSGTDX₉TLTISSLQPEDFATYYCQYX₁₀SWPWTFGQGT
KLEIK

[0634]

[0635] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56 및 서열번호 57을 포함하는 그룹 중에서 선택된 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL을 포함한다.

[0636] 서열번호 40

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSVNSFLNWYQQKPGKAPRRLIYGTSSL
QSGVPSRFGSGSGTDTYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGT
KLEIK

[0637]

[0638] 서열번호 41

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSVSKFLNWYQQKPGKAPRRLIYGTNSL
QSGVPSRFGSGSGTDTYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGT
KLEIK

[0639]

[0640] 서열번호 42

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSVNSYLNWYQQKPGKAPRRLIYGTNSL
QSGVPSRFGSGSGTDTYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGT
KLEIK

[0641]

[0642] 서열번호 43

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFGSGSGTDTYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGT
KLEIK

[0643]

[0644] 서열번호 44

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSFLNWYQQKPGKAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGT
KLEIK

[0645]

[0646] 서열번호 45

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQNINSFLNWYQQKPGKAPRRLIYGTSSLQ
SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGT
KLEIK

[0647]

- [0648] 서열번호 46
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNINSFLNWFYQKPGKAPRRLIYGTSSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGTKLEIK
- [0649]
- [0650] 서열번호 47
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNVSSFLNWFYQKPGEAPRRLIYGTNSLQ
QSGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGTKLEIK
- [0651]
- [0652] 서열번호 48
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNISFLNWFYQKPGEAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGTKLEIK
- [0653]
- [0654] 서열번호 49
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISSFLNWFYQKPGEAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGTKLEIK
- [0655]
- [0656] 서열번호 50
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSVSSFLNWFYQKPGKAPKRLIYGTNSLQ
QSGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGTKLEIK
- [0657]
- [0658] 서열번호 51
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNVSSFLNWFYQKPGKAPRRLIYGTSSLQ
QSGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGTKLEIK
- [0659]
- [0660] 서열번호 52
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSINSFLNWFYQKPGKAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGTKLEIK
- [0661]
- [0662] 서열번호 53
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNVSSFLNWFYQKPGKAPRRLIYGTNSLQ
QSGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYNSWPWTFGQGTKLEIK
- [0663]
- [0664] 서열번호 54
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSVSSFLNWFYQKPGEAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGTKLEIK
- [0665]
- [0666] 서열번호 55
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNINSFLNWFYQKPGEAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGTKLEIK
- [0667]
- [0668] 서열번호 56
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSVSSYLNWFYQKPGKAPRRLIYGTNSLQ
QSGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGTKLEIK
- [0669]
- [0670] 서열번호 57
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSINSFLNWFYQKPGEAPRRLIYGTNSLQ
SGVPSRFSFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQYTSWPWTFGQGTKLEIK
- [0671]
- [0672] 하나의 구현예에서, VL은 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, 31, 32개 이상의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56 또는 서열번호 57의 서열을 포함하거나 이들로 이루어진다. 하나의 구현예에서, VL은 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, 31, 32개 이상의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 서열번호 95의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0673] 하나의 구현예에서, VL은 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56 또는 서열번호 57과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는다. 하나의 구현예에서, VL은 서열번호 95와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0674] 본원에 사용된 바와 같이, 주어진 서열과 관련하여 "**다른 아미노산으로 치환된 [...] 아미노산을 갖는 것을 특징으로 하는**"이라는 어구는 상기 서열에서 보존적 아미노산 변형의 존재를 지칭한다.

[0675] 본원에 사용된 바와 같이, "**보존적 아미노산 변형**"이라는 표현은 아미노산 서열을 함유하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합 특성에 상당한 영향을 미치지 않거나 상기 특성을 변경하지 않는 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형에는 아미노산 치환, 부가 및 결실이 포함된다. 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발과 같은 당업계에 공지된 표준 기법에 의해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 변형을 도입시킬 수 있다.

[0676] 보존적 아미노산 치환은 전형적으로 아미노산 잔기가 유사한 물리화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 특정 가변 영역 및 CDR 서열은 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, 31, 32, 33, 34, 35개 이상의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다. 치환이 이루어진 경우, 바람직한 치환은 보존적 변형일 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당업계에서 정의되었다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 스레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), β -분지된 측쇄(예를 들어, 스레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR 및/또는 가변 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있으며, 변경된 항체를 유지된 기능(즉, 본원에 제시된 특성, 예를 들어 hCD25에 대한 결합)에 대해 본원에 기재된 분석을 사용하여 시험하였다. 또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR 및/또는 가변 영역 내의 아미노산 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한, 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다.

[0677] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0678] - 서열번호 94(여기서 X_1 은 S 또는 D이고, X_2 는 K 또는 T이고, X_3 은 A 또는 R이고, X_4 는 A 또는 S이고, X_5 는 K 또는 Q이고, X_6 은 N 또는 S이고 X_7 은 W 또는 L이다); 또는 서열번호 96(여기서 X_1 은 A 또는 S이고 X_2 는 N 또는 S이다)의 서열, 및 서열번호 94 또는 96과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH; 및

[0679] - 서열번호 95(여기서 X_1 은 S 또는 N이고, X_2 는 V 또는 I이고, X_3 은 N 또는 S이고, X_4 는 S 또는 K이고, X_5 는 F 또는 Y이고, X_6 은 K 또는 E이고, X_7 은 R 또는 K이고, X_8 은 S 또는 N이고, X_9 는 Y 또는 F이고, X_{10} 은 T 또는 N이다)의 서열, 및 서열번호 95와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL.

[0680] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0681] - 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39를 포함하는 그룹 중에서 선택된 서열 및 서열번호 28-39와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH; 및

[0682] - 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호

47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57을 포함하는 그룹 중에서 선택된 서열 및 서열번호 40-57과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL.

- [0683] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0684] - 서열번호 28의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0685] - 서열번호 40의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0686] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 H07이다.
- [0687] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0688] - 서열번호 29의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0689] - 서열번호 41의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0690] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 H09이다.
- [0691] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0692] - 서열번호 28의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0693] - 서열번호 42의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0694] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 G02이다.
- [0695] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0696] - 서열번호 28의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0697] - 서열번호 43의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0698] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 E04이다.
- [0699] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0700] - 서열번호 30의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0701] - 서열번호 44의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0702] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 D01이다.
- [0703] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0704] - 서열번호 31의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0705] - 서열번호 45의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0706] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 E04-2이다.
- [0707] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0708] - 서열번호 32의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0709] - 서열번호 46의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0710] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 B05이다.
- [0711] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0712] - 서열번호 33의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0713] - 서열번호 47의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0714] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 G09이다.
- [0715] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

- [0716] - 서열번호 34의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0717] - 서열번호 48의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0718] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 B01이다.
- [0719] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0720] - 서열번호 29의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0721] - 서열번호 49의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0722] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 C01이다.
- [0723] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0724] - 서열번호 29의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0725] - 서열번호 50의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0726] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 G01이다.
- [0727] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0728] - 서열번호 29의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0729] - 서열번호 51의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0730] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 H01이다.
- [0731] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0732] - 서열번호 31의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0733] - 서열번호 52의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0734] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 G02-2이다.
- [0735] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0736] - 서열번호 35의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0737] - 서열번호 47의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0738] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 H02이다.
- [0739] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0740] - 서열번호 36의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0741] - 서열번호 53의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0742] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 F03이다.
- [0743] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0744] - 서열번호 37의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0745] - 서열번호 54의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0746] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 D05이다.
- [0747] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0748] - 서열번호 29의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0749] - 서열번호 55의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0750] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 B07이다.
- [0751] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

- [0752] - 서열번호 38의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0753] - 서열번호 56의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0754] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 H08이다.
- [0755] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0756] - 서열번호 39의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0757] - 서열번호 57의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0758] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 B12이다.
- [0759] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은
- [0760] - 서열번호 96(여기서 X_1 은 A 또는 S이고, X_2 는 N 또는 S이다)의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VH 및
- [0761] - 서열번호 47의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지는 VL
- [0762] 을 포함한다. 이와 같은 항체의 일례는 G09 및 H02이다.
- [0763] 하나의 구현예에서, VL 및/또는 VH는 리더 서열, 바람직하게는 VL 아미노산 서열로부터 N 말단에 위치하거나 VH 아미노산 서열로부터 N 말단에 위치하는 리더 서열을 추가로 포함한다. 리더 서열의 예는 비제한적으로, 서열번호 58 및 59를 포함한다.
- [0764] **서열번호 58**
- [0765] MDIRLSLAFLVLFIKGVQC
- [0766] **서열번호 59**
- [0767] MAAVQLGLLLWLPAMRC
- [0768] 하나의 구현예에서, VH는 VH 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 서열번호 39)로부터 N 말단에 위치한 아미노산 서열 리더 서열 서열번호 58을 포함한다. 아미노산 리더 서열 서열번호 58을 포함할 수 있는 VH 아미노산 서열의 다른 예는 서열번호 94 또는 서열번호 96을 포함한다.
- [0769] 하나의 구현예에서, VL은 VL 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56 또는 서열번호 57)로부터 N 말단에 위치한 아미노산 리더 서열 서열번호 59를 포함한다. 아미노산 리더 서열 서열번호 59를 포함할 수 있는 VL 아미노산 서열의 다른 예는 서열번호 95를 포함한다.
- [0770] 본 발명은 또한 H07-유사 항체, 즉 H07과 동일한 에피토프 또는 H07과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 H07과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0771] 본 발명은 또한 H09-유사 항체, 즉 H09와 동일한 에피토프 또는 H09와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 H09와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0772] 본 발명은 또한 G02-유사 항체, 즉 G02와 동일한 에피토프 또는 G02와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 G02와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0773] 본 발명은 또한 E04-유사 항체, 즉 E04와 동일한 에피토프 또는 E04와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 E04와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0774] 본 발명은 또한 D01-유사 항체, 즉 D01과 동일한 에피토프 또는 D01과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 D01과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0775] 본 발명은 또한 E04-2-유사 항체, 즉 E04-2와 동일한 에피토프 또는 E04-2와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 E04-2와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.

- [0776] 본 발명은 또한 B05-유사 항체, 즉 B05와 동일한 에피토프 또는 B05와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 B05와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0777] 본 발명은 또한 G09-유사 항체, 즉 G09와 동일한 에피토프 또는 G09와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 G09와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0778] 본 발명은 또한 B01-유사 항체, 즉 B01과 동일한 에피토프 또는 B01과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 B01과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0779] 본 발명은 또한 C01-유사 항체, 즉 C01과 동일한 에피토프 또는 C01과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 C01과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0780] 본 발명은 또한 G01-유사 항체, 즉 G01과 동일한 에피토프 또는 G01과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 G01과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0781] 본 발명은 또한 H01-유사 항체, 즉 H01과 동일한 에피토프 또는 H01과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 H01과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0782] 본 발명은 또한 G02-2-유사 항체, 즉 G02-2와 동일한 에피토프 또는 G02-2와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 G02-2와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0783] 본 발명은 또한 H02-유사 항체, 즉 H02와 동일한 에피토프 또는 H02와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 H02와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0784] 본 발명은 또한 F03-유사 항체, 즉 F03과 동일한 에피토프 또는 F03과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 F03과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0785] 본 발명은 또한 D05-유사 항체, 즉 D05와 동일한 에피토프 또는 D05와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 D05와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0786] 본 발명은 또한 B07-유사 항체, 즉 B07과 동일한 에피토프 또는 B07과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 B07과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0787] 본 발명은 또한 H08-유사 항체, 즉 H08과 동일한 에피토프 또는 H08과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 대한 결합에 대해 H08과 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0788] 본 발명은 또한 B12-유사 항체, 즉 B12와 동일한 에피토프 또는 B12와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 또한 CD25에 결합하기 위해 B12와 경쟁하는 항체에 관한 것이다.
- [0789] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전한 또는 실질적으로 완전한 인간 중쇄 불변 영역(본원에서 C_H 로 약칭함) 및/또는 경쇄 불변 영역(본원에서 C_L 로 약칭함)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 불변 영역은 인간 기원이다.
- [0790] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전한 또는 실질적으로 완전한 무린 C_H 및/또는 C_L 이다. 하나의 구현예에서, 불변 영역은 무린 기원이다.
- [0791] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 무린 항체 또는 이의 단편이다.
- [0792] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 키메라 항체 또는 이의 단편이다.
- [0793] 본원에 사용된 바와 같은 "**키메라 항체**"는 자연에서 자연적으로 연결되지 않은 제2 아미노산 서열에 연결된 제1 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 아미노산 서열은 통상적으로 융합 단백질에 함께 가져오는 별도의 단백질에 존재할 수 있거나 통상적으로 동일한 단백질에 존재할 수 있지만 융합 단백질에서 새로운 배열로 배치된다. 예를 들어, 키메라 단백질은 화학적 합성에 의해, 또는 펩티드 영역이 목적하는 관계로 암호화된 폴리뉴클레오타이드를 생성 및 번역함으로써 생성될 수 있다. "**키메라 항체**"라는 용어는 본원에서 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 여기서
- [0794] (a) 불변 영역 또는 이의 일부는, 가변 영역이 상이하거나 변경된 부류, 효과기 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체에 새로운 특성을 부여하는 전적으로 상이한 분자, 예를 들어 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자,

약물 등에 연결되도록 변경, 교체 또는 교환되거나; 또는

- [0795] (b) 가변 영역 또는 이의 일부는, 상이하거나 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역 또는 이의 일부; 또는 또 다른 종 또는 또 다른 항체 부류 또는 하위부류로부터의 상응하는 서열로 변경, 교체 또는 교환된다.
- [0796] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된 항체 또는 이의 단편이다.
- [0797] 본원에 사용된 바와 같은 "**인간화된 항체**"는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 여기에는 예를 들어 비-인간 항체 아미노산 서열을 변경하여 인간 생식계열 면역글로불린 서열에서 발견된 아미노산을 통합시킴으로써 인간 세포에 의해 만들어지는 항체와 더욱 유사하게 변경된 가변 및 불변 영역을 갖는 비-인간 세포에 의해 만들어진 항체가 포함된다. 본 발명에 따른 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 예를 들어 CDR 중에 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-지정 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. "**인간화된 항체**"라는 용어는 또한 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 접목된 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 즉, "**인간화된 항체**"라는 용어는 수용자 인간 항체의 CDR이 공여자 비-인간 항체로부터의 CDR로 대체된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 프레임워크 서열에 공여자 기원의 잔기를 포함할 수 있다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 인간 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 수용자 항체에서도, 수입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 인간화는 "초인간화" 항체(예를 들어, Tan *et al.*, 2002. *J Immunol.* 169(2):1119-25) 및 "재표면화"(예를 들어, Staelens *et al.*, 2006. *Mol Immunol.* 43(8):1243-57; Roguska *et al.*, 1994. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91(3):969-73)와 같은 기법을 포함하여, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, Jones *et al.*, 1986. *Nature.* 321(6069):522-5; Riechmann *et al.*, 1988. *Nature.* 332(6162):323-7; Verhoeven *et al.*, 1988. *Science.* 239(4847):1534-6; Presta, 1992. *Curr Opin Biotechnol.* 3(4):394-8; 미국특허 제4,816,567호).
- [0798] "인간화된 항체"는 원래 항체와 유사한 항원 특이성을 유지할 수 있다. 그러나 특정 인간화 방법을 사용하면 항체 결합의 친화도 및/또는 특이성이 증가할 수 있다.
- [0799] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인간화하는 방법은 당업계에 주지되어 있다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 만드는 데 사용되는 경쇄 및 중쇄 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시키는 데 매우 중요하다. 소위 "베스트-핏(best-fit)" 방법에 따르면, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 가변 도메인의 서열을 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝한다. 마우스 서열에 가장 근접한 인간 서열을 인간화된 항체에 대한 인간 프레임워크(FR)로서 수용한다(Sims *et al.*, 1993. *J Immunol.* 151(4):2296-308; Chothia & Lesk, 1987. *J Mol Biol.* 196(4):901-17).
- [0800] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인간화하는 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위그룹의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터의 특정 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 여러 상이한 인간화된 항체에 사용될 수 있다(Carter *et al.*, 1992. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89(10):4285-9; Presta *et al.*, 1993. *J Immunol.* 151(5):2623-32). 항체가 hCD25에 대한 높은 친화도 및 기타 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화되는 것이 더 중요하다. 이러한 목표를 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따라, 인간화된 항체 및 이의 항원-결합 단편을 모 서열 및 인간화된 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적인 인간화된 생성물의 분석 과정에 의해 제조한다. 3차원 면역글로불린 모델이 통상적으로 이용 가능하며 이는 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 구조를 제시하고 표시하는 컴퓨터 프로그램이 이용 가능하다. 이들 디스플레이의 조사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 있음직한 역할의 분석, 즉 후보 면역글로불린이 그의 에피토프에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, CDR 잔기는 hCD25에 대한 증가된 친화도와 같은 목적하는 항체 특성이 달성되도록 공통 및 수입 서열로부터 선택되고 조합될 수 있다. 일반적으로 CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접적으로 가장 실질적으로 관여한다.
- [0801] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인간화하기 위한 또 다른 방법은 면역화를 위해 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스염색체 동물을 사용하는 것이다. 숙주로서 이 동물들은 기능적인 인간 면역글로불린 유전자에 의해 대체된 면역글로불린 유전자를 가지고 있다. 따라서, 이들 동물에 의해 또는 이들 동물의 B 세포로부터 제조된 하이브리도마에서 생성된 항체는 이미 인간화되어 있다. 이러한 트랜스제닉 또는 트랜스염색체 동물의 예는 제한 없이 하기를 포함한다:

- [0802] - XenoMouse(Abgenix, Fremont, CA), 미국특허 제5,939,598, 6,075,181, 6,114,598, 6,150,584 및 6,162,963 호에 기재되어 있다;
- [0803] - HuMAb Mouse[®](Medarex, Inc.), 하기의 문헌에 기재되어 있다: Lonberg *et al.*, **1994**. *Nature*. **368(6474)**:856-859; Lonberg & Huszar, **1995**. *Int Rev Immunol*. **13(1)**:65-93; Harding & Lonberg, **1995**. *Ann N Y Acad Sci*. **764**:536-46; Taylor *et al.*, **1992**. *Nucleic Acids Res*. **20(23)**:6287-95; Chen *et al.*, **1993**. *Int Immunol*. **5(6)**:647-56; Tuailon *et al.*, **1993**. *Proc Natl Acad Sci USA*. **90(8)**:3720-4; Choi *et al.*, **1993**. *Nat Genet*. **4(2)**:117-23; Chen *et al.*, **1993**. *EMBO J*. **12(3)**:821-30; Tuailon *et al.*, **1994**. *J Immunol*. **152(6)**:2912-20; Taylor *et al.*, **1994**. *Int Immunol*. **6(4)**:579-91; Fishwild *et al.*, **1996**. *Nat Biotechnol*. **14(7)**:845-51;
- [0804] - KM Mouse[®], 특허 출원 W02002043478에 기재되어 있다;
- [0805] - TC 마우스, 문헌[Tomizuka *et al.*, **2000**. *Proc Natl Acad Sci USA*. **97(2)**:722-7]에 기재되어 있다; 및
- [0806] - OmniRat[™](OMT, Inc.), 하기의 특허 출원 및 문헌에 기재되어 있다: W02008151081; Geurts *et al.*, **2009**. *Science*. **325(5939)**:433; Menoret *et al.*, **2010**. *Eur J Immunol*. **40(10)**:2932-41.
- [0807] 인간화된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 면역화를 위해 인간 항체 레퍼토리를 발현하도록 조작된 다른 트랜스제닉 동물을 사용하는 것과 같은 다양한 다른 기법에 따라(Jakobovitz *et al.*, **1993**. *Nature*. **362(6417)**:255-8), 또는 파지 디스플레이 방법을 사용한 항체 레퍼토리의 선택에 의해 생성될 수 있다. 이러한 기법은 당업자에게 공지되어 있고 본원에 개시된 바와 같은 단클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로부터 시작하여 실행될 수 있다.
- [0808] 일부 구현예에서, VH 및 VL 또는 이의 CDR을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 아미노산 서열이 완전히 또는 실질적으로 인간인 제1 불변 도메인 (C_H1 및/또는 C_L)을 포함할 수 있다.
- [0809] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전히 또는 실질적으로 인간 항체 또는 이의 단편이다.
- [0810] 일부 구현예에서, 특히 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 인간 치료 용도로 의도되는 경우, 전체 불변 영역 또는 그의 적어도 일부가 완전히 또는 실질적으로 인간 아미노산 서열을 갖는 것이 전형적이다. 따라서, C_H1 도메인, 힌지 영역, C_H2 도메인, C_H3 도메인 및 C_L 도메인(및 존재하는 경우, C_H4 도메인) 중 하나 이상 또는 이들의 임의의 조합은 그의 아미노산 서열에 관하여 완전히 또는 실질적으로 인간일 수 있다. 유리하게, C_H1 도메인, 힌지 영역, C_H2 도메인, C_H3 도메인 및 C_L 도메인(및 존재하는 경우, C_H4 도메인)은 모두 완전히 또는 실질적으로 인간 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0811] 인간화된 또는 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 불변 영역과 관련하여 "실질적으로 인간"이라는 용어는 인간 불변 영역과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 아미노산 서열 동일성을 지칭한다.
- [0812] 이와 관련하여 "인간 아미노산 서열"이라는 용어는 인간 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 지칭하며, 생식계열, 재배열 및 체세포 돌연변이 유전자를 포함한다. 본 발명은 또한, "완전한 인간 힌지 영역"의 존재가 명백히 요구되는 구현예를 제외하고, 인간 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 부가, 결실 또는 치환에 의해 변경된 "인간" 서열의 불변 도메인을 포함하는 단백질을 고려한다.
- [0813] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 "완전히 인간 힌지 영역"의 존재는 항체의 면역원성을 최소화하고 안정성을 최적화하는 데 모두 유익할 수 있다. 중쇄 및/또는 경쇄의 불변 영역, 특히 Fc 영역 내에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실이 이루어질 수 있는 것으로 여겨진다. 아미노산 치환은 치환된 아미노산을 다른 자연 발생 아미노산으로, 또는 비-천연 또는 변형된 아미노산으로 대체할 수 있다. 예를 들어 글리코실화 패턴의 변화(예를 들어, N- 또는 O-연결된 글리코실화 부위의 부가 또는 삭제에 의한)와 같은 다른 구조적 변형도 허용된다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 의도된 용도에 따라, 예를 들어 효과기 기능을 조절하기 위해 Fc 수용체에 대한 결합 특성에 관하여 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 변형시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기(들)를 Fc 영역에 도입시켜 이 영역에서 쇄간 디설파이드 결합 형성을 가능하게 할 수 있다. 이렇게 생성된 동종이량체성 항체는 개선된 효과기 기능을 가질 수 있다(Caron *et*

al., 1992. *J Exp Med.* **176(4)**:1191-5; Shopes, 1992. *J Immunol.* **148(9)**:2918-22).

