



등록특허 10-2790232



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월03일
(11) 등록번호 10-2790232
(24) 등록일자 2025년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7021983
- (22) 출원일자(국제) 2019년01월16일
심사청구일자 2022년01월03일
- (85) 번역문제출일자 2020년07월28일
- (65) 공개번호 10-2020-0110658
- (43) 공개일자 2020년09월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/051058
- (87) 국제공개번호 WO 2019/141732
국제공개일자 2019년07월25일
- (30) 우선권주장
1800649.4 2018년01월16일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌
W02015138600 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 19 항

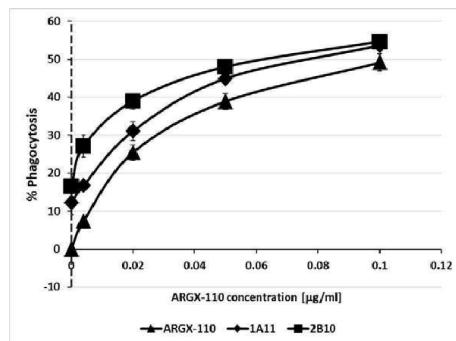
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 CD70 병용 요법

(57) 요 약

본 발명은 약성, 특히 급성 골수성 백혈병 (AML)과 같은 골수 악성 종양의 치료를 위한 병용 요법에 관한 것이다. 병용 요법은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자를 포함할 수 있다. 바람직한 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3, IL1R3/IL1RAP 및 CD47이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

C07K 16/2803 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

C07K 2317/22 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/732 (2013.01)

C07K 2317/734 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

자브록키, 피오프트르

벨기에, 9052 쥬에나르드, 인더스트리파크 쥬에나
르드 7

들라이예, 팀

벨기에, 9052 쥬에나르드, 인더스트리파크 쥬에나
르드 7

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용하기 위한 CD70에 결합하는 항체 분자를 포함하는 골수 악성 종양 치료용 약학적 조성물로서,

상기 치료를 하는 방법은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 대상의 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하며,

상기 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자는 항-TIM-3 항체, 항-IL1RAP 항체, 및 항-CD47 항체로 구성된 군으로부터 선택되고,

상기 CD70에 결합하는 항체 분자는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain; VH) 및 가변 경쇄 도메인 (variable light chain domain; VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL 도메인은 하기와 같은 CDR 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 골수 악성 종양 치료용 약학적 조성물:

서열번호 3을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR3;

서열번호 2를 포함하거나 이로 이루어진 HCDR2;

서열번호 1을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR1;

서열번호 7을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR3;

서열번호 6을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR2; 및

서열번호 5를 포함하거나 이로 이루어진 LCDR1.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체 분자는 서열번호 4와 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하며, 상기 항체 분자는 NF-κB 신호 전달을 감소시키고; Wnt 신호 전달/β-카테닌 신호 전달을 감소시키고; AML 세포의 줄기세포능(stemness)을 감소시키고; 또는 이들 조합의 결과를 나타내는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하며, 상기 항체 분자는 NF-κB 신호 전달을 감소시키고; Wnt 신호 전달/β-카테닌 신호 전달을 감소시키고; AML 세포의 줄기세포능(stemness)을 감소시키고; 또는 이를 조합의 결과를 나타내는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하고, 상기 항체 분자는 하기로부터 선택되는 가변 중쇄 CDR3 (HCDR3), 가변 중쇄 CDR2 (HCDR2), 가변 중쇄 CDR1 (HCDR1), 가변 경쇄 CDR3 (LCDR3), 가변 경쇄 CDR2 (LCDR2) 및 가변 경쇄 CDR1 (LCDR1)의 조합을 포함하는 항체 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:

- (i) 서열번호 41을 포함하는 HCDR3; 서열번호 40을 포함하는 HCDR2; 서열번호 39를 포함하는 HCDR1; 서열번호 80을 포함하는 LCDR3; 서열번호 79를 포함하는 LCDR2; 서열번호 78을 포함하는 LCDR1;
- (ii) 서열번호 43을 포함하는 HCDR3; 서열번호 42를 포함하는 HCDR2; 서열번호 39를 포함하는 HCDR1; 서열번호 83을 포함하는 LCDR3; 서열번호 82를 포함하는 LCDR2; 서열번호 81을 포함하는 LCDR1;
- (iii) 서열번호 46을 포함하는 HCDR3; 서열번호 45를 포함하는 HCDR2; 서열번호 44를 포함하는 HCDR1; 서열번호 86을 포함하는 LCDR3; 서열번호 85를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 84를 포함하는 LCDR1;
- (iv) 서열번호 49를 포함하는 HCDR3; 서열번호 48을 포함하는 HCDR2; 서열번호 47을 포함하는 HCDR1; 서열번호 88을 포함하는 LCDR3; 서열번호 82를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 87을 포함하는 LCDR1;
- (v) 서열번호 52를 포함하는 HCDR3; 서열번호 51을 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 91을 포함하는 LCDR3; 서열번호 90을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 89를 포함하는 LCDR1;
- (vi) 서열번호 55를 포함하는 HCDR3; 서열번호 54를 포함하는 HCDR2; 서열번호 53을 포함하는 HCDR1; 서열번호 94를 포함하는 LCDR3; 서열번호 93을 포함하는 LCDR2; 서열번호 92를 포함하는 LCDR1;
- (vii) 서열번호 58을 포함하는 HCDR3; 서열번호 57을 포함하는 HCDR2; 서열번호 56을 포함하는 HCDR1; 서열번호 97을 포함하는 LCDR3; 서열번호 96을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 95를 포함하는 LCDR1;
- (viii) 서열번호 60을 포함하는 HCDR3; 서열번호 59를 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 100을 포함하는 LCDR3; 서열번호 99를 포함하는 LCDR2; 서열번호 98을 포함하는 LCDR1;
- (ix) 서열번호 63을 포함하는 HCDR3; 서열번호 62를 포함하는 HCDR2; 서열번호 61을 포함하는 HCDR1; 서열번호 103을 포함하는 LCDR3; 서열번호 102를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 101을 포함하는 LCDR1;
- (x) 서열번호 65를 포함하는 HCDR3; 서열번호 64를 포함하는 HCDR2; 서열번호 39를 포함하는 HCDR1; 서열번호 106을 포함하는 LCDR3; 서열번호 105를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 104를 포함하는 LCDR1;
- (xi) 서열번호 67을 포함하는 HCDR3; 서열번호 66을 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 109를 포함하는 LCDR3; 서열번호 108을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 107를 포함하는 LCDR1;
- (xii) 서열번호 69를 포함하는 HCDR3; 서열번호 68를 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 112를 포함하는 LCDR3; 서열번호 111을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 110을 포함하는 LCDR1;
- (xiii) 서열번호 72를 포함하는 HCDR3; 서열번호 71을 포함하는 HCDR2; 서열번호 70을 포함하는 HCDR1; 서열번호 115를 포함하는 LCDR3; 서열번호 114를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 113을 포함하는 LCDR1;
- (xiv) 서열번호 74를 포함하는 HCDR3; 서열번호 73을 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 117을 포함하는 LCDR3; 서열번호 111을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 116을 포함하는 LCDR1; 및
- (xv) 서열번호 77을 포함하는 HCDR3; 서열번호 76을 포함하는 HCDR2; 서열번호 75를 포함하는 HCDR1; 서열번호 120을 포함하는 LCDR3; 서열번호 119를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 118을 포함하는 LCDR1.

청구항 9

제1항에 있어서, TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하고, 상기 항체 분자는 하기에서 선택된 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하거나 이로 구성된 항체 분자로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL 도메인;

(xv) 서열번호 37의 아미노산 서열 또는 적어도 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VH 도메인, 및 서열번호 38의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL 도메인.