- [0814] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 부류로부터 유래한다.
- [0815] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 IgG1 하위부류로부터 유래한다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 따라서 IgG1 항체, 바람직하게는 인간 IgG1 항체이다.
- [0816] 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 IgG2 하위부류로부터 유래한다.
- [0817] IgG 항체의 Fc 영역은 세포 Fc γ 수용체(Fc γ R)와 상호작용하여 하류 효과기 기전을 자극하고 조절한다. 5개의 활성화 수용체, 즉 Fc γ RI(CD64), Fc γ RIIa(CD32a), Fc γ RIIC(CD32c), Fc γ RIIa(CD16a) 및 Fc γ RIIb(CD16b), 및 하나의 억제 수용체 Fc γ RIIb(CD32b)가 존재한다. 면역계와 IgG 항체의 연통은, 항체에 의해 감지되며 수집된 정보를 면역계에 전달하는 Fc γ R에 의해 조절되고 매개되며, 이는 특히 생물요법의 맥락에서 선천 면역계와 적응 면역계 사이의 연결 고리를 제공한다(Hayes J *et al.*, 2016. *J Inflamm Res* 9: 209-219).
- [0818] IgG 하위부류는 Fc γ R에 결합하는 능력이 다양하며 이러한 차등 결합은 다양한 기능적 반응을 유도하는 능력을 결정한다. 예를 들어, 인간에서 Fc γ RIIa는 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC)의 활성화에 관여하는 주요 수용체이며 IgG3(이어서 가깝게 IgG1)은 이 수용체에 대해 가장 높은 친화도를 나타내고 ADCC를 강력하게 유도하는 능력을 반영한다. IgG2는 이 수용체에 대해 약한 결합을 갖는 것으로 나타났다.
- [0819] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ R에 높은 친화도로 결합하고, 바람직하게는 활성화 수용체에 높은 친화도로 결합한다.
- [0820] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ RI 및/또는 Fc γ RIIa 및/또는 Fc γ RIIC 및/또는 Fc γ RIIa 및/또는 Fc γ RIIb에 높은 친화도로 결합한다.
- [0821] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1 항체(바람직하게는 인간 IgG1 항체) 또는 이의 단편이고, 적어도 하나의 Fc 활성화 수용체에 결합한다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIC, Fc γ RIIa 및 Fc γ RIIb 중에서 선택된 하나 이상의 수용체에 결합할 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ RIIa에 결합할 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ RIIa에 결합할 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ RIIa, Fc γ RIIC 및 임의로 Fc γ RI에 결합할 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc γ RIIa, Fc γ RIIa 및 임의로 Fc γ RI에 결합할 수 있다.
- [0822] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 해리 상수로 적어도 하나의 활성화 Fc γ 수용체에 결합한다.
- [0823] 하나의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체(바람직하게는 인간 IgG1 항체) 또는 이의 단편이며, 낮은 친화도로 Fc γ RIIb에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIC, Fc γ RIIa 및/또는 Fc γ RIIb에 결합한다.
- [0824] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 중쇄 불변 영역 서열을 포함할 수 있고 이들이 결합된 CD25-발현 세포를 표적화, 차단 및/또는 고갈시킬 수 있다.
- [0825] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이들이 결합된 CD25-발현 세포를 고갈시킨다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이들이 결합된 Treg를 고갈시킨다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 이들이 결합된 중앙 침윤성 조절 T 세포를 고갈시키거나 감소시킨다.
- [0826] CD25-발현 세포 또는 Treg와 관련하여 "고갈시킨다" 또는 "고갈시키는"이라는 용어는 샘플 또는 대상체 중에 존재하는 CD25 발현 세포의 수 또는 비율에 부정적인 영향을 미치기 위한 사멸, 제거, 용해, 또는 이러한 사멸, 제거 또는 용해의 유도를 지칭한다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD25-발현 세포 또는 Treg 세포의 표적화, 증식 차단 및/또는 고갈을 가능하게 한다. 하나의 구현예에서, 고갈은 ADCC를 통해 이루어진다. 하나의 구현예에서, 고갈은 ADCP를 통해 이루어진다. 하나의 구현예에서, 고갈은 CDC를 통해 이루어진다.
- [0827] 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명의 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 직접적으로 또는 간접적으로 CD25-발현 세포의 고갈(예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85% 이상의

CD25 발현 세포의 제거 또는 발현 세포 수의 감소)을 유도한다.

- [0828] 하나의 구현예에서, 단백질, 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 CD25에 대한 인터류킨-2(IL-2)의 결합을 억제하지 않으며 이들이 결합된 Treg를 고갈시킨다.
- [0829] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC)을 유도한다.
- [0830] "**항체-의존성 세포-매개된 세포독성**" 또는 "**ADCC**"라는 용어는 항원에 결합된 항체의 Fc 영역이 효과기 세포, 예를 들어 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 호산구 및 단핵 세포(예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포)에 결합하여, 표적 세포의 용해로 이어지는 항체-의존성 방식으로 유도된 세포-매개된 세포독성을 지칭한다. ADCC는, 당업계에 주지되어 있고 이용 가능한 분석을 사용하여 측정될 수 있다(예를 들어, Clynes *et al.* (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95, 652-6).
- [0831] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1(바람직하게는 인간 IgG1) 하위부류로부터 유래하고 ADCC 활성을 갖는다.
- [0832] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체-의존성 세포-매개된 식세포작용(ADCP)을 유도한다.
- [0833] "**항체-의존성 세포-매개된 식세포작용**"(ADCP) 또는 "**옵소닌화**"라는 용어는 Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 식세포, 대식세포)가 표적 세포상에 결합된 항체를 인식하고 표적 세포의 식세포작용을 유도하는 것을 지칭한다. ADCP는, 당업계에 주지되어 있고 이용 가능한 분석을 사용하여 측정될 수 있다(예를 들어, Clynes *et al.* (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95, 652-6).
- [0834] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1(바람직하게는 인간 IgG1) 하위부류로부터 유래되고 ADCP 활성을 갖는다.
- [0835] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 보체-의존성 세포독성(CDC)을 유도한다.
- [0836] "**보체-의존성 세포독성**"(CDC)이라는 용어는 보체의 존재 하에서 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 인식되는 항원 발현 세포의 용해 유도를 지칭한다. 보체 활성화 경로는 동족 항원과 복합체화된 분자(예를 들어, 항체)에 대한 보체 시스템(C1q)의 제1 성분의 결합에 의해 개시된다. CDC는, 당업계에 주지되어 있고 이용 가능한 분석을 사용하여 측정될 수 있다(예를 들어, Clynes *et al.* (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95, 652-6 ; Gazzano-Santaro *et al.*, J. Immunol. Methods, 202:163 (1996)).
- [0837] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1(바람직하게는 인간 IgG1) 하위부류로부터 유래되고 CDC 활성을 갖는다.
- [0838] 항체의 불변 영역은 항체가 보체를 고정시키고 세포 의존성 세포독성 및 식세포작용을 매개하는 능력에 중요하다. 따라서, 본원에서 논의된 바와 같이, 항체의 아이소타입은 항체가 세포독성/식세포작용을 매개하는 것이 바람직한지 여부에 기초하여 선택될 수 있다.
- [0839] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어 독성 모이어티에 접합된다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 독성 모이어티에 연결된다.
- [0840] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어 독성 모이어티에 접합되지 않는다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 독성 모이어티에 연결되지 않는다.
- [0841] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fc 도메인이 결합되거나(예를 들어, C_H2 및/또는 C_H3 도메인이 결합되거나) 또는 IgG2 또는 IgG4 아이소타입(바람직하게는, 인간 IgG2 또는 IgG4)의 Fc 도메인을 포함한다.
- [0842] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 매개하는 Fc 영역을 포함하지 않는다.
- [0843] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 유도하지 않는다.
- [0844] 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD25-발현 세포의 고갈을 직간접

적으로 초래하지 않는다(예를 들어, 10%, 20%, 50%, 60% 또는 그 이상의 CD25 세포의 제거 또는 상기 세포 수의 감소로 이어지지 않는다). 예를 들어, 본 발명의 항체는 Fc γ RIIIA(CD16) 폴리펩티드에 실질적으로 결합할 수 있는 Fc 도메인을 포함하지 않는다.

[0845] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 조작된 항체 또는 이의 단편이다.

[0846] 본 발명의 조작된 항체는, 예를 들어 항체의 특성을 개선하기 위해 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 변형이 이루어진 것을 포함한다. 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근 방식은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식계열 서열로 "역돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 겪은 항체는 상기 항체가 유래된 생식계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 상기 항체가 유래된 생식계열 서열과 비교함으로써 식별될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 생식계열 배열로 되돌리기 위해, 체세포 돌연변이를 예를 들어 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개된 돌연변이유발에 의해 생식계열 서열로 "역-돌연변이"시킬 수 있다. 이러한 "역-돌연변이된" 항체는 또한 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 프레임워크 변형의 또 다른 유형은 T 세포-에피토프를 제거하여 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키기 위해 프레임워크 영역 또는 심지어 하나 이상의 CDR 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시키는 것을 포함한다. 이러한 접근 방식은 "탈면역화"라고도 하며 Carr 등의 미국특허 공개 번호 20030153043에 더 상세히 기재되어 있다.

[0847] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 강화, 증가 또는 개선된 ADCC, ADCP 및/또는 CDC 반응을 유도하도록 조작된다.

[0848] 본원에 사용된 바와 같이, "향상된, 증가된 또는 개선된 ADCC, ADCP 및/또는 CDC 반응"이라는 용어는 CD25에 대한 IL-2의 결합을 억제하지 않는 것을 포함한, 다른 항-CD25 항체 및 예를 들어 변형되지 않은 항-CD25 단클론 항체로 유도된 ADCC, ADCP 및/또는 CDC 반응과 비교하여, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 단편에 의해 유도된 ADCC, ADCP 및/또는 CDC 반응에 관련된다.

[0849] ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 증가시키는 방법은 당업계에 주지되어 있다. 예를 들어, ADCC를 YB2/0 세포주에서 항체의 생산에 의해, 또는 인간 IgG1의 Fc 부분상의 특정 돌연변이(예를 들어 S298A/E333A/K334A, S239D/I332E/A330L, G236A/S239D/A330L/I332E)의 도입을 통해, 항체 글리칸으로부터 푸코스 모이티어를 제거하는 방법에 의해 증가시킬 수 있다(Lazar *et al.* (2006) Proc Natl Acad Sci USA 103, 2005-2010; Smith *et al.* (2012) Proc Natl 25 Acad Sci USA 109, 6181-6). ADCP를 또한 인간 IgG1의 Fc 부분의 특정 돌연변이의 도입에 의해 증가시킬 수 있다(Richards *et al.* (2008) Mol Cancer Ther 7, 2517-27). CDC 반응을 C1q 결합의 친화도를 증가시키는 항체 중의 돌연변이로 증가시킬 수 있다(Idusogie *et al.* (2001) J Immunol 166, 2571-5).

[0850] 중요한 것은, ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 감소시키거나 없애는 방법이 당업계에 주지되어 있다는 것이다. 예를 들어 ADCC는 면역글로불린의 Fc 도메인의 글리코실화 프로필을 변형시키는 방법에 의해 감소되거나 없어질 수 있다. CDC는 항체가 변경된 C2q 결합을 갖도록 하나 이상의 아미노산을 다른 아미노산으로 교체함으로써 감소되거나 없어질 수 있다(Idusogie 등의 미국특허 제6,194,551호).

[0851] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 그의 글리코실화 변형을 위해 조작된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체는 아글리코실화된(즉, 항체는 글리코실화가 없다). 글리코실화는, 예를 들어 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키거나 항체의 ADCC 활성을 변경시키도록 변경될 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어 항체 서열 내의 글리코실화의 하나 이상의 부위를 변경시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위를 제거하여 그 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 아글리코실화는 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은 Co 등의 미국특허 제5,714,350호 및 제6,350,861호(본원에 참조로 포함됨)에 더 상세히 기재되어 있다. 추가로 또는 대안적으로, 푸코실 잔기의 양이 감소되거나 상기 잔기가 없는 저푸코실화 또는 비-푸코실화 항체 또는 증가된 양분된 GlcNAc 구조를 갖는 항체와 같은, 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 항체가 만들어질 수 있다. 이러한 변경된 푸코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되었다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어 변경된 글리코실화 기구를 갖는 숙주 세포에서 항체를 발현시킴으로써 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 당업계에 기재되어 있으며, 본 발명의 재조합 항체를 발현시켜 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생산하는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, EP1176195(본원에 참조로 포함됨)는 푸코실 트랜스퍼라제를 암호화하는, 기능적으로 파괴된 FUT8 유전자를 갖는 세포주를 기재하며, 이러한 세포주에서 발현된 항체는 저푸코실화를 나타내거나 푸코실 잔기가 없다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 저푸코실화 또는 비-푸코실화 패턴을 나타내는 세포주, 예를 들어 푸코실트랜스퍼라제를 암호화하는 FUT8 유전자의 발현이 결핍된 포유동물 세포주에서 재조합 발현에 의해 생성될 수 있다. PCT 공보 WO 03/035835(본원에 참조로 포함됨)는 푸코스를 Asn(297)-연결된 탄수화물에 부착시키는 능력이 감소된 변형 CHO 세포주인 Lec13 세포를 기재하며, 이는 또한 해당 숙주 세포에서 발현된 항체의 저푸코실화를 생성시킨다(또한 Shields, R.L. *et al*, 2002 J. Biol. Chem. 277:26733-26740 참조). PCT 공보 WO 99/54342(본원에 참조로 포함됨)는 조작된 세포주에서 발현된 항체가 증가된 양분된 GlcNac 구조를 나타내어 항체의 증가된 ADCC 활성을 생성시키도록 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제(예를 들어, 베타(1,4)-N 아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재한다(또한 Umana *et al*, 1999 Nat. Biotech. 17:176-180 참조). Eureka Therapeutics는 푸코실 잔기가 없는 변경된 포유동물 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생산할 수 있는 유전자 조작된 CHO 포유동물 세포를 추가로 기재한다(<http://www.eurkainc.com/a&boutus/companyoverview.html>). 대안적으로, 본 발명의 항체(바람직하게는 단클론 항체)는 포유동물-유사 글리코실화 패턴에 대해 조작되고 글리코실화 패턴으로서 푸코스가 결여된 항체를 생산할 수 있는 효모 또는 사상균에서 생성될 수 있다(예를 들어 EP1297172B1 참조).

- [0852] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 peg화된 항체 또는 이의 단편이다.
- [0853] 항체는 예를 들어 항체의 생물학적(예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 peg화될 수 있다. 항체 또는 이의 단편을 peg화하기 위해, 항체 또는 항체 단편을 전형적으로 하나 이상의 PEG 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건 하에서 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응시킨다. peg화를 아실화 반응 또는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 알킬화 반응에 의해 수행할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "폴리에틸렌 글리콜"이라는 용어는 모노(DY12-DY120) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드와 같은 다른 단백질을 유도체화하는데 사용된 PEG의 임의의 형태를 포함하고자 한다. 특정 구현예에서, peg화하고자 하는 항체는 아글리코실화된 항체이다. 단백질을 peg화하는 방법은 당업계에서 공지되어 있으며, 예를 들어 EP0154316 및 EP0401384(본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 본 발명의 항체에 적용될 수 있다.
- [0854] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 단백질, 특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 융합 단백질에 관한 것이다.
- [0855] 하나의 구현예에서, 상기 융합 단백질은 제2 항원 결합 모이어티를 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 융합 단백질은 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체이다.
- [0856] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이고 추가로 다른 분자에 결합될 수 있다.
- [0857] 하나의 구현예에서, 다른 분자는 면역 수용체이다. 본 발명의 이중특이적 항체에 의해 결합될 수 있는 면역 수용체의 예는 비제한적으로, CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, B7H3, B7H4, B7H6, 4-1BB, OX40, ICOS, GITR, TIGIT, CD27-CD70, CD40, BTLA, HVEM, CD160, CCR8 및 CEACAM-1을 포함한다.
- [0858] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 추가로 공동자극 분자에 결합될 수 있다. 공동자극 분자의 예는 4-1BB, ICOS, GITR, CD27-CD70, CD40 및 OX40을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0859] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 OX40에 결합될 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 GITR에 결합될 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 ICOS에 결합될 수 있다.
- [0860] 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 추가로 공동억제 분자에 결합될 수 있다. 공동억제 분자의 예는 CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, BTLA, HVEM, CD160 및 CEACAM-1을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0861] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 CTLA4에 결합될 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 PD-1에 결합될 수 있다. 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며 TIGIT에 결합될 수 있다.
- [0862] 하나의 구현예에서, 상기 융합 단백질은 면역 체크포인트 단백질에 결합하는 제2 항원 결합 모이어티를 포함한다. 면역 체크포인트 단백질에는 체크포인트 억제제와 체크포인트 효능제가 포함된다.
- [0863] 체크포인트 억제제(CPI, 면역 체크포인트 억제제 또는 ICI라고도 함) 분자, 종종 항체는 T 세포에서 발현되는

억제 수용체(IR)와 그 리간드 사이의 상호작용을 차단한다.

- [0864] 체크포인트 억제제의 예는 CD279(분화 클러스터 279)로도 알려진 세포 표면 수용체 PD-1(세포예정사 단백질 1)의 억제제; CD274(분화 클러스터 274) 또는 B7-H1(B7 상동체 1)로도 알려진 리간드 PD-L1(세포예정사-리간드 1)의 억제제; CD152(분화 클러스터 152)로도 알려진 세포 표면 수용체 CTLA4 또는 CTLA-4(세포독성 T-림프구 관련 단백질 4)의 억제제; CD223(분화 클러스터 223)으로도 알려진 LAG-3(림프구-활성화 유전자 3)의 억제제; HAVCR2(A형 간염 바이러스 세포 수용체 2) 또는 CD366(분화 클러스터 366)으로도 알려진 TIM-3(T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3)의 억제제; VSIG9(V-세트 및 면역글로불린 도메인 함유 단백질 9) 또는 VSTM3(V-세트 및 막관통 도메인 함유 단백질 3)으로도 알려진 TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체)의 억제제; CD272(분화 클러스터 272)로도 알려진 BTLA(B 및 T 림프구 감쇠제)의 억제제; CD66a(분화 클러스터 66a)로도 알려진 CEACAM-1(태아암항원-관련 세포 부착 분자 1)의 억제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0865] 체크포인트 효능제는 T 세포와 같은 면역 세포에서 발현되는 자극 수용체(공동자극 수용체)를 활성화하여 작용한다. 본원에 사용된 바와 같이, "**자극 수용체**"라는 용어는 활성화 시 자극 신호를 유도하여 면역 반응의 향상을 유도하는 수용체를 지칭한다.
- [0866] 체크포인트 효능제의 예는 4-1BB 또는 TNFRS9(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 9)로도 알려진 CD137(분화 클러스터 137)의 효능제; CD134(분화 클러스터 134) 또는 TNFRSF4(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 4)로도 알려진 OX40 수용체의 효능제; GITR(글루코코르티코이드-유도된 TNF 수용체 패밀리의 관련 단백질)의 효능제; ICOS(유도성 공동자극제)의 효능제; CD27-CD70(분화 클러스터 27-분화 클러스터 70)의 효능제; 및 CD40(분화 클러스터 40)의 효능제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0867] 하나의 구현예에서, 상기 융합 단백질은 예를 들어 CD2, CD3 또는 CD28과 같은 T 세포 마커에 결합하는 제2 항원 결합 모이어티를 포함한다.
- [0868] 하나의 구현예에서, 상기 융합 단백질은 활성화 NK 수용체와 같은 NK 세포 마커에 결합하는 제2 항원 결합 모이어티를 포함한다. 활성화 NK 수용체의 예는 활성화 형태의 KIR 단백질(예를 들어 KIR2DS 단백질), CD160-TM, NKG2D, IL-2R, IL-12R, IL-15R, IL-18R 및 IL-21R을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0869] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 치료 모이어티, 즉 약물과 접합된다. 치료 모이어티는 예를 들어 화학요법제, 면역억제제, 용해 펩티드, 방사성핵종 또는 독소일 수 있다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 따라서 본원에 기재된 바와 같은 치료 모이어티 및 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0870] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 방사성핵종(즉, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 방사성 표지되지 않는다) 및/또는 독소와 접합되지 않는다.
- [0871] 방사성핵종의 예는 ^{90}Y , ^{131}I , 또는 ^{67}Cu 를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0872] 독소의 예는 독소루비신 및 칼리케아미신을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0873] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포독성 모이어티와 접합된다. 세포독성 모이어티는 예를 들어 탁솔; 사이토칼라진 B; 그라미시딘 D; 에티디움 브로마이드; 에메틴; 미토마이신; 에토포사이드; 테노포사이드; 빈크리스틴; 빈블라스틴; 콜히친; 독소루비신; 다우노루비신; 디히드록시 안트라신 디온; 메이탄신 또는 이의 유사체 또는 유도체와 같은 튜블린-억제제; 모노메틸 오리스타틴 E 또는 F 또는 이의 유사체 또는 유도체와 같은 항유사분열제; 돌라스타틴 10 또는 15 또는 이의 유사체; 이리노테칸 또는 이의 유사체; 미톡산트론; 미트라마이신; 악티노마이신 D; 1-데하이드로테스토스테론; 글루코코르티코이드; 프로카인; 테트라카인; 리도카인; 프로프라놀롤; 플루마이신; 칼리케아미신 또는 이의 유사체 또는 유도체; 메토틱세이트, 6 메캅토피린, 6 티오구아닌, 시타라빈, 플루다라빈, 5 플루오로우라실, 데카르바진, 하이드록시우레아, 아스파라기나제, 겐시타빈 또는 클라드리빈과 같은 대사길항물질; 메클로레타민, 티오에프, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU), 로무스틴(CCNU), 사이클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 다카르바진(DTIC), 프로카르바진, 미토마이신 C와 같은 알킬화제; 시스플라틴 또는 카보플라틴과 같은 백금 유도체; 듀오카마이신 A, 듀오카마이신 SA, 라켈마이신(CC-1065); 닥티노마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신, 안트라마이신(AMC)과 같은 항생제; 피롤로[2,1c][1,4]-벤조디아제핀(PDB); 디프테리아 독소 및 디프테리아 A 쇄 및 이의 활성 단편 및 하이브리드 분자와 같은 관련 분자, 리신 A 또는 탈글리코실화된 리신 A 쇄 독소와 같은 리신 독소, 콜레라 독소, SLT I, SLT II, SLT IIV와 같은 시가 유사 독소, LT 독소, C3 독소, 시가 독소, 백일해 독소, 파상풍 독소, 대두 보우만-버크(Bowman-

Birk) 프로테아제 억제제, 슈도모나스 외독소, 알로린, 사포린, 모데신, 젤라닌, 아브린 A 쇠, 모데신 A 쇠, 알파-사르신, 동유(*Aleurites fordii*) 단백질, 다이안틴 단백질, PAPI, PAPII 및 PAP-S와 같은 미국자리공(*Phytolacca americana*) 단백질, 여주(*Momordica charantia*) 억제제, 커신, 크로틴, 비누풀(*Saponaaria officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신 및 에노마이신 독소; 리보뉴클레아제(RNase); DNase I, 포도상구균 엔테로톡신 A; 포크워드 항바이러스 단백질; 디프테린 독소; 및 슈도모나스 내독소로 이루어지는 그룹 중에서 선택될 수 있다.

- [0874] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 사이토카인과 접합된다. 적합한 사이토카인은 인터페론, 인터류킨 및 콜로니 자극 인자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 본원에 기재된 바와 같은 사이토카인 및 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0875] 하나의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 사이토카인 모방체와 접합된다. 따라서 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 본원에 기재된 바와 같은 사이토카인 모방체 및 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0876] 분자를 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 접합시키는 기법은 당업계에 주지되어 있다. 전형적으로, 핵산 분자는 각각 N-하이드록시숙신이미드 에스테르 또는 말레이미드 작용기를 통해 항체 또는 이의 단편 상의 리신 또는 시스테인에 공유 부착된다. 조작된 시스테인을 사용한 접합 방법 또는 비천연 아미노산의 통합 방법은 접합체의 균질성을 개선하는 것으로 보고되었다.
- [0877] 본 발명의 또 다른 목적은 단리된 단백질, 특히 본 발명에 따른 인간 CD25에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 단리된 핵산이다.
- [0878] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 융합 단백질을 암호화하는 단리된 핵산이다.
- [0879] "단리된 핵산"은 고유 서열에 자연적으로 수반되는 리보솜 및 폴리머라제와 같은 단백질 또는 복합체뿐만 아니라 다른 게놈 DNA 서열로부터 실질적으로 분리된 핵산을 지칭하고자 한다. 이 용어는 자연 발생 환경에서 제거된 핵산 서열을 포함하며, 재조합 또는 클로닝된 DNA 단리물 및 화학적으로 합성된 유사체 또는 이중 시스템에 의해 생물학적으로 합성된 유사체를 포함한다. 실질적으로 순수한 핵산은 단리된 형태의 핵산을 포함한다. 물론, 이것은 원래 단리된 핵산을 지칭하며 나중에 사람의 손에 의해 단리된 핵산에 추가된 유전자 또는 서열을 배제하지 않는다.
- [0880] 하나의 구현예에서, 단리된 핵산을 정제한다.
- [0881] 하나의 구현예에서, 단리된 핵산을
- [0882] (1) 흡광도 방법 또는 형광 방법에 의해(예를 들어 260 및 280 nm에서의 흡광도 비($A_{260/280}$)를 측정함으로써) 측정된 핵산의 중량 기준으로 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 초과, 및 가장 바람직하게는 중량 기준으로 96%, 97%, 98% 또는 99% 초과; 또는
- [0883] (2) 아가로스 젤 전기영동에 의해서, 및 삽입제, 예를 들어 에티디움 브로마이드, SYBR Green, GelGreen 등을 사용하여 나타난 바와 같은 균질성
- [0884] 으로 정제한다.
- [0885] 하나의 구현예에서, 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적어도 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역을 암호화한다. 하나의 구현예에서, 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 가변 및 불변 영역을 암호화할 수 있다. 하나의 구현예에서, 핵산은 별도의 핵산 또는 동일한 핵산 분자 상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 및 경쇄를 암호화할 수 있다.
- [0886] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH를 암호화하는 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.
- [0887] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH를 암호화하는 서열을 포함하거나 상기로 이루어지며, 여기서 상기 서열은 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 및 서열번호 60-71과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0888] 서열번호 60

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAATCC
GGAGGAGGCGTGGTGCAGCCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC
AGCGGCTTCACATTCAGCAATCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCCC
GGCAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAAG
TACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCTAGGGACAACGCC
AAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAGAGCCGAGGACACAGCT
GTCTACTACTGCACAACCTGGCTGGAACAGCGGCTATGATTGGGGCCAAGGC
ACTCTGGTGACAGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0889]

[0890] 서열번호 61

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGAGGCGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC
CAGCGGCTTCACATTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCC
CGGCAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCGTGATCAGCTACGATGGCAGCAACAA
GTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCAATCTCTAGGGACAACAG
CCAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAATCTCTGAGGGCTGAGGATACAGC
CGTCTACTACTGCACAACCTGGACTGAATAGCGGATACGATTGGGGCCAAGG
CACACTGGTGACAGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCT
A

[0891]

[0892] 서열번호 62

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGAAGGTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGC
TAGCGGCTTCACTTTCAGCAATCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCCC
GGCAAAGGACTGGAGTGGGTGGCCGTGATCAGCTACGATGGCAGCAACAA
GTACTATAGGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACTATCTCTAGGGATAACGC
CCAGAGCACTCTGTATCTGCAGATGAATCTCTGAGGGCTGAGGATACAGC
CGTCTACTACTGCACTACTGGACTGAACAGCGGCTACGATTGGGGACAAGG
CACACTGGTGACTGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCT
A

[0894]

[0895] 서열번호 63

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTCGAGAG
CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC
CAGCGGCTTCACATTCAGCAATCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCC
CGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAA
GTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCTAGGGACAATGC
CAAGAACACTCTCTATCTGCAGATGAATCTCTGAGGGCTGAGGATACAGC
CGTCTACTACTGCACAACCTGGACTGAACAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGG
CACTCTGGTGACAGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCT
A

[0896]

- [0897] 서열번호 64
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAATCC
GGAGGCGGCGTGGTGCAACCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC
AGCGGCTTCACATTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCCC
GGCAAGGGACTGGAATGGGTCGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAAG
TACTATAGGGACAGCGTGAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGACAACAGC
AAGAACACTCTCTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCTGAGGATACTGCC
GTCTACTACTGCACTACTGGACTGAATAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGGC
ACTCTGGTGACAGTCAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0898]
- [0899] 서열번호 65
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAATCC
GGAGGCGGCGTGGTGCAACCCGGCAGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC
AGCGGCTTCACATTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCCC
- [0900]
- GGCAAGGGACTGGAATGGGTCGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAAG
TACTATAGGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGACAATGCC
CAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCTGAGGATACAGCC
GTCTACTACTGCACAACCTGGACTGAATTCCGGCTACGATTGGGGCCAAGGC
ACTCTGGTGACAGTCAGCTCCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0901]
- [0902] 서열번호 66
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGAGGCGGCGTGGTGCAACCCGGCAGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC
CAGCGGCTTTACTTTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCC
CGGCAAGGGACTGGAATGGGTCGCCGTGATCTCCTACGATGGCAGCAACAA
GTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGACAACGC
CAAGAGCACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGAGCCGAGGATACAGC
CGTGTACTACTGCACAACCTGGACTGAACAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGG
CACTCTGGTCACTGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0903]
- [0904] 서열번호 67
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGCGGAGGAGTGGTGACGCCCGGCAGATCTCTGAGGCTGAGCTGTGCCGC
TAGCGGCTTCACTTTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCC
CGGCAAAGGACTGGAGTGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAC
ATACTACGCTGACAGCGTCAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGACAATGC
CAAGTCCACTCTCTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCTGAGGATACAGCC
GTCTACTACTGCACTACTGGACTGAACAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGGC
ACTCTGGTGACAGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0905]
- [0906] 서열번호 68
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGAGGCGGAGTGGTCCAGCCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC
CAGCGGCTTTACTTTCAGCAACCATGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCCC
GGCAAGGGACTGGAATGGGTCGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAAG
TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGACAACAGC
AAGAACACTCTCTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAGGATACAGCC
- [0907]

GTCTACTACTGCACTACTGGCTGGAACAGCGGCTATGATTGGGGCCAAGGC
ACACTGGTGACAGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

서열번호 69

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGAGGAGGCGTGGTGCAAGCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC
CAGCGGCTTCACATTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCC
CGGCAAGGGACTGGAATGGGTGCGCGTGATCTCCTACGATGGCAGCAACAA
GTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCTAGGGACAACAG
CAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCTGAGGATACAGC
CGTGTACTACTGCACAACCTGGACTGAATAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGG
CACTCTGGTGACTGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

서열번호 70

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAAG
CGGAGGCGGCGTGGTGCAAGCCGCGCAGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC
CAGCGGCTTCACATTCAGCAACCACGCCATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCC
CGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCGACAACAA
GTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGGAAGGTTCAAACTCTCTAGGGACAACGC
CAAGAACACTCTCTATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCTGAGGATACAGC
CGTCTACTACTGCACAACCTGGACTGAATAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGG
CACTCTGGTCACTGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

서열번호 71

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTCAAGTGCAGCTGGTGGAATCC
GGAGGAGGCGTGGTGCAAGCCGCGCAGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC
AGCGGCTTCACATTCAGCAATCACGCTATGGCTTGGGTGAGACAAGCCCCC
GGCAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCGTGATCAGCTACGATGGCAGCAACAA
GTACTATAGGGACAGCGTGAAAGGCGAGATTCATCTCTAGGGACAACCTC
CCAGAGCACTCTGTATCTGCAGATGAATCTCTGAGGGCCGAGGATACAGC
CGTCTACTACTGCACAACCTGGACTGAATAGCGGCTACGATTGGGGCCAAGG
CACTCTGGTCACAGTGAGCAGCGCCAGTGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL을 암호화하는 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL을 암호화하는 서열을 포함하거나 상기로 이루어지며, 여기서 상기 서열은 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89 및 서열번호 72-89와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

- [0917] 서열번호 72
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTCGGAGATAGGGTGACTATCACATGTAGG
GCCAGCCAGAGCGTGAACAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCCCCTAGGAGGCTGATCTATGGCACATCCTCTCTGCAGAGCGGCGTC
CCAAGCAGATTCAGCGGCTCCGGCAGCGGCACTGACTACACACTGACTATC
AGCAGCCTCCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACACT
AGCTGGCCTTGACATTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0918]
- [0919] 서열번호 73
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCAAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACTATCACTTGTAGG
GCCAGCCAGAGCGTGAAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCCCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAACTCTCTGCAGTCCGGCGTG
CCTAGCAGATTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACTGACTACACTCTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGACTTTTCGGCCAAGGCCTAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0920]
- [0921] 서열번호 74
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACTATCACTTGCAGA
GCCAGCCAGAGCGTGAACAGCTATCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCCCCAAGGAGGCTGATCTACGGCACAAATTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCAAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACACTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGACATTTCGGCCAAGGCCTAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0922]
- [0923] 서열번호 75
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGACATCCAGATGACACAGAG
CCCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACAATCACATGTAG
GGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTATCTGAACTGGTATCAGCAGAAACCCGG
CAAGGCCCCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACAAATTCTCTGCAGAGCGGCGT
GCCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTAT
CAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAA
CAGCTGGCCTTGACTTTTCGGCCAAGGCCTAAGCTGGAGATCAAGAGAAC
TGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0924]
- [0925] 서열번호 76
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACACAGAG
CCCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACTATCACTTGTAG
GGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGG
CAAGGCCCCAAGGAGGCTGATCTACGGCACAAATTCTCTGCAGTCCGGCGT
GCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGAAGCGGCACTGACTTCACACTGACTAT
CAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGACATTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0926]

- [0927] 서열번호 77
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGTCC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACTATCACATGTAGG
- [0928]
- GCCTCCAGAACATCAACAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCCCCTAGGAGGCTGATCTATGGCACTTCCTCTCTGCAGAGCGGAGTG
CCATCCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTTCACTCTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGGACATTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0929]
- [0930] 서열번호 78
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACAATCACTTGTAGG
GCCAGCCAGAACATCAACAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCCCCTAGGAGACTGATCTATGGCACTTCCTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTATC
AGCAGCCTCCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGGACTTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0931]
- [0932] 서열번호 79
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACACAGAG
CCCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGACAGAGTGACTATCACTTGACAG
AGCCAGCCAGAAATGTGAGCAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGG
CGAGGCCCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAACTCTCTGCAGAGCGGCGT
GCCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTAT
CAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAA
CAGCTGGCCTTGGACTTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAAC
TGAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0933]
- [0934] 서열번호 80
- TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACTATCACATGTAGG
GCCAGCCAGAACATCAGCAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
GAGGCCCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACAAATTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCTTCTAGGTTTTCCGGCAGCGGCTCCGGCACAGACTACACTCTGACTATCA
- [0935]
- GCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACAACA
GCTGGCCTTGGACATTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACTG
AGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA
- [0936]

[0937] 서열번호 81

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACACAGAG
CCCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGAATCACTTGCAG
AGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGG
CGAGGCCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAAGCTCTCTGCAGAGCGGCGT
GCCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTAT
CAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACACA
AGCTGGCCTTGGACTTTTCGGCCAAGGCACTAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0938]

[0939] 서열번호 82

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGTCC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTTCCGTGGGAGATAGGGTGAATCACTTGCAGAG
CCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTTTCTGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCA
AAGCCCTAAGAGGCTGATCTACGGCACAACTCTCTGCAGTCCGGCGTGC
CTTCTAGGTTTTCCGGCAGCGGCTCCGGCACAGACTACACTCTGACTATCAG
CTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACAACAGC
TGGCCTTGGACATTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACTGAG
ACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0940]

[0941] 서열번호 83

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACAATCACTTGTAGG
GCCAGCCAGAATGTGAGCTCCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCTCCAAGAAGGCTGATCTATGGCACATCCTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCAAGCAGATTACAGCGGTCCGGCAGCGGCACAGACTACACTCTGACTATC
AGCAGCCTCCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACACT
AGCTGGCCTTGGACATTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0942]

[0943] 서열번호 84

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGACAGAGTGACTATCACTTGCAGA
GCCAGCCAGAGCATCAACAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAATTCTCTGCAGAGCGGCGTC
CCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTTCACTCTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGGACATTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0944]

[0945] 서열번호 85

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGACATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGAATCACTTGTAGG
GCCAGCCAGAATGTGAGCAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCTCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAAGCTCTCTGCAGAGCGGCGTC
CCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACACTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAAC
AGCTGGCCTTGGACTTTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0946]

[0947] 서열번호 86

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATTCAGATGACACAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTCACAATCACATGCAGA
GCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
GAGGCCCAAGGAGGCTGATCTACGGCACTAACTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCAAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACACT
AGCTGGCCTTGACATTTCGGCCAAGGCACTAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0948]

[0949] 서열번호 87

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGACATCCAGATGACACAGAG
CCCTTCCTCTCTGAGCGCTAGCGTCGGAGATAGGGTGACAATCACATGTAG

[0950]

GGCCAGCCAGAACATCAACAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGG
CGAGGCTCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACAAATTCTCTGCAGAGCGGCGT
CCCTTCTAGGTTAGCGGATCCGGCAGCGGCACTGACTACACACTGACAAT
CAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTACACT
AGCTGGCCTTGACATTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0951]

[0952] 서열번호 88

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTTCCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGACAGAGTGACAATCACATGTAGG
GCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
AAGGCTCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAATTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCAAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACACT
AGCTGGCCTTGACATTTCGGCCAAGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0953]

[0954] 서열번호 89

TAATACGACTCACTATAGGGCGTCTCACTCTGATATCCAGATGACTCAGAGC
CCTAGCTCTCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACTATCACATGCAGA
GCCAGCCAGAGCATCAACAGCTTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC
GAGGCTCCTAGGAGGCTGATCTACGGCACTAATTCTCTGCAGAGCGGCGTG
CCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTACACTCTGACTATC
AGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACACT
AGCTGGCCATGGACATTTCGGCCAAGGCACTAAGCTGGAGATCAAGAGAACT
GAGACGCCTCGACTGTGCCTTCTA

[0955]

[0956] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은

[0957] - 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH를 암호화하는 서열; 및

[0958] - 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL을 암호화하는 서열

[0959] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0960] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은

[0961] - 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 및 서열번호 60-71과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그

룹 중에서 선택된 서열; 및

- [0962] - 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89 및 서열번호 72-89와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 서열
- [0963] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0964] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [0965] - 서열번호 60의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0966] - 서열번호 72의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0967] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0968] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 H07 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0969] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [0970] - 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0971] - 서열번호 73의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0972] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0973] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 H09 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0974] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [0975] - 서열번호 60의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0976] - 서열번호 74의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0977] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0978] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 G02 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0979] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [0980] - 서열번호 60의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0981] - 서열번호 75의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0982] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0983] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 E04 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0984] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [0985] - 서열번호 62의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0986] - 서열번호 76의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0987] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0988] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 D01 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0989] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [0990] - 서열번호 63의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0991] - 서열번호 77의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0992] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0993] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 E04-2 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0994] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은

- [0995] - 서열번호 64의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [0996] - 서열번호 78의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [0997] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [0998] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 B05 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [0999] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1000] - 서열번호 65의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1001] - 서열번호 79의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1002] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1003] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 G09 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1004] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1005] - 서열번호 66의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1006] - 서열번호 80의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1007] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1008] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 B01 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1009] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1010] - 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1011] - 서열번호 81의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1012] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1013] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 C01 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1014] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1015] - 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1016] - 서열번호 82의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1017] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1018] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 G01 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1019] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1020] - 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1021] - 서열번호 83의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1022] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1023] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 H01 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1024] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1025] - 서열번호 63의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1026] - 서열번호 84의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1027] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1028] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 G02-2 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1029] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1030] - 서열번호 71의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및

- [1031] - 서열번호 79의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1032] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1033] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 H02 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1034] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1035] - 서열번호 67의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1036] - 서열번호 85의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1037] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1038] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 F03 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1039] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1040] - 서열번호 68의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1041] - 서열번호 86의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1042] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1043] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 D05 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1044] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1045] - 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1046] - 서열번호 87의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1047] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1048] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 B07 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1049] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1050] - 서열번호 69의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1051] - 서열번호 88의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1052] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1053] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 H08 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1054] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은
- [1055] - 서열번호 70의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1056] - 서열번호 89의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1057] 을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.
- [1058] 하나의 구현예에서, 상기 핵산은 B12 항체의 VH 및 VL을 암호화한다.
- [1059] 하나의 구현예에서, VH 및/또는 VL은 리더 서열, 바람직하게는 각각 VH 핵산 서열로부터 5' 또는 VL 핵산 서열로부터 5'에 위치하는 리더 서열을 추가로 포함한다. 리더 서열의 예는 각각 서열번호 90 및 서열번호 91에 의해 암호화된 서열번호 58 및 59를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [1060] **서열번호 90**
- [1061] ATGGACATCAGGCTCAGCTTGGCTTTCCTTGTCCTTTTCATAAAAGGTGTCC
AGTGT

[1062] 서열번호 91

ATGGCTGCAGTTCAACTCTTAGGGCTGCTGCTGCTTTGGCTCCCAGCCATGA
GATGT

[1063]

[1064] 하나의 구현예에서, VH는 VH-암호화 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70 또는 서열번호 71)로부터 5'에 위치하는 핵산 리더 서열 서열번호 90을 포함한다.

[1065] 하나의 구현예에서, VL은 VL-암호화 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89)로부터 5'에 위치하는 핵산 서열 리더 서열 서열번호 91을 포함한다.

[1066] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 또는 실질적으로 완전한 인간 C_H 및/또는 C_L을 암호화하는 서열을 포함한다. 이러한 구현예에서, 불변 영역은 임의의 인간 항체 불변 영역으로부터 유래될 수 있다.

[1067] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 또는 실질적으로 완전한 무인 C_H 및/또는 C_L을 암호화하는 서열을 포함한다. 이러한 구현예에서, 불변 영역은 임의의 무인 항체 불변 영역으로부터 유래될 수 있다.

[1068] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄를 암호화하는 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어진다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄를 암호화하는 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어진다.

[1069] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄를 암호화하는 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어진다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 핵산은 본 발명에 따른 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄를 암호화하는 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어진다.

[1070] 전형적으로, 상기 핵산은 예를 들어 플라스미드, 코스미드, 에피솜, 인공 염색체, 파지 또는 바이러스 벡터와 같은 임의의 적합한 벡터에 포함될 수 있는 DNA 또는 RNA 분자이다.

[1071] 따라서, 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터이다. 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 융합 단백질을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터이다.

[1072] "벡터", "클로닝 벡터" 및 "발현 벡터"라는 용어는 숙주를 형질전환시키고 도입된 서열의 발현(예를 들어, 전사 및 번역)을 촉진하기 위해 DNA 또는 RNA 서열(예를 들어, 외래 유전자)을 숙주 세포에 도입할 수 있는 비히클을 의미한다. 이러한 벡터는 숙주에 투여시 상기 단백질 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질의 발현을 유발하거나 지시하는 조절 요소, 예를 들어 프로모터, 인핸서, 종결자 등을 포함할 수 있다. 동물 세포용 발현 벡터에 사용되는 프로모터 및 인핸서의 예로는 SV40의 초기 프로모터 및 인핸서, 물로니 마우스 백혈병 바이러스의 LTR 프로모터 및 인핸서, 면역글로불린 H 쇄의 프로모터 및 인핸서 등이 있다. 동물 세포용의 임의의 발현 벡터는 단백질, 항체 또는 이의 단편 또는 융합 단백질을 암호화하는 유전자가 삽입되어 발현될 수 있는 것이라면 어떠한 것이든 사용될 수 있다. 적합한 벡터의 예는 pAGE107, pAGE103, pHSG274, pKCR, pSG1 베타 d2-4 등을 포함한다. 플라스미드의 다른 예는 예를 들어 pUC, pcDNA, pBR 등과 같은 통합 플라스미드 또는 복제 기원을 포함하는 복제 플라스미드를 포함한다. 바이러스 벡터의 다른 예는 아데노바이러스, 레트로바이러스, 헤르페스 바이러스 및 AAV 벡터를 포함한다. 이러한 재조합 바이러스는 패키징 세포를 형질감염시키거나 헬퍼 플라스미드 또는 바이러스로 일시 형질감염시키는 것과 같은 당업계에 공지된 기법에 의해 생성될 수 있다. 바이러스 패키징 세포의 전형적인 예는 PA317 세포, PsiCRIP 세포, GPenv+ 세포, 293 세포 등을 포함한다. 이러한 복제-결합 재조합 바이러스를 생성시키기 위한 상세한 프로토콜은 당업계에서 찾을 수 있다.