청구항 10

제1항에 있어서, IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하며, 상기 항체 분자는 하기로부터 선택되는 가변 중쇄 CDR3 (HCDR3), 가변 중쇄 CDR2 (HCDR2) 및 가변 중쇄 CDR1 (HCDR1), 가변 경쇄 CDR3 (LCDR3), 가변 경쇄 CDR2 (LCDR2) 및 가변 경쇄 CDR1 (LCDR1)의 조합을 포함하는 항체 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:

- (i) 서열번호 127을 포함하는 HCDR3; 서열번호 126을 포함하는 HCDR2; 서열번호 125를 포함하는 HCDR1; 서열번호 133을 포함하는 LCDR3; 서열번호 132를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 131을 포함하는 LCDR1; 및
- (ii) 서열번호 130을 포함하는 HCDR3; 서열번호 129를 포함하는 HCDR2; 서열번호 128을 포함하는 HCDR1; 서열번호 136을 포함하는 LCDR3; 서열번호 135를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 134를 포함하는 LCDR1.

청구항 11

제1항에 있어서, IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하며, 상기 항체 분자는 하기로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 가변 영역 (VL)을 포함하거나 이로 이루어지는 항체 분자로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:

- (i) 서열번호 121의 아미노산 서열 또는 적어도 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VH 도메인, 및 서열번호 122의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL 도메인; 및
- (ii) 서열번호 123의 아미노산 서열 또는 적어도 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VH 도메인, 및 서열번호 124의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL 도메인.

청구항 12

제1항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하고, 상기 항체 분자는 CD47 및 SIRP α 의 상호작용을 억제하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하고, 상기 항체 분자는 종양 세포의 식작용(phagocytosis)를 증가시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 항체 분자는 IgG 항체; 항체 경쇄 가변 도메인 (VL); 항체 중쇄 가변 도메인 (VH); 단일쇄 항체 (scFv); F (ab')2 단편; Fab 단편; Fd 단편; Fv 단편; one-armed(1가) 항체; 디아바디 (diabody), 트리아바디 (triabody), 테트라바디 (tetraabody) 또는 이러한 항원 결합 단편의 조합, 조립 또는 접합에 의해 형성된 임의의 항원 결합 분자로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 하나 이상의 항체 분자는 ADCC(antibody-dependent cellular cytotoxicity, 항체 의존성 세포 매개 세포 독성) 활성을 가지는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 하나 이상의 항체 분자는 탈 푸코실화된 (defucosylated) 항체 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 하나 이상의 항체 분자는 CDC(complement dependent cytotoxicity, 보체 의존적 세포 독성) 활성을 가지는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 하나 이상의 항체 분자는 ADCP(antibody-dependent cellular phagocytosis, 항체 매개 식세포 작용) 활성을 가지는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 백혈병 줄기 세포 표적은 CD47인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 백혈병 줄기 세포 표적은 IL1RAP 인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 골수 악성 종양은 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML); 골수 이형성 증후군 (myelodysplastic syndromes, MDS); 골수 증식성 신생물 (myeloproliferative neoplasms, MPN); 만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML); 및 골수구성 백혈병 (myelomonocytic leukemia, CMML)으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 악성, 특히 급성 골수성 백혈병 (AML)과 같은 골수 악성 종양의 치료를 위한 병용 요법에 관한 것이다. 병용 요법은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자를 포함할 수 있다. 바람직한 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3, IL1R3/IL1RAP 및 CD47이다. 대안적으로 또는 추가로, 병용 요법은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 포함할 수 있다. 병용 요법은 추가의 항암제, 예를 들어 아자시티딘(azacitidine) 또는 데시타빈(decitabine)과 같은 AML의 치료에 사용되는 제제를 추가로 포함할 수 있다.