[1073] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH를 암호화하는 서열을 포함한다.

[1074] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 60, 서열번호 61,

서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71의 서열 또는 서열번호 60-71과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함한다.

- [1075] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL을 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1076] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89의 서열 또는 서열번호 72-89와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함한다.
- [1077] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1078] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1079] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL을 암호화하는 서열
- [1080] 을 포함한다.
- [1081] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1082] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71의 서열 또는 서열번호 60-71과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1083] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89의 서열 또는 서열번호 72-89와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 공유하는 임의의 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1084] 을 포함한다.
- [1085] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1086] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 60의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1087] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 72의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1088] 을 포함한다.
- [1089] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1090] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1091] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 73의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1092] 을 포함한다.
- [1093] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1094] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 60의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1095] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 74의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열

- [1096] 을 포함한다.
- [1097] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1098] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 60의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1099] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 75의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1100] 을 포함한다.
- [1101] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1102] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 62의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1103] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 76의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1104] 을 포함한다.
- [1105] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1106] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 63의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1107] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 77의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1108] 을 포함한다.
- [1109] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1110] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 64의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1111] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 78의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1112] 을 포함한다.
- [1113] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1114] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 65의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1115] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 79의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1116] 을 포함한다.
- [1117] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1118] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 66의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1119] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 80의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1120] 을 포함한다.
- [1121] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1122] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는

서열; 및

- [1123] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 81의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1124] 을 포함한다.
- [1125] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1126] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1127] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 82의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1128] 을 포함한다.
- [1129] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1130] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1131] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 83의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1132] 을 포함한다.
- [1133] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1134] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 63의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1135] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 84의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1136] 을 포함한다.
- [1137] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1138] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 71의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1139] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 79의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1140] 을 포함한다.
- [1141] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1142] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 67의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1143] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 85의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1144] 을 포함한다.
- [1145] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1146] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 68의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1147] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 86의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1148] 을 포함한다.

- [1149] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1150] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 61의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1151] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 87의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1152] 을 포함한다.
- [1153] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1154] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 69의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1155] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 88의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1156] 을 포함한다.
- [1157] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는
- [1158] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 70의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VH를 암호화하는 서열; 및
- [1159] - 조절 요소에 작동적으로 연결된, 서열번호 89의 서열을 포함하거나 또는 상기로 이루어지는 VL을 암호화하는 서열
- [1160] 을 포함한다.
- [1161] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 C_H를 암호화하는 서열을 포함하며, 여기서 상기 C_H는 임의의 인간 항체 C_H로부터 유래될 수 있다.
- [1162] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 C_L를 암호화하는 서열을 포함하며, 여기서 상기 C_L은 임의의 인간 항체 C_L로부터 유래될 수 있다.
- [1163] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 C_H를 암호화하는 서열을 포함하며, 여기서 상기 C_H는 임의의 무인 항체 C_H로부터 유래될 수 있다.
- [1164] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 C_L를 암호화하는 서열을 포함하며, 여기서 상기 C_L은 임의의 무인 항체 C_L로부터 유래될 수 있다.
- [1165] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄를 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1166] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄를 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1167] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄를 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1168] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 조절 요소에 작동적으로 연결된, 본 발명에 따른 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄를 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1169] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 모노시스트론성이다.
- [1170] "모노시스트론성"은 단일 핵산이 단일 발현 벡터에서 발현됨을 의미한다.

- [1171] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 발현 벡터는 폴리시스트론성이다.
- [1172] "폴리시스트론성"은 적어도 2개 이상의 핵산이 단일 발현 벡터에서 발현됨을 의미한다.
- [1173] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포이다. 상기 숙주 세포는 본 발명의 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질의 재조합 생산에 사용될 수 있다.
- [1174] 하나의 구현예에서, 숙주 세포는 원핵생물, 효모 또는 진핵생물 세포, 바람직하게는 포유동물 세포, 예를 들어: SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 계통(COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 계통(현탁 배양물에서 성장을 위해 서브클로닝된 293 또는 293 세포, Graham *et al.*, J. Gen. Virol. 36:59 (1977)); 아기 햄스터 신장 세포(BHK, ATCC CCL 10); 중국 햄스터 난소 세포/-DHFR (CHO, Urlaub *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 마우스 세르톨리 세포(TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); 마우스 골수종 세포 SP2/0-AG14(ATCC CRL 1581 ; ATCC CRL 8287) 또는 NSO(HPA 배양 콜렉션 85110503번); 원숭이 신장 세포(CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 경부암종 세포(HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포(MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포(W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포(Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양(MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포(Mather *et al.*, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간종양 계통(Hep G2) 및 DSM의 PERC-6 세포 계통일 수 있다. 이들 숙주 세포 각각에 사용하기에 적합한 발현 벡터는 또한 당업계에 일반적으로 공지되어 있다. "숙주 세포"라는 용어는 일반적으로 배양된 세포주를 의미한다는 점에 유의해야 한다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질을 암호화하는 발현 벡터가 도입된 전체 인간은 "숙주 세포"의 정의에서 제외된다.
- [1175] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 단리된 단백질, 특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생성 및 정제하는 방법이다.
- [1176] 하나의 구현예에서, 방법은 하기를 포함한다:
- [1177] - 상기 기재된 바와 같은 재조합 핵산 또는 벡터를 적격 숙주 세포 내로 시험관내 또는 생체외에서 도입하고;
 - [1178] - 본 발명의 단백질, 특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 발현에 적합한 조건 하에서 핵산 또는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 시험관내 또는 생체외에서 배양하고;
 - [1179] - 임의로, 상기 단백질을 발현 및/또는 분리하는 세포를 선택하고;
 - [1180] - 발현된 단백질(특히 발현된 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 회수한다.
- [1181] 상기 재조합 공정은 시험관내, 생체외 및/또는 생체내 치료 용도를 위한, 단클론 항체를 포함한 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 같은 단백질의 대규모 생산에 사용될 수 있다.
- [1182] 하나의 구현예에서, 발현된 단백질, 특히 발현된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 추가로 정제된다.
- [1183] 단백질, 특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 방법은 당업계에 주지되어 있으며, 단백질 A-세파로스, 겔 전기영동, 크로마토그래피, 바람직하게는 친화성 크로마토그래피, 보다 바람직하게는 단백질 L 아가로스 상에서의 친화성 크로마토그래피를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1184] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 단백질, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 상기 항체의 적어도 하나의 항원-결합 단편을 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 조성물이다.
- [1185] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나, 상기로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 조성물이다.
- [1186] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 상기 항체의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 핵산을 포함하거나, 상기로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 조성물이다.
- [1187] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 단백질, 항체 또는 상기 항체의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 핵산을 포함하는 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하거나, 상기로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 조성물이다.
- [1188] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 hCD25에 결합하는 적어도 하나의 단백질, 특히 본원에 기재된 바와

같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 상기 항체의 적어도 하나의 항원-결합 단편, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제학적 조성물이다.

- [1189] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 적어도 하나의 융합 단백질 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제학적 조성물이다.
- [1190] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 단백질을 암호화하는, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 항체 또는 상기 항체의 항원-결합 단편, 또는 본 발명에 따른 융합 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 핵산 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제학적 조성물이다.
- [1191] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 단백질을 암호화하는, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 항체 또는 상기 항체의 항원-결합 단편, 또는 본 발명에 따른 융합 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 핵산을 포함하는 적어도 하나의 발현 벡터 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제학적 조성물이다.
- [1192] 본원에 사용된 바와 같이, 조성물과 관련하여 "**필수적으로 이루어지는**"은 적어도 하나의 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터가 상기 조성물 내의 유일한 치료제 또는 생물학적 활성을 갖는 작용제임을 의미한다.
- [1193] "**약제학적으로 허용되는 부형제**"는 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제를 포함한다. 상기 부형제는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에게 투여될 때 유해 반응, 알러지 반응 또는 기타 바람직하지 않은 반응을 일으키지 않는다. 인간 투여의 경우, 제제는 예를 들어 FDA 사무소 또는 EMA와 같은 규제 사무소에서 요구하는 무균성, 발열성 및 일반적인 안전 및 순도 표준을 충족해야 한다.
- [1194] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 부형제의 예는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르빈산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 수, 염 또는 전해질, 예를 들어 황산 프로타민, 인산 수소 이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화 나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-계 물질(예를 들어, 나트륨 카복시메틸셀룰로스), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1195] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 대상체에게 주사될 수 있는 제형에 대해 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함한다. 이들은 특히 등장성, 멸균, 염수 용액(인산 일나트륨 또는 이나트륨, 염화 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘 등 또는 이러한 염의 혼합물), 또는 경우에 따라 멸균수 또는 생리 염수 첨가제 주사액의 구성을 허용하는 건조된, 특히 동결 건조된 조성물일 수 있다.
- [1196] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 hCD25에 결합하는 적어도 하나의 단백질, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 상기 항체의 적어도 하나의 항원-결합 단편을 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제이다.
- [1197] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나, 상기로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제이다.
- [1198] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 단백질을 암호화하는, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 상기 항체의 적어도 하나의 항원-결합 단편, 또는 본 발명에 따른 융합 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 핵산을 포함하거나, 상기로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제이다.
- [1199] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 단백질을 암호화하는, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 상기 항체의 적어도 하나의 항원-결합 단편, 또는 본 발명에 따른 융합 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 핵산을 포함하는 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하거나, 상기로 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 약제이다.
- [1200] 대상체에 대한 투여에 사용하기 위해, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제는 상기 대상체에 대한 투여를 위해

제형화될 것이다.

- [1201] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제는 비경구적으로, 흡입 스프레이에 의해, 직장으로, 비강으로, 또는 이식된 저장소를 통해 투여된다(또는 투여될 것이다).
- [1202] 하나의 구현예에서, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법에 의해 투여된다(또는 투여될 것이다).
- [1203] 주사에 적합한 형태의 예는 용액, 예를 들어 멸균 수용액, 겔, 분산액, 유화액, 현탁액, 사용전 액체 첨가시 용액 또는 현탁액을 제조하는데 사용하기에 적합한 고체 형태, 예를 들어 분말, 리포솜 형태 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1204] 본 발명의 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에서 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비-독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 수, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용된다. 이를 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 블랜드 고정 오일을 사용할 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 특히 폴리옥시에틸화 버전에서 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연의 약제학적으로 허용되는 오일과 같이 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들어 카복시메틸 셀룰로스 또는 유화액 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들어 Tween, Span 및 기타 유화제 또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여형의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 향상제가 또한 제형화를 위해 사용될 수 있다.
- [1205] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산, 발현 벡터, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제는 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량으로 투여될 것이다.
- [1206] 그러나, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산, 발현 벡터, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제의 총 1일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료 유효 용량 수준은 치료되는 질병 및 질병의 중증도; 사용된 단리된 단백질, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터의 활성; 대상체의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식단; 사용된 특정 단리된 단백질, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 단리된 단백질, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터와 함께 또는 동반하여 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 주지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 수준보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 시작하고 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키는 것은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 각각의 치료에 필요한 총 용량은 수회 투여 또는 단일 투여로 투여될 수 있다.
- [1207] 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터의 1일 투여량은 성인 1인당 1일 약 0.01 내지 약 1000 mg의 넓은 범위에 걸쳐 다양할 수 있다. 조성물은 치료되는 대상체의 투여량의 증상적 조절을 위해 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250, 및 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물 또는 약제는 전형적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 치료 유효량의 약물이 통상적으로 하루에 약 0.0002 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 체중의 투여량 수준으로 공급된다. 예를 들어, 본 발명의 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제에 존재하는 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 범위의 농도, 예를 들어 약 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml 또는 약 100 mg/ml의 농도로 공급될 수 있다. 하나의 구현예에서, 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 100 mg(10 ml) 또는 500 mg(50 ml) 단일 사용-바이알에서 약 10 mg/ml의 농도로 공급된다. 이들 투여량은 예시적이며 임상 시험에서 결정되어야 하는 특정 단백질, 항체 또는 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터의 친화도 및 내약성을 고려하여 최적 투여량이 적합화될 수 있음을 이해할 것이다.
- [1208] 하나의 구현예에서, 본 발명의 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는

성인 1인당 하루에 약 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg 또는 약 1000 mg의 투여량 수준으로 투여될 것이다.

- [1209] 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 즉 이를 필요로 하는 대상체의 질병, 장애 또는 증상을 치료하기 위한(또는 치료에 사용하기 위한), 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 단리된 단백질, 특히 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD25(hCD25)에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 상기 항체의 적어도 하나의 항원-결합 단편에 관한 것이다.
- [1210] 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 즉 이를 필요로 하는 대상체의 질병, 장애 또는 증상을 치료하기 위한(또는 치료에 사용하기 위한), 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 융합 단백질에 관한 것이다.
- [1211] 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 즉 이를 필요로 하는 대상체의 질병, 장애 또는 증상을 치료하기 위한(또는 치료에 사용하기 위한), 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 적어도 하나의 핵산에 관한 것이다.
- [1212] 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 즉 이를 필요로 하는 대상체의 질병, 장애 또는 증상을 치료하기 위한(또는 치료에 사용하기 위한), 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 발현 벡터에 관한 것이다.
- [1213] 본 발명은 치료가 필요한 대상체의 질병, 장애 또는 증상을 치료하기 위한, 상술한 바와 같은 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제에 관한 것이다.
- [1214] 따라서 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 단리된 단백질(특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터, 또는 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질병, 장애 또는 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [1215] 본 발명에서 치료될 수 있는 질병의 예는 암 및 감염병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1216] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [1217] 하나의 구현예에서, 치료 유효량의 상기 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터가 대상체에게 투여되거나 투여될 것이다.
- [1218] 본원에 사용된 바와 같이, "암"이란 용어는 당업계의 일반적인 의미를 가지며 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 암이라는 용어는 피부, 조직, 기관, 뼈, 연골, 혈액 및 혈관의 질병을 포함하나 이에 제한되지 않는다. "암"이란 용어는 추가로 원발성 및 전이성 암을 모두 포함한다.
- [1219] 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 방광, 혈액, 뼈, 골수, 뇌, 유방, 결장, 식도, 위 장관, 잇몸, 두부, 신장, 간, 폐, 비인두, 목, 난소, 전립선, 피부, 위, 고환, 혀, 자궁내막, 췌장 또는 자궁을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [1220] 또한, 암은 하기의 비제한적인 목록에서 선택될 수 있다: 악성 신생물; 미분화 암종(undifferentiated carcinoma); 거대 및 방추세포 암종(giant and spindle cell carcinoma); 소세포 암종(small cell carcinoma); 유두상 암종(papillary carcinoma); 편평세포 암종(squamous cell carcinoma); 림프상피 암종(lymphoepithelial carcinoma); 기저세포 암종(basal cell carcinoma); 기모암종(pilomatrix carcinoma); 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma); 유두 이행세포 암종(papillary transitional cell carcinoma); 선암종(adenocarcinoma); 악성 가스트린종(malignant gastrinoma); 담관암종(cholangiocarcinoma); 간세포 암종(hepatocellular carcinoma); 복합 간세포 암종 및 담관암종(combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma); 섬유주 선암종(trabecular adenocarcinoma); 선양 낭성 암종(adenoid cystic carcinoma); 선종 폴립의 선암종(adenocarcinoma in adenomatous polyp); 가족성 대장 용종증과 관련된 선암종(adenocarcinoma associated with familial polyposis coli); 고형 암종(solid carcinoma); 악성 카르시노이드 종양(malignant carcinoid tumor); 분지-폐포 선암종(branchiolo-alveolar adenocarcinoma); 유두 선암종(papillary adenocarcinoma); 발색성 암종(chromophobe carcinoma); 호산구 암종(acidophil carcinoma); 호산 성 선암종(oxyphilic adenocarcinoma); 호염기구 암종(basophil carcinoma); 투명세포 선암종(clear cell adenocarcinoma); 과립세포 암종(granular cell carcinoma); 여포성 선암종(follicular adenocarcinoma); 유두 상 및 여포성 선암종(papillary and follicular adenocarcinoma); 비-피막 경화성 암종(non-encapsulating sclerosing carcinoma); 부신 피질 암종(adrenal cortical carcinoma); 자궁내막 암종(endometroid carcinoma); 피부 부속기 암종(skin appendage carcinoma); 아포크린 선암종(apocrine adenocarcinoma); 피지 선암종(sebaceous adenocarcinoma); 귀지 선암종(ceruminous adenocarcinoma); 점액표피양 암종

(mucoepidermoid carcinoma); 낭선암종(cystadenocarcinoma); 유두상 낭선암종(papillary cystadenocarcinoma); 유두상 장액성 낭선암종(papillary serous cystadenocarcinoma); 점액성 낭선암종(mucinous cystadenocarcinoma); 점액성 선암종(mucinous adenocarcinoma); 반지세포 암종(signet ring cell carcinoma); 침윤성 관암종(infiltrating duct carcinoma); 수질 암종(medullary carcinoma); 소엽 암종(lobular carcinoma); 염증성 암종(inflammatory carcinoma); 유방의 파제트병(paget's disease of the breast); 선세포 암종(acinar cell carcinoma); 선편평 암종(adenosquamous carcinoma); 편평화생을 동반한 선암종(adenocarcinoma with squamous metaplasia); 악성 흉선종(malignant thymoma); 악성 난소 간질 종양(malignant ovarian stromal tumor); 악성 테코마(malignant thecoma); 악성 과립막 세포 종양(malignant granulosa cell tumor); 악성 로모세포종(malignant roblastoma); 세르톨리 세포 암종(Sertoli cell carcinoma); 악성 라이디히 세포 종양(malignant leydig cell tumor); 악성 지질 세포 종양(malignant lipid cell tumor); 악성 부신경절종(malignant paraganglioma); 악성 유방외 부신경절종(malignant extra-mammary paraganglioma); 갈색 세포종(pheochromocytoma); 사구체육종(glomangiosarcoma); 악성 흑색종(malignant melanoma); 무색소성 흑색종(amelanotic melanoma); 표재성 확산 흑색종(superficial spreading melanoma); 거대 색소 모반의 악성 흑색종(malign melanoma in giant pigmented nevus); 상피양 세포 흑색종(epithelioid cell melanoma); 악성 청색 모반(malignant blue nevus); 육종(sarcoma); 섬유육종(fibrosarcoma); 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocyctoma); 점액육종(myxosarcoma); 지방육종(liposarcoma); 평활근육종(leiomyosarcoma); 횡문근육종(rhabdomyosarcoma); 배아성 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma); 폐포 횡문근육종(alveolar rhabdomyosarcoma); 간질 육종(stromal sarcoma); 악성 혼합 종양(malignant mixed tumor); 물러리안 혼합 종양(mullerian mixed tumor); 신장모세포종(nephroblastoma); 간모세포종(hepatoblastoma); 암육종(carcinosarcoma); 악성 중간엽종(malignant mesenchymoma); 악성 브레너 종양(malignant brenner tumor); 악성 엽상종(malignant phyllodes tumor); 활막 육종(synovial sarcoma); 악성 중피종(malignant mesothelioma); 난소고환종(dysgerminoma); 배아 암종(embryonal carcinoma); 악성 기형종(malignant teratoma); 악성 스트루마 난소(malignant struma ovarii); 융모막암종(choriocarcinoma); 악성 중신종(malignant mesonephroma); 혈관육종(hemangiosarcoma); 악성 혈관내피종(malignant hemangioendothelioma); 카포시 육종(kaposi's sarcoma); 악성 혈관주위세포종(malignant hemangiopericytoma); 림프관육종(lymphangiosarcoma); 골육종(osteosarcoma); 피질근접 골육종(juxtacortical osteosarcoma); 연골육종(chondrosarcoma); 악성 연골모세포종(malignant chondroblastoma); 중간엽 연골육종(mesenchymal chondrosarcoma); 뼈의 거대 세포 종양(giant cell tumor of bone); 유잉 육종(ewing's sarcoma); 악성 치성 종양(malignant odontogenic tumor); 사기질모세포성 치아육종(ameloblastic odontosarcoma); 악성 사기질모세포종(malignant ameloblastoma); 사기질모세포성 섬유육종(ameloblastic fibrosarcoma); 악성 송과체종(malignant pinealoma); 척색종(chordoma); 악성 신경교종(malignant glioma); 상의세포종(ependymoma); 성상 세포종(astrocytoma); 원형질 성상세포종(protoplasmic astrocytoma); 원섬유성 성상세포종(fibrillary astrocytoma); 별아세포종(astroblastoma); 교모세포종(glioblastoma); 뿔지교종(oligodendroglioma); 뿔지교모세포종(oligodendroblastoma); 원시 신경외배엽(primitive neuroectodermal); 소뇌 육종(cerebellar sarcoma); 신경절신경모세포종(ganglioneuroblastoma); 신경모세포종(neuroblastoma); 망막모세포종(retinoblastoma); 후각 신경성 종양(olfactory neurogenic tumor); 악성 수막종(malignant meningioma); 신경 섬유육종(neurofibrosarcoma); 악성 신경집종(malignant neurilemmoma); 악성 과립 세포 종양(malignant granular cell tumor); 악성 림프종(malignant lymphoma); 호지킨병(Hodgkin's disease); 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma); 부육아종(paragranuloma); 악성 림프종 - 작은 림프구(malignant lymphoma - small lymphocytic); 악성 미만성 대세포 림프종(malignant diffuse large cell lymphoma); 악성 여포성 림프종(malignant follicular lymphoma); 균상 식육종(mycosis fungoides); 기타 명시된 비호지킨 림프종; 악성 조직구종(malignant histiocytosis); 다발성 골수종(multiple myeloma); 비만 세포 육종(mast cell sarcoma); 면역 증식성 소장질환(immunoproliferative small intestinal disease); 백혈병; 림프구성 백혈병; 형질세포 백혈병; 적백혈병(erythroleukemia); 림프육종 세포 백혈병(lymphosarcoma cell leukemia); 골수성 백혈병; 호염기성 백혈병(basophilic leukemia); 호산성 백혈병(eosinophilic leukemia); 단핵구성 백혈병(monocytic leukemia); 비만 세포 백혈병; 거핵모구성 백혈병(megakaryoblastic leukemia); 골수성 육종(myeloid sarcoma); 및 털세포 백혈병(hairy cell leukemia).

[1221] 또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 치료가 필요한 대상체에서 감염병, 장애 또는 이의 증상의 치료에 사용될 수 있다.

[1222] 하나의 구현예에서, 치료 유효량의 본 발명의 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는

발현 백터가 대상체에게 투여되거나 투여될 것이다.

- [1223] 본원에 사용된 바와 같이, "**감염병**"이라는 용어는 바이러스, 세균, 원생동물, 곰팡이 또는 진균류에 의해 발생 하는 모든 감염을 포함한다.
- [1224] 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 비제한적으로, 아레나비리다에, 아스트로비리다에, 비르나비리다에, 브로모 비리다에, 분야비리다에, 칼리시비리다에, 클로스테로비리다에, 코모비리다에, 시스토비리다에, 플라비비리다에, 플렉시비리다에, 헤페바이러스, 레비비리다에, 루테오비리다에, 모노네가비랄레스, 모자이크 바이러스, 니도비랄레스, 노다비리다에, 오쏘믹소비리다에, 피코비르나바이러스, 피코르나비리다에, 포티비리다 에, 레오비리다에, 레트로비리다에, 세퀴비리다에, 테누이바이러스, 토가비리다에, 톰부스비리다에, 토티비리다 에, 티모비리다에, 헤파드나비리다에, 헤르페스비리다에, 파라믹소비리다에 또는 파필로마비리다에 바이러스를 포함하는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 바이러스에 의한 감염을 포함한다. RNA 바이러스의 관련 분류학상 패 밀리는 비제한적으로, 아스트로비리다에, 비르나비리다에, 브로모비리다에, 칼리시비리다에, 클로스테로비리다 에, 코모비리다에, 시스토비리다에, 플라비비리다에, 플렉시비리다에, 헤페바이러스, 레비비리다에, 루테오비리 다에, 모노네가비랄레스, 모자이크 바이러스, 니도비랄레스, 노다비리다에, 오쏘믹소비리다에, 피코비르나바이 러스, 피코르나비리다에, 포티비리다에, 레오비리다에, 레트로비리다에, 세퀴비리다에, 테누이바이러스, 토가비 리다에, 톰부스비리다에, 토티비리다에, 및 티모비리다에 바이러스를 포함한다.
- [1225] 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 비제한적으로, 아데노바이러스, 알푸이 바이러스, 반지 바이러스, 소 설사 바이러스, 코로나바이러스, 콕사키 바이러스, 크림-콩고 바이러스, 뎅기 바이러스, 에볼라 바이러스, 뇌염 바이 러스(일본 뇌염 바이러스, 캘리포니아 뇌염 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염 바이러스, 서부 말 뇌염 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스, 세인트루이스 뇌염 바이러스, 진드기 매개 뇌염 바이러스 포함), 과나리토 바이러스, 한타바이러스, 간염 바이러스, 일레우스 바이러스, 면역 결핍 바이러스, 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러 스를 포함한 인플루엔자 바이러스(인간, 조류 및 돼지 포함) 및 파라인플루엔자 바이러스, 주닌 바이러스, 코코 베라 바이러스, 쿤진 바이러스, 키야사누르 삼림병 바이러스, 라크로스 바이러스, 라사 바이러스, 루핑병 바이 러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 홍역 바이러스, 마추포 바이러스, 말버그 바이러스, 머레이 뱀리 바이러 스, 파친데 바이러스, 피킨데 바이러스, 폴리오 바이러스, 포와산 바이러스, 폰타 토로 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 리노바이러스, 리프트 밸리열 바이러스, 로시오 바이러스, 중증급성호흡기중후군(SARS), 천연두 바이러스, 타카리베 바이러스, 웨스트 나일 및 황열병 바이러스를 포함하는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 바 이러스에 의한 감염을 포함한다.
- [1226] 본 발명에서 치료될 수 있는 세균 감염의 예는 비제한적으로, 하기에 의해 야기되는 감염을 포함한다: 스타필로 코커스; 스트렙토코커스 피오게네스(*S. pyogenes*)를 포함한 스트렙토코커스; 엔테로코커스; 바실러스, 예를 들 어 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 및 락토바실러스; 리스테리아; 코리네박테리움 디프테리아에 (*Corynebacterium diphtheriae*); 가르드네렐라, 예를 들어 가르드네렐라 바기날리스(*G. vaginalis*); 노카르디 아; 스트렙토마이세스; 써모악티노마이세스 불가리스(*Thermoactinomyces vulgaris*); 트레포네르나; 캄필로박터, 슈도모나스, 예를 들어 슈도모나스 아에루기노사(*P. aeruginosa*); 레지오넬라; 네이세리아, 예를 들어 네이세리 아 고노로에아에(*N. gonorrhoeae*) 및 네이세리아 메닝지티데스(*N. meningitides*); 플라보박테리움, 예를 들어 플라보박테리움 메니고셉티쿰(*F. meningosepticum*) 및 플라보박테리움 오도라투른(*F. odoraturn*); 브루셀라; 보 르데텔라, 예를 들어 보르데텔라 페르투씨스(*B. pertussis*) 및 보르데텔라 브론키셉티마(*B. bronchiseptica*); 에스케리키아, 예를 들어 에스케리키아 콜라이(*E. coli*), 클렙시엘라; 엔테로박터, 세라티아, 예를 들어 세라티 아 마르세센스(*S. marcescens*) 및 세라티아 리퀘파시엔스(*S. liquefaciens*); 에드워드시엘라; 프로테우스, 예를 들어 프로테우스 미라빌리스(*P. mirabilis*) 및 프로테우스 불가리스(*P. vulgaris*); 스트렙토바실러스; 리켓차 세아에, 예를 들어 리켓차세아에 픽켓츠피(*R. fickettsfi*), 클라미디아, 예를 들어 클라미디아 프시타치(*C. psittaci*) 및 클라미디아 트라코르나티스(*C. trachornatis*); 마이코박테리움, 예를 들어 마이코박테리움 튜베르 쿨로시스(*M. tuberculosis*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 마이코박테리움 폴루이투른 (*M. folluiturn*), 마이코박테리움 라프라에(*M. laprae*), 마이코박테리움 아비움(*M. avium*), 마이코박테리움 보 비스(*M. bovis*), 마이코박테리움 아프리카눔(*M. africanum*), 마이코박테리움 칸사시이(*M. kansasii*), 및 마이 코박테리움 레프라에르누리움(*M. lepraernurium*); 및 로카르디아.
- [1227] 본 발명에서 치료될 수 있는 원생동물 감염의 예는 레슈만편모충, 코크지디오아 및 트리파노소마에 의해 발생하 는 감염을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [1228] 감염병의 전체 목록은 질병 통제 센터(CDC)의 국립 전염병 센터(NCID) 웹사이트(월드 와이드 웹(www)

cdc.gov/ncidod/diseases/)에서 찾을 수 있으며, 목록은 본원에 참고로 포함된다. 모든 상기 질병은 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산, 발현 벡터, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제를 사용하여 치료하기 위한 후보이다.

- [1229] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 단독으로 사용된다.
- [1230] 또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 적어도 하나의 추가 치료제와 함께 사용된다.
- [1231] 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 추가 치료제 및 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터의 투여는 동시, 별도 또는 순차적이다.
- [1232] 하나의 구현예에서, 동시 투여를 위해, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 적합하게 하나의 조성물로서 또는 별도의 조성물로서 투여된다.
- [1233] 추가 치료제의 예는 비제한적으로, 화학요법제, 표적 암 요법, 방사선요법, 면역요법제 또는 항암 면역원, 항암 항체, 세포독성제, 혈관형성방지제, 세포 주기 조절/세포자멸사 조절제, 호르몬 조절제, 및 기타 면역억제제, 및/또는 예를 들어 글루코코르티코이드와 같은 코르티코이드 중에서 선택된 소염 약물을 포함한다.
- [1234] 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 본 발명에서 치료하고자 하는 특정 질병, 장애 또는 상태를 치료하는 데 유용한 치료제이다. 예를 들어, 암을 치료하기 위해, 적어도 하나의 추가 치료제는 비제한적으로, 화학요법제, 표적 암 요법, 방사선요법, 면역요법제 또는 항암 면역원, 항암 항체, 세포독성제, 혈관형성방지제, 세포 주기 조절/세포자멸사 조절제, 호르몬 조절제, 및 기타 면역억제제, 및/또는 예를 들어 글루코코르티코이드와 같은 코르티코이드 중에서 선택된 소염 약물을 포함하는 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [1235] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 화학요법제와 함께 사용된다.
- [1236] "화학요법제"라는 용어는 종양 성장을 억제하는데 효과적인 화학적 화합물을 지칭한다.
- [1237] 화학요법제의 예는 비제한적으로, 티오테파 및 사이클로포스파미드와 같은 알킬화제; 부설판, 임프로셀판 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포라나이드 및 트리에틸렌올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토제닌(특히 불라타신 및 불라타시논); 캄토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카마이신(합성 유사체 KW-2189 및 CBI-TMI 포함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰기스타틴; 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라르누스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노렙비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴과 같은 니트로우레아; 에네딘인 항생제와 같은 항생제(예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 11 및 칼리케아미신 211; 디네미신 A를 포함하는 디네미신; 에스페라마이신; 네오키리노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘인 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캇티노마이신, 카라비신, 카니노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(모폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이단르비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라니신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 퀘라마이신, 로도루비신, 스트렙토그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU)과 같은 대사길항물질; 데놉테린, 메토티렉세이트, 프테로테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체, 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르보푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU와 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스타나와 같은 항부신제; 프롤린산 등의 엽산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파르니드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 디포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄신 및 안사미토신과 같은 메이탄시노

이드; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸 하이드라지드; 프로카르바진; PSK®; 라죽산; 리죽신; 시조피란; 스피로게나늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아르닌; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘A 및 안퀴딘); 우레탄; 빈테 신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브롬톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클 로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 독세탁셀(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로람부실; 챔시타빈; 6- 티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 네이블빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산; 카페시타빈; 및 이들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[1238] 또한 화학요법제의 정의에 포함되는 것은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르 몬제, 예를 들어 타목시펜, 팔록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케 옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(Fareston)을 포함한 항-에스트로겐; 및 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프로라이드 및 고세렐린과 같은 항-안드로겐; 및 상기 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체이다.

[1239] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 표적 암 요법과 함께 사용된다.

[1240] 본원에 사용된 바와 같이, "**표적 암 요법**"이라는 용어는 암의 성장, 진행 및 확산에 관여하는 특정 분자("분자 표적")를 방해함으로써 암의 성장 및 확산을 차단하는 약물 또는 기타 물질이다. 표적화된 암 요법은 때때로 "분자 표적 약물", "분자 표적 요법", "정밀 의학"이라고도 칭한다. 일부 구현예에서, 표적 요법은 대상체에게 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것으로 이루어진다. "티로신 키나제 억제제"라는 용어는 수용체 및/또는 비-수용체 티로신 키나제의 선택적 또는 비선택적 억제제로 작용하는 다양한 치료제 또는 약물을 지칭한다. 당업자 는 티로신 키나제 억제제와 관련된 화합물이 티로신 키나제 억제제의 효과를 재현하는 것, 예를 들어 관련 화합 물이 티로신 키나제 신호전달 경로의 상이한 구성원에 작용하여, 해당 티로신 키나제의 티로신 키나제 억제제와 동일한 효과를 생성시키는 것을 알 것이다. 본 발명의 구현예의 방법에 사용하기에 적합한 티로신 키나제 억제 제 및 관련 화합물의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: ABT-869, AEE-788, AEW-541, 악시티닙, AZM-475271, BEZ235, BMS-599626(AC-480), 보수티닙, 브리바닙(BMS-582664), 카네르티닙(CI 1033), 세디라닙, CEP-11981, CP-547632, CP-724714, 다사티닙(BMS-354825), 도비티닙, 엔자스타우린, 예를로티닙((Tarceva; OSI-1774), 제피티닙(Iressa), 이마티닙(Gleevec; STI571), KRN-633, KRN-951, 라파티닙(GW572016; GW2016), 레플 루노미드(SU101), 레스타우르티닙, L-21649, 모타세닙, 미도스타우린, MKC-I(Ro-317453; R-440), MK-2206(8-[4-아미노사이클로부틸)페닐]-9-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-f][1,6]나프티리딘-3(2H)-온 하이드로클로라이드), MLN-8054, 네라티닙, 닐로티닙, OSI-930, 파조파닙, PD-0325901, PD-0332991, PP2, 사라카티닙, 세막시닙 (SU5416), 셀리시클립, SNS-032, 소라페닙(BAY 43-9006), 수니티닙(Sutent; SU11248), SU-14813, SU-6668 (TSU-68), TAK-165, 탄두티닙, 텔라티닙, 바탈라닙(PTK787/ZK222584), 반데타닙(Zactima; ZD6474), 이들의 유 도체, 이들의 동족체 및 이들의 조합.

[1241] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 방사선 요법과 함께 사용된다.

[1242] "**방사선요법**"이라는 용어는 환자에게 방사성 약제의 방사선 또는 관련 투여를 포함할 수 있다. 방사선원은 치료 받는 환자의 외부 또는 내부일 수 있다(방사선 치료는 예를 들어 외부 광선 방사선 요법(EBRT) 또는 근접요법 (BT)의 형태일 수 있다). 이러한 방법을 실시하는데 사용될 수 있는 방사성 원소는 예를 들어 라듐, 세슘-137, 이리듐-192, 아메리슘-241, 금-198, 코발트-57, 구리-67, 테크네슘-99, 요오다이드-123, 요오다이드-131, 및 인듐-111을 포함한다.

[1243] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 발현 벡터는 면역요법제 또는 면역요법과 함께 사용된다.

[1244] 본원에 사용된 바와 같은 "**면역요법제**" 또는 "**면역요법**"은 암 세포에 대한 신체의 면역 반응을 간접적으로 또는 직접적으로 향상, 자극 또는 증가시키고/시키거나 다른 항암 요법의 부작용을 감소시키는 화합물, 조성물 또는 치료를 지칭한다. 따라서 면역요법은 암 세포에 대한 면역계의 반응을 직간접적으로 자극하거나 강화하고/하거

나 다른 항암제에 의해 유발될 수 있는 부작용을 줄이는 요법이다. 면역요법은 또한 당업계에서 면역학적 요법, 생물학적 요법 생물학적 반응 변경 요법 및 생물요법으로도 지칭된다. 당업계에 공지된 통상적인 면역요법제 또는 면역요법의 예는 비제한적으로, 사이토카인, 체크포인트 억제제, T 세포 효능제로도 지칭되는 체크포인트 효능제, 단클론 항체를 포함하는 항체, 항체 도메인, 항체 단편, 이중특이적 항체, 예방 및 치료용 백신, 종양용 해 바이러스, 면역 세포(T 세포, NK, 세포, 수지상 세포, B 세포...)의 입양 전달을 포함한다.

[1245] 암 면역요법의 기본 전제 중 하나는 암 세포에서 선택적으로 또는 풍부하게 발현되거나 돌연변이되어 암 세포의 특정 인식 및 후속 파괴를 가능하게 하는 항원의 존재이다. 이러한 항원은 일반적으로 종양 특이적 항원이라고 지칭된다. 암 면역요법의 기초가 되는 또 다른 중심 전제는 종양에 림프구, 즉 종양 침윤 림프구(TIL), 특히 상기에서 언급한 종양-특이적 항원의 인식을 통해 종양 세포를 표적으로 삼아 죽일 수 있는 효과기 TIL의 존재이다.

[1246] 면역요법제 또는 요법은 수동적일 수 있다. 수동 면역요법제는 단클론 항체와 같은 면역세포 인자의 투여로 인해 즉각적인 작용을 일으키는 것이다. 수동 면역 요법의 결과는 일시적으로 작용제의 투여와 관련이 있으므로, 연장된 반응을 위해서는 지속적인 투약이 필요할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 면역요법제 또는 요법은 능동적이다. 능동 면역요법제는 면역학적 기억을 유도하여 지속적이고 영속적인 반응을 일으키는 것이다. 이는 정상적인 면역 반응과 가장 유사하다. 그러나, 면역계 기능이 건강한 집단에서 다양하듯이 능동 면역요법제에 대한 반응 수준도 개별 요인에 따라 다르다.

[1247] 능동 면역요법제에는 비-특이적 활성제(즉, 인체가 암 세포의 성장 및/또는 전이와 싸우는 데 더 효과적이 되도록 일반적으로 면역계를 강화하는 작용제) 및 특정 활성제(즉, 암세포에 의해 발현되는 특이적 항원에 초점을 둔 세포-매개 및 항체 면역 반응의 생성을 유도하는 작용제) 모두가 포함된다. 비-특이적 면역요법제는 암 치료를 위한 주 요법으로서 단독으로 사용되어 왔을 뿐만 아니라, 주 요법 외에 비-특이적 면역요법제가 다른 요법(예를 들어, 암 백신)의 유효성을 증대시키는 항원보강제로서 기능하는 경우에 사용되어 왔다. 비-특이적 면역요법제는 또한 후자의 맥락에서, 다른 요법의 부작용, 예를 들어 특정 화학요법제에 의해 유도된 골수 억제를 감소시키기 위해 기능할 수 있다. 비-특이적 면역요법제는 핵심 면역계 세포에 작용하여 사이토카인 및 면역글로불린 생산 증가와 같은 2차 반응을 일으킬 수 있다. 대안적으로, 상기 작용제는 그 자체로 사이토카인을 포함할 수 있다. 비-특이적 면역요법제는 일반적으로 사이토카인 또는 비-사이토카인 항원보강제로서 분류된다.

[1248] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 사이토카인 요법과 함께 사용된다.

[1249] 본원에 사용된 바와 같이, "**사이토카인 요법**"은 대상체에게 적어도 하나의 사이토카인을 투여하는 것으로 정의된다.

[1250] 다수의 사이토카인이 면역계를 강화하도록 설계된 일반적인 비-특이적 면역 요법으로서, 또는 다른 요법과 함께 제공되는 항원보강제로서, 암 치료에 적용되는 것으로 밝혀졌다. 적합한 사이토카인은 인터페론, 인터류킨 및 콜로니 자극 인자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 의해 고려되는 인터페론(IFN)은 통상적인 유형의 IFN, IFN-알파(IFN- α), IFN-베타(IFN- β) 및 IFN-감마(IFN- γ)를 포함한다. IFN은 예를 들어, 암 세포의 성장을 늦추고, 정상적인 행동을 하는 세포로의 발달을 촉진하고/하거나 항원 생산을 증가시켜 면역계가 암세포를 더 쉽게 인식하고 파괴할 수 있도록 함으로써 암 세포에 직접적으로 작용할 수 있다. IFN은 또한 예를 들어 혈관신생을 늦추고, 면역계를 강화하고/하거나 자연 살해(NK) 세포, T 세포 및 대식세포를 자극함으로써 암 세포에 간접적으로 작용할 수 있다. 제조함 IFN-알파는 Roferon(Roche Pharmaceuticals) 및 Intron A(Schering Corporation)로 시판되고 있다. 본 발명에 의해 고려되는 인터류킨은 IL-2, IL-4, IL-11, IL-12 및 IL-21을 포함한다. 시판되는 제조함 인터류킨의 예로는 Proleukin®(IL-2; Chiron Corporation) 및 Neumega®(IL-12; Wyeth Pharmaceuticals)가 있다. 본 발명에 의해 고려되는 콜로니 자극 인자(CSF)는 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF 또는 필그라스티미), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF 또는 사르그라모스티미) 및 에리쓰로포이에틴(에포에틴 알파, 다르베포이에틴)을 포함한다. 하나 이상의 성장 인자로 치료하면 전통적인 화학요법을 받는 대상체에서 새로운 혈액 세포의 생성을 자극하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서 CSF로 치료하면 화학요법과 관련된 부작용을 줄이는 데 도움이 될 수 있으며 더 많은 양의 화학요법제를 사용할 수 있다. 다양한 제조함 콜로니 자극 인자는 상업적으로 입수할 수 있다, 예를 들어 Neupogen®(G-CSF; Amgen), Neulasta(펠필그라스티미; Amgen), Leukine(GM-CSF; Berlex), Procrit(에리쓰로포이에틴; Ortho Biotech), Epogen(에리쓰로포이에틴; Amgen), Arnesp(에리쓰로포이에틴).

[1251] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는

백터는 예를 들어 IL-2 모방체와 같은 사이토카인 모방체와 조합하여 사용된다. 하나의 구현예에서, IL-2 모방체는 CD25에 결합할 수 없다. 하나의 구현예에서, IL-2 모방체는 α , β 및 γ 서브유닛을 포함하는 IL-2R과 비교하여 β 및 γ 서브유닛을 포함하는 IL-2R에 우선적으로 결합한다. 사용될 수 있는 IL-2 모방체의 비제한적 예는 NKTR-214(Nektar Therapeutics)이다.

- [1252] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 백터는 체크포인트 억제제 요법과 함께 사용된다.
- [1253] 본원에 사용된 바와 같이, "**체크포인트 억제제 요법**"은 적어도 하나의 체크포인트 억제제를 대상체에게 투여하는 것으로 정의된다.
- [1254] 암 치료로서, 체크포인트 억제제 요법은 종양 세포에 의해 발현된 리간드에 의해 T 세포상에서 발현된 억제 수용체의 활성화를 방지하는 것을 목표로 한다. 따라서 체크포인트 억제제 요법은 종양에 존재하는 T 세포, 즉 종양 침윤 T 세포의 억제를 방지하여 종양 세포에 대한 대상체의 면역 반응을 강화시키는 것을 목표로 한다.
- [1255] 체크포인트 억제제의 예는 상기에 나열되어 있다.
- [1256] 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 체크포인트 억제제는 PD-1의 억제제, PD-L1의 억제제, CTLA-4의 억제제 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [1257] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 백터는 체크포인트 효능제 요법과 함께 사용된다.
- [1258] 본원에 사용된 바와 같이, "**체크포인트 효능제 요법**"은 적어도 하나의 체크포인트 효능제를 대상체에게 투여하는 것으로 정의된다.
- [1259] 암 치료로서, 체크포인트 효능제 요법은 종양에 존재하는 면역 세포상에서 발현된 자극 수용체를 활성화하는 것을 목표로 한다. 특히, T-세포 효능제 요법은 종양에 존재하는 T 세포, 즉 종양 침윤 T 세포의 활성화를 향상시켜 종양 세포에 대한 대상체의 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 한다. 현재, 체크포인트 효능제 요법에 대한 다수의 잠재적 표적이 확인되었다.
- [1260] 체크포인트 효능제의 예는 상기에 나열되어 있다.
- [1261] 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 체크포인트 효능제는 CD137의 효능제, OX40의 효능제, GITR의 효능제, ICOS의 효능제, CD27-CD70의 효능제, CD40의 효능제 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [1262] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질, 핵산 또는 백터는 면역 수용체 또는 공동자극 분자에 특이적인 제2 항체와 함께 사용된다.
- [1263] 면역 수용체에 특이적인 항체의 예는 비제한적으로, 항-CTLA4 항체(예를 들어, 이필리무맙), 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-TIM-3 항체, 항-LAG-3 항체, 항-B7H3 항체, 항-B7H4 항체, 항-B7H6 항체, 항-4-1BB 항체, 항-TIGIT 항체, 항-ICOS 항체, 항-GITR 항체, 항-CD27-CD70 항체, 항-CD40 항체, 항-BTLA 항체, 항-HVEM 항체, 항-CD160 항체, 항-CCR8 항체, 항-CEACAM-1 및 항-OX40 항체를 포함한다.
- [1264] 일부 구현예에서, 제2 항체는 CD137에 특이적이다. 본원에 사용된 바와 같이, "CD137"이라는 용어는 당업계에서의 그의 일반적인 의미를 가지며 Ly63, ILA 또는 4-1BB로도 지칭될 수 있다. CD137은 종양 괴사 인자(TNF) 수용체 패밀리의 구성원이다. 이 수용체 패밀리의 구성원과 구조적으로 관련된 리간드는 다양한 생리학적 과정의 중요한 조절자이며 면역 반응 조절에 중요한 역할을 한다. CD137은 활성화된 NK 세포, T 및 B 림프구 및 단핵구/대식세포에 의해 발현된다. 유전자는 세포외 도메인(이 수용체 패밀리의 특징), 막관통 영역, 및 잠재적인 인산화 부위를 함유하는 짧은 N-말단 세포질 부분에 3개의 시스테인-풍부 동기를 갖는 255-아미노산 단백질을 암호화한다. 1차 세포에서의 발현은 엄격하게 활성화에 의존한다. 수용체에 대한 리간드는 TNFSF9이다. 인간 CD137은 리간드에만 결합하는 것으로 보고되었다. 효능제는 천연 리간드(TNFSF9), 압타머(McNamara et al. (2008) J. Clin. Invest. 118: 376-386 참조) 및 항체를 포함한다.
- [1265] 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적이며, 추가로 면역 수용체 또는 공동자극 분자에 결합할 수 있다.
- [1266] 면역 수용체의 예는 비제한적으로, CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, B7H3, B7H4, B7H6, 4-1BB, TIGIT,

ICOS, GITR, CD27-CD70, CD40, BTLA, HVEM, CD160, CCR8, CEACAM-1 및 OX40을 포함한다.