배경 기술

[0002]

최근에, 새로운 암 치료법의 개발은 암 진행에 연루된 분자 표적, 특히 단백질에 초점을 맞추고 있다. 종양 성장, 침윤 및 전이에 관여하는 분자 표적의 목록은 계속 확장되고, 종양 세포에 의해 과발현된 단백질뿐만 아니라 혈관계 및 면역 시스템과 같은 종양 성장을 지지하는 시스템과 관련된 표적을 포함한다. 이들 분자 표적과 상호 작용하도록 설계된 치료제 또는 항암제의 수는 계속 증가하고 있으며, 다수의 표적화된 암 약물이 현재 발달 파이프 라인에서 더 많은 임상 용도로 승인되었다.

[0003]

면역 요법은 암 치료에 특히 흥미로운 접근법이다. 이 형태의 치료법은 신체의 면역계의 힘을 이용하여 종양의 성장을 조절한다. 면역계는 다수의 상이한 세포 유형을 포함하여 매우 복잡하고, 건강한 개체에서, 이들 상이한 세포 집단은 엄격한 제어를 받는다. 암 발생 동안, 종양은 전형적으로 예를 들어 자연 살해(NK) 세포 활성화제의 하향 조절, 종양 세포에 의한 MHC 클래스 I 단백질의 발현 감소, T 세포 에너지 및/또는 면역 억제 조절 T 세포(또는 Tregs)의 상향 조절과 같은 숙주 면역계에 의한 겹출 및 제거를 회피하는 방법으로 진화하였다. 면역 요법은 면역 억제성 종양 환경을 역전시켜 효과적인 항 종양 반응을 일으키는 신체를 돋는 것을 목표로 한다.

[0004]

CD70은 많은 유형의 혈액 악성 종양 및 고형 암종에 대한 구성적 발현으로 인해 특히 관심 있는 분자 표적으로 확인되었다(Junker et al. (2005) J Urol. 173 2150-3; Sloan et al. (2004) Am J Pathol. 164 315-23; Held-Feindt and Mentlein (2002) Int J Cancer 98 352-6; Hishima et al. (2000) Am J Surg Pathol. 24 742-6; Lens et al. (1999) Br J Haematol. 106 491-503; Boursalian et al. (2009) Adv Exp Med Biol. 647 108-119; Wajant H. (2016) Expert Opin Ther Targets 20 (8) 959-973). CD70은 종양 괴사 인자(TNF) 수퍼 패밀리에 속하는 II 형 막관통 당단백질이며, 이는 그의 동족 세포 표면 수용체 CD27에의 결합을 통해 그 효과를 매개한다. CD70 및 CD27 둘 다는 다중 세포 유형의 면역계에 의해 발현되고 CD70-CD27 신호 전달 경로는 면역 반응의 여러 상이한 측면의 조절에 연루되어 있다. 이는 CD70 과발현이 류마티스 및 건선성 관절염 및 루푸스를 포함한 다양한 자가 면역 질환에서 발생한다는 사실에 반영된다(Boursalian et al. (2009) Adv Exp Med Biol. 647 108-119; Han et al. (2005) Lupus 14 (8) 598-606; Lee et al. (2007) J Immunol. 179 (4) 2609-2615; Oelke et al. (2004) Arthritis Rheum. 50 (6) 1850-1860).

[0005] CD70 발현은 B 세포 림프종, 신장 세포암종 및 유방암을 비롯한 몇몇 암에 대한 불량한 예후와 관련이 있다 (Bertrand et al. (2013) Genes Chromosomes Cancer 52 (8) 764-774; Jilaveanu et al. (2012) Hum Pathol. 43 (9) 1394-1399; Petrau et al. (2014) J Cancer 5 (9) 761-764). CD70 발현은 또한 암 진행에서 이 분자의 주요 역할을 나타내는 높은 비율의 사례에서 전이성 조직에서 발견되었다(Jacobs et al. (2015) Oncotarget 6 (15) 13462-13475). 조혈 계통의 종양 세포에서 CD70 및 이의 수용체 CD27의 구성적 발현은 종양 세포 증식 및 생존을 직접 조절하는 CD70-CD27 신호 전달 측의 역할과 관련이 있다(Goto et al. (2012) Leuk Lymphoma 53 (8) 1494-1500; Lens 등 (1999) Br J Haematol. 106 (2); 491-503; Nilsson 등 (2005) Exp Hematol. 33 (12) 1500-1507; van Doorn 등 (2004) 암 Res. 64 (16) 5578-5586).