- [1267] 공동자극 분자의 예는 비제한적으로, B7H3, B7H4, B7H6, 4-1BB 및 OX40, GITR을 포함한다.
- [1268] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는, ADCC를 통해 제2 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포사를 유도하는 제2 항체와 함께 사용된다. 하나의 구현예에서, 제2 항체(예를 들어, IgG1 또는 IgG3 아이소타입, 특히 인간 IgG1 또는 IgG3 아이소타입의)는 항체가 결합하는 세포에 대해 ADCC를 유도한다. NK 세포는 ADCC 유도에 중요한 역할을 하며, NK 세포의 증가된 반응성은 이러한 제2 항체의 사용을 통해 표적 세포로 향할 수 있다. 하나의 구현예에서, 제2 항체는 세포 표면 항원, 예를 들어 막 항원에 대해 특이적이다. 일부 구현예에서, 제2 항체는 CD20, CD52, ErbB2(또는 HER2/Neu), CD33, CD22, CD25, MUC-1, CEA, KDR, $\alpha V\beta 3$ 등과 같은 종양 항원(예를 들어, 종양 세포에 의해 특이적으로 발현되는 분자), 특히 림프종 항원(예를 들어 CD20)에 특이적이다.
- [1269] 따라서, 본 발명은 또한 종양 항원(들)에 대한 단클론 항체의 항종양 효과를 향상시키는 방법을 제공한다.
- [1270] 하나의 구현예에서, ADCC 기능은 특이적으로 증대되며, 이는 차례로 하나 이상의 종양 항원에 대한 항체, 및 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 순차적 투여에 의해 표적 세포 사멸을 향상시킨다.
- [1271] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 NK 세포 활성화 수용체의 천연 리간드 또는 NK 세포 활성화 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 항체와 함께 사용된다.
- [1272] 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 표적 세포(예를 들어, 감염된 세포 또는 종양 세포)의 표면 상의 NK 세포 활성화 수용체의 천연 리간드의 존재를 증가시키는 작용제이다.
- [1273] 본원에 사용된 바와 같이, "**활성화 NK 수용체**"라는 용어는 자극 시, NK 활성화, 예를 들어 사이토카인(예를 들어, IFN- γ 및 TNF- α) 생성, 세포내 유리 칼슘 수준의 증가, 재지정된 사멸 분석에서 세포를 표적화하는 능력, 또는 NK 세포 증식을 자극하는 능력과 연관된 바와 같은 당업계에 공지된 임의의 특성 또는 활성화의 측정 가능한 증가를 야기하는, NK 세포 표면 상의 임의의 분자를 지칭한다.
- [1274] "활성화 NK 수용체"의 예는 KIR 단백질(예를 들어 KIR2DS 단백질), CD160-TM, NKG2D, IL-2R, IL-12R, IL-15R, IL-18R 및 IL-21R의 활성화 형태를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [1275] 활성화 수용체에서 효능제로서 작용하는 리간드의 예는 예를 들어 IL-2, IL-15, IL-21 폴리펩티드를 포함한다.
- [1276] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 치료적 백신 또는 치료 백신과 함께 사용된다.
- [1277] 본원에 사용된 바와 같이, 치료적 백신은 적어도 하나의 종양-특이적 항원(예를 들어, 합성의 긴 펩티드 또는 SLP) 또는 상기 종양-특이적 항원을 암호화하는 핵산의 투여; 종양 세포에서 선택적으로 진입 및/또는 복제하는 재조합 바이러스 벡터의 투여; 종양 세포의 투여; 및/또는 종양 특이적 항원을 제시하고 이들 항원에 대한 면역 반응을 촉발하도록 조작된 면역 세포(예를 들어, 수지상 세포)의 투여로서 정의된다.
- [1278] 암 치료로서, 치료적 백신은 종양 세포에 대한 대상체의 면역 반응을 증대시키는 것을 목표로 한다.
- [1279] 종양 세포에 대한 대상체의 면역 반응을 증대시키는 것을 목표로 하는 치료적 백신의 예는 비제한적으로, 바이러스-벡터 기반 치료적 백신, 예를 들어 아데노바이러스(예를 들어, 종양용해성 아데노바이러스), 우두 바이러스(예를 들어, 변형된 우두 양카라(MVA)), 알파 바이러스(예를 들어, 쉼리키 포레스트 바이러스(SFV)), 홍역 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스(HSV) 및 콕삭키바이러스; 합성의 긴 펩티드(SLP) 백신; RNA-기반 백신, 및 수지상 세포 백신을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [1280] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 종양용해성 바이러스 요법과 함께 사용된다.
- [1281] 본원에 사용된 바와 같이, "**종양용해성 바이러스 요법**"은 적어도 하나의 종양용해성 바이러스를 대상체에게 투여하는 것으로서 정의된다.
- [1282] 종양용해성 바이러스는 암이 아닌 정상 세포보다 암 세포를 우선적으로 감염시키고 사멸시키는 바이러스로서 정의된다. 암 치료제로서, 종양용해성 바이러스 요법은 암 세포를 사멸시키고/시키거나 암 세포에 대한 면역 반응을 촉발하거나 증대시키는 것을 목표로 한다.

- [1283] 종양용해성 바이러스의 예는 변형된 헤르페스 단순 1-형 바이러스, 예를 들어 탈리도겐 라허과랩백(또는 T-VEC) 또는 HSV-1716; 변형된 아데노바이러스, 예를 들어 Ad5-DNX-2401; 변형된 홍역 바이러스, 예를 들어 MV-NIS; 변형된 우두 바이러스(VV), 예를 들어 우두 바이러스 TG6002; 및 변형된 폴리오바이러스, 예를 들어 PVS-RIP0를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1284] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 또한 세포의 입양 전달(또한 입양 세포 요법으로도 지칭되며, 둘 다 ACT로서 지칭된다), 예를 들어, 각각 T 세포 또는 NK 세포의 입양 전달(또한 입양 T 세포 요법 또는 입양 NK 세포 요법으로도 지칭된다)과 함께 사용된다.
- [1285] 본원에 사용된 바와 같이, "세포의 입양 전달" 또는 "입양 세포 요법"은 대상체에게 면역 세포의 전달, 예를 들어 주입 또는 재주입으로 정의된다. 암 치료로서 면역 세포를 대상체에게 입양 전달하는 것은 암 세포에 대한 대상체의 면역 반응을 증대시키는 것을 목표로 한다.
- [1286] 세포 요법에 사용될 수 있는 면역 세포의 예는 세포독성 세포(예를 들어, 자연 살해(NK) 세포, $CD8^{+}$ T 세포, 및 자연 살해(NK) 세포 T 세포), 효과기 T 세포(예를 들어, $CD4^{+}$ T 세포 및 $CD8^{+}$ T 세포), 알파 베타($\alpha\beta$) T 세포 및 감마 델타($\gamma\delta$) T 세포, 항체 발현 B 세포 또는 기타 항체-생성 또는 -제시 세포 및 수지상 세포를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1287] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 항원-특이적 세포이다. 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 항원-특이적 면역 세포이고, 여기서 상기 항원은 암 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현된다. 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 종양-특이적 면역 세포이다, 즉 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 상기 암 세포 또는 종양 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현되는 항원을 통해 암 세포 또는 종양 세포를 특이적으로 인식한다. 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 종양-특이적 효과기 T 세포이다. 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 종양 특이적 $CD8^{+}$ 효과기 T 세포, 특히 종양 특이적 세포독성 $CD8^{+}$ T 세포이다. 하나의 구현예에서, 전달된 세포는 종양 침윤 세포(TIL)이다. 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 종양 특이적 세포독성 세포이다. 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 종양 특이적 NK 세포이다.
- [1288] 종양-특이적 항원, 즉 암 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현되는 항원의 예에는 신생항원(또한 신규 항원 또는 돌연변이 항원이라고도 지칭됨), 9D7, ART4, β -카테닌, BING-4, Bcr-abl, BRCA1/2, 칼슘-활성화된 클로라이드 채널 2, CDK4, CEA(암태아 항원), CML66, 사이클린 B1, CypB, EBV(엡스타인-바 바이러스) 관련 항원(예를 들어, LMP-1, LMP-2, EBNA1 및 BARF1), Ep-CAM, EphA3, 피브로넥틴, Gp100/pmel17, Her2/neu, HPV(인유두종 바이러스) E6, HPV E7, hTERT, IDH1, IDH2, 미성숙 라미닌 수용체, MC1R, Melan-A /MART-1, MART-2, 메소텔린, MUC1, MUC2, MUM-1, MUM-2, MUM-3, NY-ESO-1/LAGE-2, p53, PRAME, 전립선-특이적 항원(PSA), PSMA(전립선-특이적 막 항원), Ras, SAP-1, SART-1, SART-2, SART-3, SSX-2, 설비빈, TAG-72, 텔로머라제, TGF- β RII, TRP-1/-2, 티로시나제, WT1, BAGE 패밀리의 항원, CAGE 패밀리의 항원, GAGE 패밀리의 항원, MAGE 패밀리의 항원, SAGE 패밀리의 항원, 및 XAGE 패밀리의 항원을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1289] 본원에 사용된 바와 같이, 신생항원(또한 신규 항원 또는 돌연변이 항원이라고도 지칭됨)은 종양에 의해 획득된 체세포 돌연변이 또는 유전자 재배열에 의해 영향을 받는 단백질로부터 유래된 항원에 상응한다. 신생항원은 각 개별 대상체에게 특이적일 수 있으므로 개인화된 면역 요법을 개발하기 위한 표적을 제공한다. 신생항원의 예는 예를 들어 CDK4의 R24C 돌연변이체, CDK4의 R24L 돌연변이체, 코돈 12에서 돌연변이된 KRAS, 돌연변이된 p53, BRAF의 V599E 돌연변이체 및 IDH1의 R132H 돌연변이체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1290] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 CTA 부류(암/정소 항원, MAGE-형 항원으로도 공지됨), 신생항원 부류 및 바이러스 항원 부류를 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 종양 항원에 특이적이다.
- [1291] 본원에 사용된 바와 같이, CTA 부류는 종양 세포에서 발현되지만 남성 생식계열 세포를 제외한 정상 조직에서는 발현되지 않는 유전자에 의해 암호화되는 항원에 상응한다. CTA의 예는 MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-C2, NY-ESO-1, PRAME 및 SSX-2를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [1292] 본원에 사용된 바와 같이, 바이러스 항원의 부류는 바이러스 종양형성 단백질로부터 유래된 항원에 상응한다.

바이러스 항원의 예는 E6 및 E7과 같은 HPV(인유두종 바이러스) 관련 항원 및 LMP-1, LMP-2, EBNA1 및 BARF1과 같은 EBV(엡스타인-바 바이러스) 관련 항원을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

- [1293] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 자기유래 면역 세포, 특히 자기유래 T 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 면역 세포는 동종이계(또는 동종) 면역 세포, 특히 동종이계 NK 세포이다.
- [1294] 예를 들어, 자기유래 T 세포는 대상체로부터 분리된 항원 특이적 T 세포의 확대 또는 유전 공학을 통한 대상체의 T 세포의 재지정에 의해 생체 외에서 생성될 수 있다.
- [1295] 하나의 구현예에서, 주입되는 면역 세포는 대상체에게 주입되기 전에 생체외에서 변형된다.
- [1296] 대상체로부터 T 세포, 특히 항원-특이적 T 세포, 예를 들어 종양-특이적 T 세포를 분리하는 방법은 당업계에 주지되어 있다(예를 들어 Rosenberg & Restifo, 2015, Science 348, 62-68; Prickett *et al.*, 2016, Cancer Immunol Res 4, 669-678; 또는 Hinrichs & Rosenberg, 2014, Immunol Rev 257, 56-71 참조). 생체외에서 T 세포를 확대시키는 방법은 당업계에 주지되어 있다(예를 들어 Rosenberg & Restifo, 2015, Science 348, 62-68; Prickett *et al.*, 2016, Cancer Immunol Res 4, 669-678; 또는 Hinrichs & Rosenberg, 2014, Immunol Rev 257, 56-71 참조). 주입-전 순화 섭생을 포함한, 대상체에서 T 세포의 주입을 위한 프로토콜은 당업계에 주지되어 있다(예를 들어 Rosenberg & Restifo, 2015, Science 348, 62-68; Prickett *et al.*, 2016, Cancer Immunol Res 4, 669-678; 또는 Hinrichs & Rosenberg, 2014, Immunol Rev 257, 56-71 참조).
- [1297] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 분리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터는 CAR 면역 세포 요법, 특히 CAR T 세포 요법 또는 CAR NK 세포 요법과 함께 사용된다.
- [1298] 본원에 사용된 바와 같이, CAR 면역 세포 요법은 입양 세포 요법으로, 여기서 전달된 세포는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전적으로 조작된, T 세포 또는 NK 세포와 같은 상기 기재된 바와 같은 면역 세포이다. 암 치료로서 대상체에 대한 CAR 면역 세포의 입양 전달은 암세포에 대한 대상체 면역 반응을 증대시키는 것을 목표로 한다.
- [1299] CAR은 단일 융합 분자 또는 여러 분자에서 하나 이상의 신호전달 도메인과 관련된 모이어티 부분으로 이루어지는 합성 수용체이다. 일반적으로 CAR의 결합 모이어티는 가요성 링커에 의해 결합된 단클론 항체의 경쇄 가변 단편을 포함하는 단쇄 항체(scFv)의 항원 결합 도메인으로 이루어진다. 수용체 또는 리간드 도메인에 기반한 결합 모이어티도 성공적으로 사용되었다. 1세대 CAR의 신호전달 도메인은 일반적으로 CD3제타 또는 Fc 수용체 감마 쉐의 세포질 영역으로부터 유래한다. 1세대 CAR은 T 세포 세포독성을 성공적으로 재지정하는 것으로 나타났다지만 생체내 연장된 확대 및 항종양 활성을 제공하지 못하였다. 따라서, CD28, OX-40(CD134) 및 4-1BB(CD137)를 포함하는 공동자극 분자로부터의 신호전달 도메인은 단독(2세대)으로 또는 함께(3세대) 추가되어 생존을 향상시키고 CAR 변형된 T 세포의 증식을 증가시킨다.
- [1300] 따라서, 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 T 세포는 CAR T 세포이다. CAR의 발현은 T 세포가, 암 세포 표면에서 발현되는 항원과 같은 선택된 항원에 대해 재지정되게 한다. 하나의 구현예에서, 전달된 CAR T 세포는 종양-특이적 항원을 인식한다.
- [1301] 또 다른 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 전달된 NK 세포는 CAR NK 세포이다. CAR의 발현은 NK 세포가 암세포의 표면에서 발현되는 항원과 같은 선택된 항원에 대해 재지정되게 한다. 하나의 구현예에서, 전달된 CAR NK 세포는 종양 특이적 항원을 인식한다.
- [1302] 종양-특이적 항원의 예는 상기에 언급되어 있다.
- [1303] 하나의 구현예에서, 전달된 CAR T 세포 또는 CAR NK 세포는 EGFRvIII, 메소텔린, PSMA, PSA, CD47, CD70, CD133, CD171, CEA, FAP, GD2, HER2, IL-13R α , α v β 6 인테그린, ROR1, MUC1, GPC3, EphA2, CD19, CD21, 및 CD20을 포함하거나 또는 이들로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 종양-특이적 항원을 인식한다.
- [1304] 하나의 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 CAR 면역 세포는 자기유래 CAR 면역 세포, 특히 자기유래 CAR T 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 CAR 면역 세포는 동종이계(또는 동종) CAR 면역 세포, 특히 동종이계 CAR NK 세포이다.
- [1305] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 분리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단

편), 융합 단백질, 핵산 또는 박터는 항생제와 함께 사용된다. 항생제의 예는 페니실린(예를 들어, 페니실린, 아목시실린), 테트라사이클린(예를 들어, 독시사이클린, 테트라사이클린, 미노사이클린), 세팔로스포린(예를 들어, 세프록심, 세프트리악손, 세프디니르), 퀴놀론(예를 들어, 시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신), 린코마이신(예를 들어, 클린다마이신, 린코마이신), 마크로라이드(예를 들어, 아지스로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로 마이신), 설펜아미드(예를 들어, 설펜메톡사졸-트리메토프름, 설펜살라진, 설펜속사졸), 글리코펩티드(예를 들어, 달바반신, 오리타반신, 텔라반신, 반코마이신), 아미노글리코시드(예를 들어, 젠타마이신, 토브라마이신, 아미카신) 및 카르바페넴(예를 들어, 이미페넴, 메로페넴, 도리페넴, 에르타페넴)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[1306] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 박터는 항바이러스 약물과 함께 사용된다. 항바이러스 약물의 예로는 아바카비르, 아사이클로비르, 아데포비르, 아만타딘, 암프레나비르, 암플리젠, 아르비돌, 아타자나비르, 아트리플라, 발라비르, 시도포비르, 콤비비르, 돌루테그라비르, 다루나비르, 델라비르딘, 디다노신, 도코사놀, 에독슈딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔부비르티드, 엔테카비르, 에콜리버 팜사이클로비르, 포미비르젠, 포삼프레나비르, 포스카넷, 포스포넷, 이바시타빈, 이무노비르, 이독슈리딘, 이미퀴모드, 인디나비르, 이노신, 인테그라제 억제제, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 인터페론, 라미부딘, 로피나비르, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 벨피나비르, 네비라핀, 넥사비르, 니타족사나이드, 뉴클레오시드 유사체, 노르비르, 오셀타미비르, peg인터페론 알파-2a, 펜사이클로비르, 페라미비르, 플레코나틸, 포도필로톡신, 프로테아제 억제제, 랄테그라비르, 역전사효소 억제제, 리바비린, 리만타딘, 리토나비르, 피라미딘, 사퀴나비르, 소포스부비르, 스타부딘, 텔라프레비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 티프라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바다, 발라사이클로비르, 발간사이클로비르, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비르 및 지도부딘을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[1307] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 박터는 항진균제와 함께 사용된다. 항진균제의 예는 폴리엔 항진균제(예를 들어, 암포테리신 B, 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴, 리모시딘), 이미다졸 항진균제(예를 들어, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 롤리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 솔코나졸, 티오코나졸), 트리아졸 항진균제(예를 들어, 알바코나졸, 에피코나졸, 에폭시코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 테르코나졸, 보리코나졸), 티아졸 항진균제(예를 들어, 아바편진), 알릴아민, 에키노칸딘(예를 들어, 아니둘라편진, 카스포편진, 미카편진)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[1308] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 박터는 항기생충제와 함께 사용된다. 항기생충제의 예는 광범위 항기생충제(예를 들어, 니타족사나이드), 항원충제(예를 들어, 멜라소프롤, 에플로르니틴, 메트로니다졸, 티니다졸, 밀테포신), 구충제(비제한적으로 포함된다, 항선충제(안실로스토마 카니눔, 메벤다졸, 피란텔 파모에이트, 티아벤다졸, 디에틸카르바마진, 이버멕틴), 항조충제(예를 들어, 니클로사미드, 프라지판텔, 알벤다졸), 항흡충제(예를 들어, 프라지판텔), 항아메바제(예를 들어, 리팜핀, 암포테리신 B)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[1309] 본 발명의 또 다른 목적은 질병의 치료가 필요한 대상체의 질병의 치료에 있어서, 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 상기 기재된 바와 같은 융합 단백질과 상기 기재된 바와 같은 또 다른 치료제의 용도에 관한 것이며, 여기서 상기 단백질, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 융합 단백질은 치료제용 항원보강제로서 사용된다.

[1310] 따라서 본 발명은 암 요법에서 항원보강제로서 사용하기 위한 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 상기 기재된 바와 같은 융합 단백질(바람직하게는 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제 중의)에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 감염병에 대한 요법에서 항원보강제로서 사용하기 위한 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 상기 기재된 바와 같은 융합 단백질(바람직하게는 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제 중의)에 관한 것이다.

[1311] 하나의 구현예에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 환자에서 암 요법에 의해 유도된 면역 반응을 강화시키기 위한 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 상기 기재된 바와 같은 융합 단백질의 용도에 관한 것이다.

[1312] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단

편) 또는 융합 단백질은 특히 매우 다양한 암(예를 들어, 면역 억제 및/또는 면역 고갈과 연관된 암)을 치료하기 위한 면역요법제로서 사용될 수 있다.

[1313] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 융합 단백질은 환자에서 암 요법에 의해 유도된 면역 반응을 강화시킬 수 있으며, 환자에서 암 요법에 의해 유도된 면역 반응을 강화하기에 유효한 양으로 대상체에게 상기 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 단편) 또는 상기 융합 단백질을 투여하는 것을 포함한다.

[1314] 본원에 사용된 바와 같이, "**항원보강제**"라는 용어는 예를 들어 암 요법과 같은 요법에서 강화하는 화합물 또는 화합물의 조합을 지칭한다. 항원보강제는 낮은 면역원성 또는 비면역성 종양 세포에 대한 효과적인 면역 반응을 증가시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, 항원보강제는 암 치료에서 주지된 암 치료제와 함께 사용되며 따라서 암 세포에 대한 면역 반응을 강화한다. 예를 들어, 항원보강제는 암 치료 동안 면역 반응을 강화하고, T 세포 고갈을 감소시키고(T 세포 활성화를 감소시키지 않고), T 세포의 생존을 증가시키고, NK 세포 세포독성을 강화하고, 종양 성장 및/또는 종양 크기를 감소시키고, 및/또는 생존을 증가시키고, 암 전이를 치료하거나 예방할 수 있다. 하나의 구현예에서, 항원보강제의 존재 하에서 암 요법의 강화는 단독으로 투여된 암 요법과 비교하여 정의된다.

[1315] 또 다른 구현예에서, 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질은 대상체의 면역 반응을 증가시키거나 개선시킬 수 있다.

[1316] 본원에 사용된 바와 같이, "**면역 반응**"은 자극에 대한 면역계 세포, 예를 들어 B 세포, T 세포(CD4 또는 CD8), 조절 T 세포, 항원 제시 세포, 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, NKT 세포, NK 세포, 호염기구, 호산구 또는 호중구에 의한 반응을 지칭한다. 상기 태양 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 상기 반응은 특정 항원에 대해 특이적이며("항원-특이적 반응"), 항원-특이적 수용체를 통한 CD4 T 세포, CD8 T 세포 또는 B 세포에 의한 반응을 지칭한다. 상기 태양 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 면역 반응은 CD4⁺ 반응 또는 CD8⁺ 반응과 같은 T 세포 반응이다. 이들 세포에 의한 이러한 반응은 예를 들어 세포독성, 증식, 사이토카인 또는 케모카인 생성, 수송 또는 식세포작용을 포함할 수 있고, 반응을 겪는 면역 세포의 성질에 의존할 수 있다.

[1317] 환자에서 면역 반응을 강화하는 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 상기에 기재된 바와 같은 융합 단백질의 능력은 암 분야 밖에서 보다 광범위한 치료적 의미를 가질 수 있다. 예를 들어, 면역 강화제는 매우 다양한 감염병, 특히 면역억제 및/또는 면역 고갈을 촉진하는 병원체를 치료하는 데 유용할 수 있다고 제안되었다. 또한, 이러한 면역 강화제는 백신(예를 들어, 감염병 및 암 백신)의 면역화 효능을 높이는 데 유용할 수 있다.

[1318] 본 발명의 또 다른 목적은 CD25 발현 Treg 세포의 고갈이 필요한 대상체에서 상기 고갈을 위한 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 상기 기재된 바와 같은 융합 단백질, 또는 본 발명에 따른 핵산 또는 벡터(바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제 중의)의 용도에 관한 것이며, 여기서 치료 유효량의 본 발명의 단리된 단백질(특히 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산 또는 벡터가 대상체에게 투여된다.

[1319] 따라서 본 발명은 추가로 CD25 발현 Treg 세포의 고갈이 필요한 대상체에서 상기 고갈을 위한 방법에 관한 것이며, 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산, 벡터, 조성물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 투여하는 것을 포함한다.

[1320] 하나의 구현예에서, 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 상기 기재된 바와 같은 융합 단백질, 핵산 또는 벡터(바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제 중의)는 CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 것이다.

[1321] 하나의 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포는 종양 침윤성 Treg이다.

[1322] 하나의 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG, 바람직하게는 IgG1이다.

[1323] 하나의 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 바람직하게는 FcγRI, FcγRIIa, FcγRIII 중에서 선택된 하나 이상의 활성화 Fcγ 수용체에 고친화도로 결합한다.

- [1324] 하나의 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 증대된 ADCC, ADCP 및/또는 CDC 반응, 바람직하게는 증가된 ADCC 및/또는 ADCP 반응, 보다 바람직하게는 증가된 ADCC 반응을 유도한다.
- [1325] 하나의 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD25를 통한 IL-2 신호전달을 억제하지 않는다. 따라서, 하나의 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포(또는 효과기 T 세포)의 증식 및/또는 활성화를 억제하지 않는다. 또 다른 구현예에서, CD25 발현 Treg 세포를 고갈시키는 데 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포(또는 효과기 T 세포)에서 STAT5a의 인산화를 억제하지 않는다.
- [1326] 본 발명은 또한 T-세포에서 IL-2 신호전달을 억제하지 않으면서 CD25 양성 세포의 특이적 용해를 유도하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산, 벡터, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1327] 본 발명은 또한 T-세포에서 IL-2 신호전달을 억제하지 않으면서 ADCC 및/또는 ADCP에 의한 CD25 양성 세포의 특이적 용해를 유도하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산, 벡터, 조성물, 약제학적 조성물 또는 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1328] 일부 구현예에서, 대상체는 면역요법을 받고 있거나 받은 적이 있다.
- [1329] 본 발명은 추가로 대상체에게 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이며, 여기서 대상체는 치료 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산, 벡터, 조성물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 수용한 적이 있거나 수용하고 있다.
- [1330] 일부 구현예에서, 치료 유효량은 T-세포에서 IL-2 신호전달을 억제하지 않으면서 CD25 양성 세포의 특이적 용해를 유도하기에 유효한 양이다.
- [1331] 일부 구현예에서, 치료 유효량은 T-세포에서 IL-2 신호전달을 억제하지 않으면서 ADCC 및/또는 ADCP에 의해 CD25 양성 세포의 특이적 용해를 유도하기에 유효한 양이다.
- [1332] 본 발명은 또한 치료가 필요한 대상체에서 상기에 개시된 바와 같은 질병, 장애 또는 증상(예를 들어 암 또는 감염병)을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본원에 개시된 바와 같은 단리된 단백질(특히 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 융합 단백질, 핵산, 벡터의 용도에 관한 것이다.
- [1333] 종래 기술의 항-CD25 항체와 비교하여, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기의 장점 중 적어도 하나를 나타낼 수 있다:
- [1334] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 CD25에 대한 증가된 친화도를 제시하고;
- [1335] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 CD25에 대한 증가된 결합활성을 제시하고;
- [1336] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 배양물 중 T 세포의 증가된 IL-2-의존성 활성화, 및 바람직하게는 배양물 중 T 세포의 증가된 증식을 유도하고;
- [1337] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 배양물 중 IL-2-유도된 T 세포 증식의 더 낮은 억제를 유도하고;
- [1338] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 $CD25^{+}$ 발현 세포, 바람직하게는 $CD25^{+}$ 발현 T 세포 및 보다 바람직하게는 $CD25^{+}$ 발현 Treg 세포에 대해 증가된 ADCC 활성을 나타내고;
- [1339] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 $CD25^{+}$ 발현

세포, 바람직하게는 CD25⁺ 발현 T 세포 및 보다 바람직하게는 CD25⁺ 발현 Treg 세포에 대해 증가된 ADCP 활성을 나타내고;

[1340] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 CD25⁺ 발현 세포, 바람직하게는 CD25⁺ 발현 T 세포 및 더 바람직하게는 CD25⁺ 발현 Treg 세포의 고갈(바람직하게는 생체내 고갈)을 더 높은 효율로 유도하고;

[1341] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 더 낮은 면역원성을 나타내고;

[1342] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 더 높은 안정성을 나타내고;

[1343] - 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행 기술의 CD25 항체와 비교하여 키노몰구스 원숭이 CD25에 대해 더 나은 교차-반응성을 나타낸다.

[1344] 실시예

[1345] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[1346] 물질 및 방법

[1347] CD25 특이적 mAb의 결합

[1348] HEK293 WT(야생형) 및 인간 CD25(huCD25) 작제물로 일시적으로 형질감염된 HEK293 세포를 Ultra-LEAF 정제된 인간 IgG1 아이소타입(아이소타입 대조군), 본 발명의 항-CD25 항체(H07, H09, G02, E04, D01, E04-2, B05, G09, B01, C01, G01, H01, G02-2, H02, F03, D05, B07, H08, B12) 또는 바실릭시맙과 함께 500 nM에서 시작하는 11x 연속 3배 희석으로 배양하였다. 그런 다음, FACS 완충액에 1:500으로 희석된 항-인간 IgG(Fc 특이적) FITC, 또는 바실릭시맙 검출을 위한 2 µg/ml 농도의 항-마우스 IgG-APC를 사용하여 표지화를 수행하였다. 세포를 FACS에 의해 분석하였다.

[1349] 항체 의존성 세포 식세포작용(ADCP)에 의한 CD25 양성 세포 특이적 용해

[1350] 항-CD25 유도된 ADCP를 37°C에서 2시간 30분 동안 THP-1 세포(효과기 세포로서) 및 CFSE-염색된 SUDHL-1 세포(표적 세포) 및 인간 IgG1 대조용 또는 항-CD25 항체(E04-2, B05, C01, G01, G02-2 및 B07) 10 µg/ml을 공동배양하여 수행하였다. 이 시점에서 세포를 수집하고 세척하였으며, 항-CD33 APC 항체를 공동배양물에 첨가한다. 유식 세포분석 전에 세포를 세척한다. CD33+ THP1 세포 중 CD33+ CFSE+의 백분율은 유도된 식세포작용의 수준에 상응한다.

[1351] IL-2 유도된 T 세포 증식에 대한 영향

[1352] 새로 단리된 말초 단핵 세포(PBMC)를 72h 동안 5 µg/ml PHA로 완성된 RPMI 배지(10% FCS, 2% 글루타민, 1% 항생제)에서 배양하였다. PBMC를 CFSE로 염색하였으며, 24시간 동안 굵기고, 이어서 활성화된 T 세포를 자기 세포 분류에 의해 단리하였다. T 세포를 72h 동안 IL-2 50 UI/ml, 및 항-CD25 항체(H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12), 바실릭시맙, 7G7B6 또는 MA-251 1 µg/ml과 배양하였다. 세포 분열에 이어서 유식 세포측정을 수행하였다.

[1353] Treg 세포 고갈

[1354] PBMC(2x10⁶/ml)를 인간 IgG1 대조용 아이소타입, 본 발명의 항-CD25 항체 (H09, D01, E04-2, B05, C01, G01, G02-2, F03, D05, B07, B12) 또는 바실릭시맙 1 µg/ml + 항-CD3/항-CD28-커플링된 비드(Dako)와 함께 배양하였다. 배양 6일 후, 항-CD8-FITC, -CD4-PE, CD39-PerCP-Cy5.5, -CD127-PE-Cy7, -CD3-APC 및 CD45-Pacific Blue 항체의 혼합물을 사용하여 표지화를 수행하였다. 세포를 Cytoflex(Beckman Coulter)에서 유식 세포분석으로 분석하고 데이터를 FlowJo 소프트웨어로 분석하였다. Treg는 CD3⁺CD4⁺CD39⁺CD127^{low/-} 세포 집단으로서 식별되었다. CD4⁺ T 효과기 세포는 CD3⁺CD4⁺(-) CD3⁺CD4⁺CD39⁺CD127^{low/-} 세포 집단으로서 식별되었다. CD8⁺ T 효과기 세포는 CD3⁺CD8⁺ 세포 집단으로 식별되었다. 결과를 CD45+ 림프구 집단 내의 Treg, CD4⁺ T 효과기 세포 또는 CD8⁺ T 효과기 세포의 평균 % ± SEM으로 나타낸다.

[1355]

결과

[1356]

도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 항-CD25 항체(H07, H09, G02, E04, D01, E04-2, B05, G09, B01, C01, G01, H01, G02-2, H02, F03, D05, B07, H08, B12)는 일시적으로 형질감염된 HEK293 세포의 표면에서 발현된 huCD25에 특이적으로 결합할 수 있다.

[1357]

IL-2 유도된 효과기 T 세포 증식에 영향을 미치는 본 발명의 항-CD25 항체의 능력을 측정하였다. 도 2A-B2는 본 발명의 항-CD25 항체가 IL-2-유도 효과기 T 세포 증식에 유의한 영향을 미치지 않는 반면, 바실릭시맙, 7G7B6 및 MA-251은 모두 효과기 T 세포 증식을 적어도 약 50%까지 감소시킨다.

[1358]

또한, ADCP에 의한 세포 용해를 유도하는 본 발명의 항-CD25 항체의 능력을 시험하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 본 발명의 항-CD25 항체는 ADCP에 의한 세포 용해를 유도할 수 있다.

[1359]

이어서, 본 발명의 항-CD25 항체를 항-CD3+항-CD28 활성화된 인간 말초 단핵 세포로부터 Treg 세포를 고갈시키는 능력에 대해 시험관 내에서 시험하고 대조용 항체(huIgG1) 또는 바실릭시맙과 비교하였다. 도 3A-3B는 본 발명의 항-CD25 항체가 Treg 세포를 적어도 70%까지 고갈시키고, Treg 세포를 약 50%까지 고갈시키는 바실릭시맙보다 더 효율적임을 나타낸다. 중요하게도, 이 효과는 CD4+ 효과기 T 세포나 CD8+ 효과기 T 세포 모두에 대해 세포 고갈이 관찰되지 않았기 때문에, Treg 세포에 특이적이다(도 4A, 4B).

[1360]

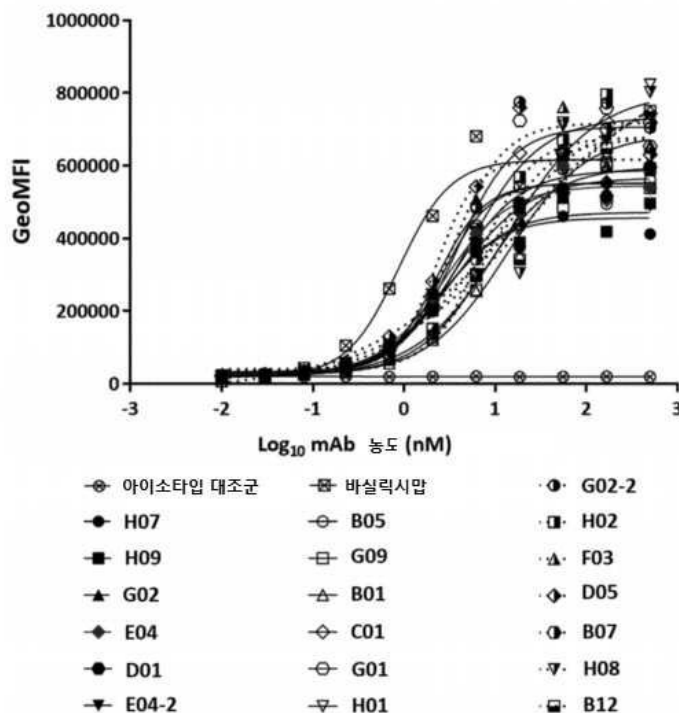
종합하면, 이들 결과는 본 발명의 항-CD25 항체가 7G7B6 및 MA-251보다 IL-2 활성화에 대한 영향이 유의하게 적은 비차단 항체이며, 효율적이고 특이적으로 Treg 세포를 고갈시킬 수 있음을 입증한다.

[1361]

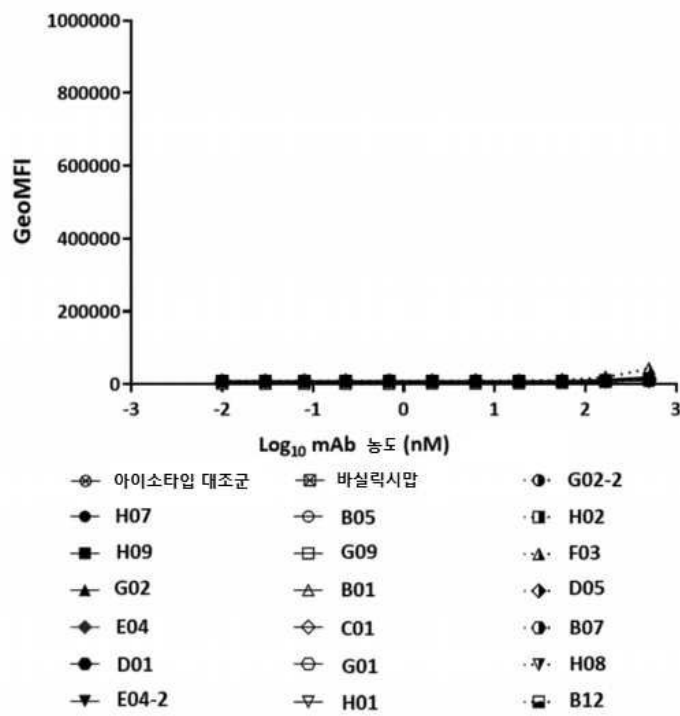
따라서, 이들 결과는 암을 치료하기 위한 본 발명 항체의 치료 가능성을 입증한다.

도면

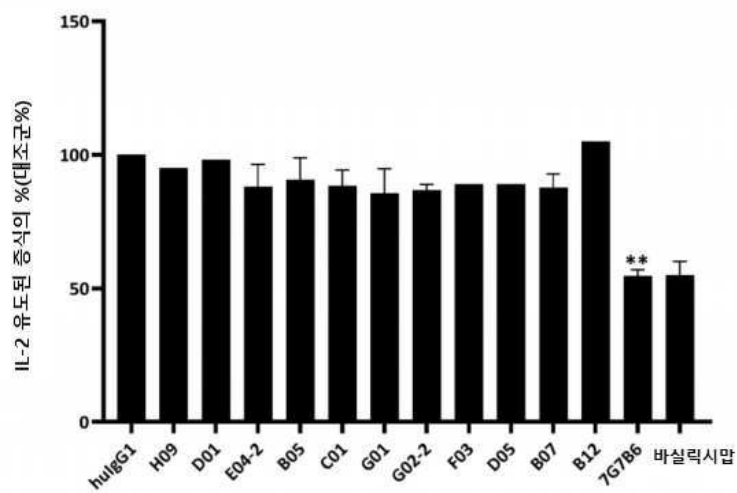
도면1a



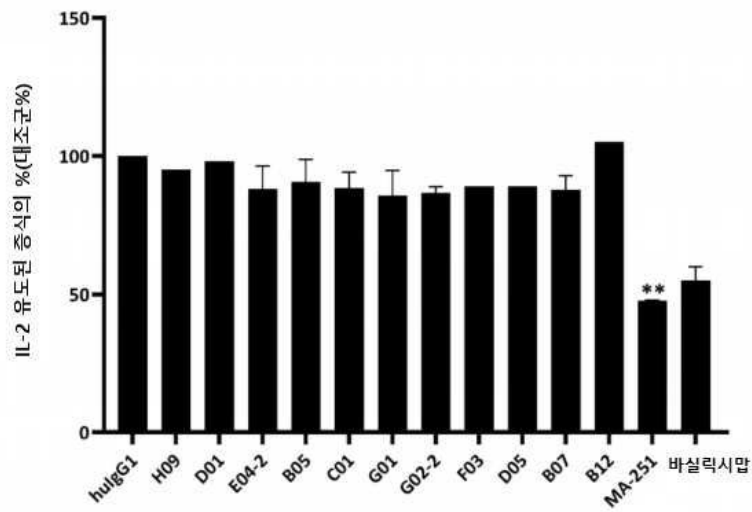
도면1b



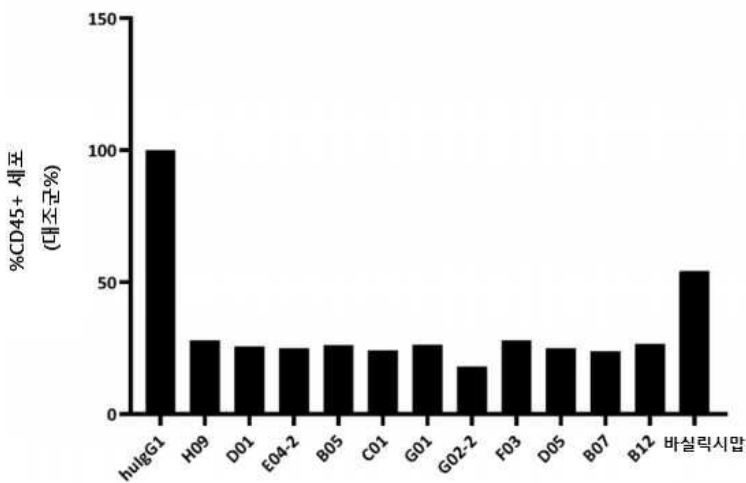
도면2a



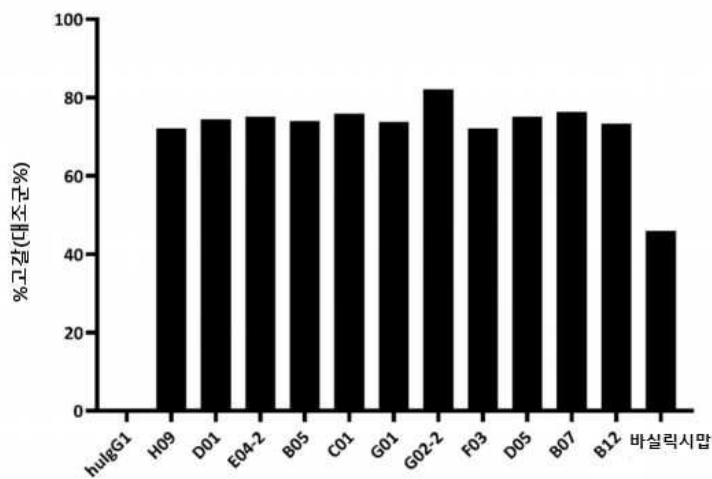
도면2b



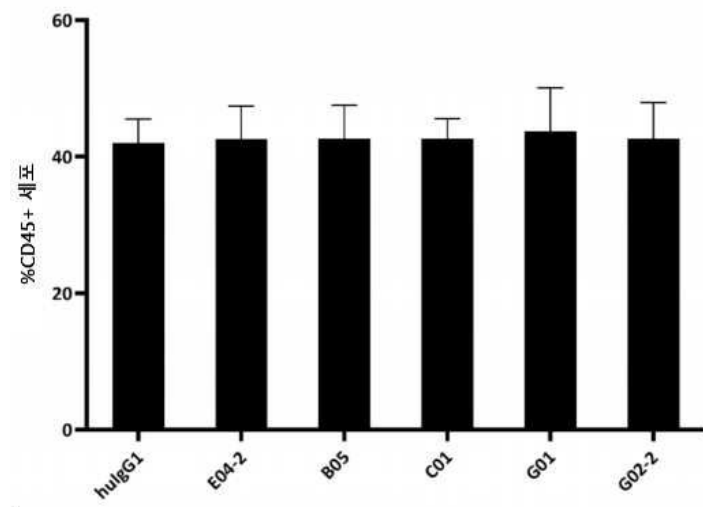
도면3a



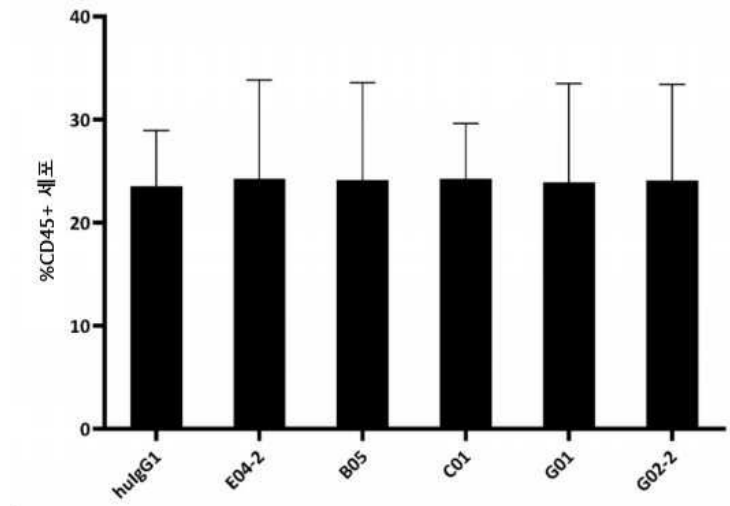
도면3b



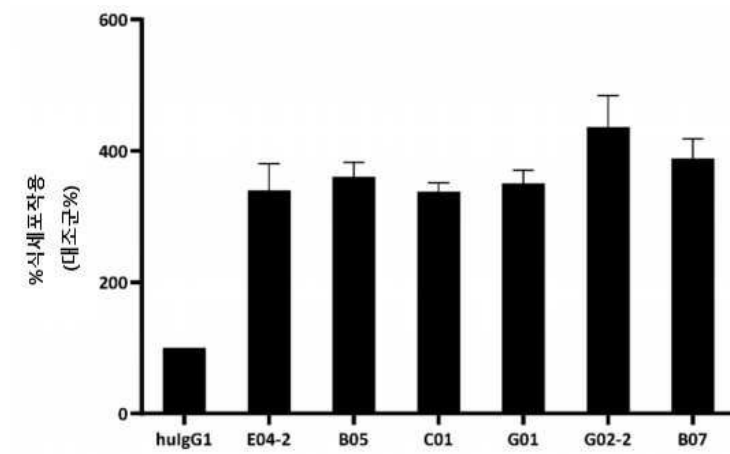
도면4a



도면4b



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> INSERM (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale)

INSTITUT JEAN PAOLI & IRENE CALMETTES

ALDERAAN BIOTECHNOLOGY

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D' AIX-MARSEILLE

UNIVERSITE DE PARIS

UNIVERSITE PARIS EST CRETEIL VAL DE MARNE

OLIVE Daniel

BENSUSSAN Armand

GIUSTINIANI Jerome

MARIE-CARDINE Anne

FOUSSAT Arnaud

HOUACINE Jemila

<120> ANTI-CD25 ANTIBODIES

<130> IBIO-1739/PCT

<150> EP20306424.1

<151> 2020-11-20

<160> 96

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VH

<400> 1

Asn His Ala Met Ala

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VH

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223> X is S or D

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> X is K or T

<220>

<221> SITE

<222> 12

<223> X is A or R

<400> 2

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

1

5

10

15

Gly

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 VH

<220>

<221> SITE

<222> 2

<223> X is W or L

<400> 3

Gly Xaa Asn Ser Gly Tyr Asp

1

5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> X is S or N

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> X is V or I

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223>

> X is N or S

<220>

<221> SITE

<222> 8

<223> X is S or K

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> X is F or Y

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VL

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> X is S or N

<400> 5

Gly Thr Xaa Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 VL

<220>

<221> SITE

<222> 4

<223> X is T or N

<400> 6

Gln Gln Tyr Xaa Ser Trp Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VH

<400> 7

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

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 VH

<400> 8

Gly Trp Asn Ser Gly Tyr Asp

1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VL

<400> 10

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 VL

<400> 11

Gln Gln Tyr Thr Ser Trp Pro Trp Thr

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VL

<400> 13

Gly Thr Asn Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 VL

<400> 14

Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp Thr

1 5

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 VH

<400> 17

Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Asp

1 5

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 18

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Lys Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 VL

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VH

<400> 25

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

1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VH

<400> 26

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

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 VH

<400> 27

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

1 5 10 15

Gly

<210> 28

<

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 28

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 Asn His

20 25 30

Ala Met Ala 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 Ala 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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 29

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 Asn His

20 25 30

Ala Met Ala 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 Gln 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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 30

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 Asn His
 20 25 30
 Ala Met Ala 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 Arg Asp Ser Val

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Ser 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
 Thr Thr Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 31

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 31

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 Asn His
 20 25 30
 Ala Met Ala 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 Ala 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
Thr Thr Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 32

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 32

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 Asn His
20 25 30
Ala Met Ala 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 Arg 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
Thr Thr Gly Leu Asn Ser Gly Tyr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 33

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 33

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 Asn His

20 25 30

Ala Met Ala 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 Arg Asp Ser Val

50 55 60

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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 34

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 Asn His

20 25 30

Ala Met Ala 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 Ala Lys Ser 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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 35

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 Asn His

20 25 30

Ala Met Ala 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 Arg Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser 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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 36

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 Asn His

20 25 30

Ala Met Ala 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 Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 37

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 Asn His
 20 25 30
 Ala Met Ala 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
 Thr Thr Gly Trp Asn Ser Gly Tyr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 38

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 38

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 Asn His
 20 25 30
 Ala Met Ala 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

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

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 39

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 Asn His

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 40

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Ser Trp Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400>

> 41

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Lys Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Thr Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> VL

<400> 42

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

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 43

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Thr Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 44

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Phe

20 25 30

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

Tyr Gly Thr Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 46

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

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 47

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> VL

<400

> 48

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

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

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> VL

<400> 49

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

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

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

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 50

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 51

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Phe
20 25 30

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

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Ser Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 52

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Phe
 20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 53

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 54

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Thr Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Ser Trp Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400>

> 55

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

1 5 10 15

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

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

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 56

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Ser Trp Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 57

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Thr Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Ser Trp Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence

<400> 58

Met Asp Ile Arg Leu Ser Leu Ala Phe Leu Val Leu Phe Ile Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 59

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence

<400> 59

Met Ala Ala Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro Ala

1 5 10 15

Met Arg Cys

<210> 60

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 60

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaat ccggaggagg 60

cgtggtgcag cccggaaggt ctctgagact gagctgtgcc gccagcggt tcacattcag 120

caatcacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccgcaag ggactggaat gggtcgccgt 180

gatctcctac gacggcagca acaagtacta cgccgatagc gtgaaggga ggttcactat 240

ctctaggac aacgccaaga acacactgta tctgcagatg aacagcctca gagccgagga 300

cacagctgtc tactactgca caactggctg gaacagcggc tatgattggg gccaggcac 360

tctggtgaca gtgagcagcg ccagtgcagc gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 61

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 61

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaaa gcggaggcgg 60

agtgggtgcag cccggcagat ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag	120
caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggcggccgt	180
gatcagctac gatggcagca acaagtacta cgccgactcc gtgaaggga ggttcacaat	240
ctctagggac aacagccaga acactctgta tctgcagatg aactctctga gggctgagga	300
tacagccgtc tactactgca caactggact gaatagcgga tacgattggg gccaggcac	360
actgggtgaca gtgagcagcg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta	409
<210> 62	
<211> 409	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> VH	
<400> 62	
taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggcggaaa gcggaggagg	60
agtgggtgcag cccggaaggt ctctgaggct gagctgtgct gctagcggct tcactttcag	120
caatcacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggagt gggcggccgt	180
gatcagctac gatggcagca acaagtacta tagggacagc gtcaaggga ggttcactat	240
ctctagggat aacgcccaga gcactctgta tctgcagatg aattctctga gggctgagga	300
tacagccgtc tactactgca ctactggact gaacagcggc tacgattggg gacaaggcac	360
actgggtgact gtgagcagcg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta	409
<210> 63	
<211> 409	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> VH	
<400> 63	
taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggcggaga gcggaggagg	60
agtgggtgcag cccggaaggt ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag	120
caatcacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggcggccgt	180
gatctcctac gacggcagca acaagtacta cgccgactcc gtgaaggga ggttcactat	240
ctctagggac aatgccaaga acactctcta tctgcagatg aactctctga gggctgagga	300

tacagccgtc tactactgca caactggact gaacagcggc tacgattggg gccaaggcac 360
tctggtgaca gtgagcagcg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 64

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 64

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaat ccggaggcgg 60
cgtggtgcaa cccggaaggt ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag 120
caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggtcgccgt 180
gatctcctac gacggcagca acaagtacta tagggacagc gtgaaggga ggttcacaat 240
ctctagggac aacagcaaga acactctcta tctgcagatg aactctctga gggctgagga 300
tactgccgtc tactactgca ctactggact gaatagcggc tacgattggg gccaaggcac 360

tctggtgaca gtcagcagcg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 65

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 65

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaat ccggaggcgg 60
cgtggtgcaa cccggcagat ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag 120
caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggtcgccgt 180
gatctcctac gacggcagca acaagtacta tagggacagc gtcaaggga ggttcacaat 240
ctctagggac aatgcccaga acactctgta tctgcagatg aactctctga gggctgagga 300

tacagccgtc tactactgca caactggact gaattccggc tacgattggg gccaaggcac 360

tctggtgaca gtcagctccg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 66

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 66

taatacgaact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaaa gcggaggcgg 60

cgtggtgcaa cccggcagat ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct ttactttcag 120

caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggtcgccgt 180

gatctcctac gatggcagca acaagtacta cgccgacagc gtgaaggga ggttcacaat 240

ctctagggac aacgccaaga gcactctgta tctgcagatg aactctctga gagccgagga 300

tacagccgtg tactactgca caactggact gaacagcggc tacgattggg gccaaaggcac 360

tctggtcact gtgagcagcg ccagtgcagc gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 67

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 67

taatacgaact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaaa gcggcggagg 60

agtgtgcag cccggcagat ctctgaggct gagctgtgcc gctagcggct tcactttcag 120

caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggagt gggtggccgt 180

gatctcctac gacggcagca acacatacta cgtgcagc gtcaaggga ggttcacaat 240

ctctagggac aatgccaagt ccactctcta tctgcagatg aactctctga gggtgagga 300

tacagccgtc tactactgca ctactggact gaacagcggc tacgattggg gccaaaggcac 360

tctggtgaca gtgagcagcg ccagtgcagc gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 68

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 68

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaaa gcggaggcgg 60
agtgggccag cccggaaggt ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct ttactttcag 120

caaccatgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggcgccgt 180
gatctcctac gacggcagca acaagtacta cgccgacagc gtgaaggaa ggttcacaat 240
ctctaggac aacagcaaga acactctcta tctgcagatg aactctctga gggccgagga 300
tacagccgtc tactactgca ctactggctg gaacagcggc tatgattggg gccaaggcac 360
actggtgaca gtgagcagcg ccagtgcagc gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 69

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 69

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaaa gcggaggagg 60

cgtggtgcag cccggaaggt ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag 120
caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggcgccgt 180
gatctcctac gatggcagca acaagtacta cgccgactcc gtgaaggaa ggttcactat 240
ctctaggac aacagcaaga acactctgta tctgcagatg aactctctga gggctgagga 300
tacagccgtg tactactgca caactggact gaatagcggc tacgattggg gccaaggcac 360
tctggtgact gtgagcagcg ccagtgcagc gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 70

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 70

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaaa gcggaggcgg 60
cgtggtgcaa cccggcagat ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag 120
caaccacgcc atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggcgccgt 180
gatctcctac gacggcgaca acaagtacta cgccgacagc gtgaaggaa ggttcacaat 240

ctctagggac aacgccaaga acactctcta tctgcagatg aactctctga gggctgagga 300
tacagccgtc tactactgca caactggact gaatagcggc tacgattggg gccaaggcac 360
tctggtcact gtgagcagcg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 71

<211> 409

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 71

taatacgact cactataggg cgtctcactc tcaagtgcag ctggtggaat cggaggagg 60
cgtgggtgcag cccggcagat ctctgagact gagctgtgcc gccagcggct tcacattcag 120
caatcacgct atggcttggg tgagacaagc ccccggaag ggactggaat gggtcgccgt 180
gatcagctac gatggcagca acaagtacta tagggacagc gtgaagggca gattcactat 240
ctctagggac aactcccaga gcactctgta tctgcagatg aattctctga gggccgagga 300
tacagccgtc tactactgca caactggact gaatagcggc tacgattggg gccaaggcac 360

tctggtcaca gtgagcagcg ccagtggagac gcctcgactg tgccttcta 409

<210> 72

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 72

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc 60
tctgagcgtc agcgtcggag atagggtgac taccacatgt agggccagcc agagcgtgaa 120
cagctttctg aactggatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaggagcc tgatctatgg 180
cacatcctct ctgcagagcg gcgtcccaag cagattcagc ggctccggca gcggcactga 240
ctacacactg actatcagca gcctccagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300

gtacactagc tggccttggc cattcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga 360
gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 73

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 73

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gcccaagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac tatcacttgt agggccagcc agagcgtgag	120
caagtttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaggaggc tgatctacgg	180
cactaactct ctgcagtccg gcgtgcctag cagattcagc ggaagcggca gcggcactga	240
ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca	300
gtacaacagc tggccttggc ctttcggcca aggcactaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 74

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 74

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac tatcacttgc agagccagcc agagcgtgaa	120
cagctatctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc ccaaggaggc tgatctacgg	180
cacaaattct ctgcagagcg gcgtgccaaag cagatttagc ggcagcggaa gcggcacaga	240
ctacacactg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca	300
gtacaacagc tggccttggc cattcggcca aggcactaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 75

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 75

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgacatccag atgacacaga gccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac aatcacatgt agggccagcc agagcatcag	120
ctcctatctg aactggtatc agcagaaacc cggcaaggcc cctaggaggc tgatctacgg	180
cacaaattct ctgcagagcg gcgtgcctag cagatttagc ggccagcgaa gcggcacaga	240
ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca	300
gtacaacagc tggccttggc ctttcggcca aggcactaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 76

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 76

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgacacaga gccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac taccattgt agggccagcc agagcatcag	120
cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc ccaaggaggc tgatctacgg	180
cacaaattct ctgcagtcgg gcgtgccaaag cagattcagc ggccagcgaa gcggcactga	240
cttcacactg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca	300
gtacaacagc tggccttggc cattcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 77

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 77

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcagt cccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac taccacatgt agggcctccc agaacaatcaa	120
cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaggaggc tgatctatgg	180

cacttcctct ctgcagagcg gagtgccatc cagatttagc ggagcgga ggcgcacaga 240
cttcactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca 300
gtacaacagc tggccttga cattcgcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga 360
gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 78

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 78

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc 60
tctgagcgt agcgtgggag atagggtgac aatcacttgt agggccagcc agaactcaa 120
cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaggagac tgatctatgg 180
cacttcctct ctgcagagcg gcgtgcctag cagatttagc ggagcgga ggcgcacaga 240
ctacactctg actatcagca gccctcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300
gtacaacagc tggccttga ctttcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga 360
gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 79

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 79

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgacacaga gccctagctc 60
tctgagcgt agcgtgggag acagagtgc tctcacttgc agagccagcc agaattgag 120
cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcgaggcc cctaggagcc tgatctacgg 180
cactaactct ctgcagagcg gcgtgcctag cagatttagc ggagcgga ggcgcacaga 240
ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300
gtacaacagc tggccttga ctttcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga 360
gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 80

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 80

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac tatcacatgt agggccagcc agaacatcag	120
cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcgaggcc cctaggaggc tgatctacgg	180
cacaaattct ctgcagagcg gcgtgccttc taggttttcc ggccagcggt ccggcacaga	240

ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca	300
gtacaacagc tggccttggg cattcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 81

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 81

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgacacaga gccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac tatcacttgc agagccagcc agagcatcag	120
cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcgaggcc cctaggaggc tgatctacgg	180

cactaactct ctgcagagcg gcgtgcctag cagatttagc ggccagcgaa gcggcacaga	240
ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca	300
gtacacaagc tggccttggg ctttcggcca aggcactaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 82

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 82

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcagt cccctagctc	60
tctgagcgcgt tccgtgggag ataggtgac tatcacttgc agagccagcc agagcgtgag	120
cagctttctg aattggtatc agcagaagcc cggcaaagcc cctaagaggc tgatctacgg	180
cacaaactct ctgcagtcgg gcgtgccttc taggttttcc ggagcggct ccggcacaga	240
ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca	300
gtacaacagc tggccttggg cattcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 83

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 83

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc	60
tctgagcgcgt agcgtgggag ataggtgac aatcacttgt agggccagcc agaattgtgag	120
ctcctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggct ccaagaaggc tgatctatgg	180
cacatcctct ctgcagagcg gcgtgccaag cagattcagc ggctccggca gcggcacaga	240
ctacactctg actatcagca gcctccagcc agaggacttc gccacatact actgccagca	300
gtacactagc tggccttggg cattcggcca aggcacaaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 84

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 84

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc	60
tctgagcgcgt agcgtgggag acagagtgc tatcacttgc agagccagcc agagcatcaa	120

cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaggaggc tgatctacgg 180
 cactaattct ctgcagagcg gcgtccctag cagatttagc ggccagcgaa gcggcacaga 240
 ctctactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300
 gtacaacagc tggccttggc cattcggcca aggcacaaaag ctggagatca agagaactga 360
 gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 85

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 85

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgacatccag atgactcaga gccctagctc 60
 tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac tatcacatgt agggccagcc agaattgtgag 120
 cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggct cctaggaggc tgatctacgg 180
 cactaactct ctgcagagcg gcgtccctag cagatttagc ggccagcgaa gcggcacaga 240
 ctacacactg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300
 gtacaacagc tggccttggc ctttcggcca aggcacaaaag ctggagatca agagaactga 360
 gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 86

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 86

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatattcag atgacacaga gccctagctc 60
 tctgagcgct agcgtgggag atagggtcac aatcacatgc agagccagcc agagcgtgag 120
 cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcgaggcc ccaaggaggc tgatctacgg 180
 cactaactct ctgcagagcg gcgtgccaag cagatttagc ggccagcgaa gcggcacaga 240
 ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300
 gtacactagc tggccttggc cattcggcca aggcactaag ctggagatca agagaactga 360

gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 87

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 87

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgacatccag atgacacaga gcccttcctc 60

tctgagcgct agcgtcggag atagggtgac aatcacatgt agggccagcc agaacaatcaa 120

cagctttctg aactggtatc agcagaagcc cggcgaggct cctaggaggc tgatctacgg 180

cacaaattct ctgcagagcg gcgtcccttc taggttcagc ggatccggca gcggcactga 240

ctacacactg acaatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacttact actgccagca 300

gtacactagc tggccttgga cattcggcca aggcacaaaag ctggagatca agagaactga 360

gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 88

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 88

taatacgact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gcccttcctc 60

tctgagcgct agcgtgggag acagagtac aatcacatgt agggccagcc agagcgtgag 120

cagctatctg aactggtatc agcagaagcc cggcaaggct cctaggaggc tgatctacgg 180

cactaattct ctgcagagcg gcgtgccaag cagatttagc ggcagcggaa gcggcacaga 240

ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca 300

gtacactagc tggccttgga cattcggcca aggcacaaaag ctggagatca agagaactga 360

gacgcctcga ctgtgccttc ta 382

<210> 89

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<400> 89

taatacgaact cactataggg cgtctcactc tgatatccag atgactcaga gccctagctc	60
tctgagcgct agcgtgggag atagggtgac tatcacatgc agagccagcc agagcatcaa	120

cagctttctg aactggatc agcagaagcc cggcgaggct cctaggaggc tgatctacgg	180
cactaattct ctgcagagcg gcgtgcctag cagatttagc ggcagcggaa gcggcacaga	240
ctacactctg actatcagct ctctgcagcc agaggacttc gccacatact actgccagca	300
gtacactagc tggccatgga cattcggcca aggcactaag ctggagatca agagaactga	360
gacgcctcga ctgtgccttc ta	382

<210> 90

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence

<400> 90

atggacatca ggctcagctt ggctttcctt gtccttttca taaaaggtgt ccagtgt	57
--	----

<210> 91

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence

<400> 91

atggctgcag ttcaactctt agggctgctg ctgctttggc tcccagccat gagatgt	57
--	----

<210> 92

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255

Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile

260 265 270

<210> 93

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

145 150

<210> 94

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<220>

<221> SITE

<222> 56

<223> X is S or D

<220>

<221> SITE

<222> 58

<223> X is K or T

<220>

<221> SITE

<222> 61

<223> X is A or R

<220>

<221> SITE

<222> 75

<223> X is A or S

<220>

<221> SITE

<222> 76

<223> X is K or Q

<220>

<221> SITE

<222> 77

<223> X is N or S

<220>

<221> SITE

<222> 100

<223> X is W or L

<400> 94

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 Asn His

20 25 30

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

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Xaa Asn Xaa Tyr Tyr Xaa Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Xaa Xaa Xaa 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
Thr Thr Gly Xaa Asn Ser Gly Tyr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser

115

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL

<220>

<221> SITE

<222> 28

<223> X is S or N

<220>

<221> SITE

<222> 29

<223> X is V or I

<220>

<221> SITE

<222> 30

<223> X is N or S

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> X is S or K

<220>

<221> SITE

<222> 32

<223> X is F or Y

<220>

<221> SITE

<222> 42

<223> X is K or E

<220>

<221> SITE

<222> 45

<223> X is R or K

<220>

<221> SITE

<222> 52

<223> X is S or N

<220>

<221> SITE

<222> 71

<223> X is Y or F

<220>

<221> SITE

<222> 92

<223> X is T or N

<400> 95

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Thr Xaa Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Xaa Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Xaa Ser Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 96

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<220>

>

<221> SITE

<222> 75

<223> X is A or S

<220>

<221> SITE

<222> 77

<223> X is N or S

<400> 96

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 Asn His
20 25 30

Ala Met Ala 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 Arg Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Xaa Gln Xaa 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

Thr	Thr	Gly	Leu	Asn	Ser	Gly	Tyr	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												