[0006] 종양, 특히 CD27을 공 발현하지 않는 고형 종양에서 상향 조절 된 CD70 발현은 또한 다양한 방식으로 종양 미세 환경에서의 면역 억제에 기여한다. 예를 들어, 조절 T 세포에서 CD27에 대한 CD70 결합은 Treg의 빈도를 증가시키고, 종양-특이 적 T 세포 반응을 감소시키고 마우스에서 종양 성장을 촉진시키는 것으로 나타났다 (Claus et al. (2012) Cancer Res. 72 (14) 3664-3676). CD70-CD27 신호는 또한 신장 세포 암종, 신경아 교종 및 교 모세포종 세포에서 입증 된 바와 같이 T- 림프구의 종양-유도 된 아 a 토 시스에 의해 면역 반응을 약화시킬 수있다 (Chahalvi et al. (2005) Cancer Res. 65 (12) 5428-5438) Diegmann 등 (2006) Neoplasia 8 (11) 933-938); Wischusen et al. (2002) Cancer Res 62 (9) 2592-2599). 마지막으로, CD70 발현은 또한 T 세포 고갈과 관련되어 있으며, 이에 의해 림프구는 더욱 분화 된 표현형을 채택하고 종양 세포를 사멸시키지 못한다 (Wang et al. (2012) Cancer Res 72 (23) 6119-6129; Yang et al. (2014) 백혈병 28 (9) 1872-1884).

[0007] 암 발생에 있어서 CD70의 중요성을 고려할 때, CD70은 항암 요법에 대한 매력적인 표적이고 이 세포 표면 단백질을 표적으로하는 항체는 임상 개발에 있다(Jacob et al. (2015) Pharmacol Ther. 155 1-10; Silence et al. (2014) mAbs 6 (2) 523-532).

발명의 내용

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 AML 세포주 (BDCM)에 대한 항체-의존성 세포성 죽세포 작용 (ADCP)을 매개하는데 있어서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-TIM-3 항체 (1A11 및 2B10)의 병용된 효능을 보여준다.

도 2는 AML 세포주 (MV4-11, THP1 및 U937)에 대한 항체-의존성 세포성 죽세포 작용 (ADCP)을 매개하는 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-IL1RAP 항체 (1F10, 1C1, 7E4G1E8 및 89412)의 병용된 효능을 보여준다. .

도 3은 AML 세포주 (MV4-11, THP1, GDM1 및 U937)에 대한 항체-의존성 세포 성 죽세포 작용 (ADCP)의 매개에서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-CD47 항체 (B6H12, CC2C6 및 BRIC126)의 병용된 효능을 보여준다. .

도 4는 보체-매개 세포 독성 (CDC)의 매개에서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-TIM-3 항체 (1A11 및 2B10)의 병용된 효능을 보여준다.

도 5는 보체-매개 세포 독성 (CDC)의 매개에서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-IL1RAP 항체 (1F10 및 1C1)의 병용된 효능을 보여준다. A MV4-11 AML 세포를 사용하여 측정한 CDC; B CDC는 NOMO-1 AML 세포를 사용하여 측정하였다.

도 6은 보체-매개 세포 독성 (CDC)의 매개에서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-CD47 항체 (BRIC126)의 병용된 효능을 보여준다. A MV4-11 AML 세포를 사용하여 측정한 CDC; B CDC는 NOMO-1 AML 세포를 사용하여 측정하였다.

도 7은 AML 세포주 (BDCM)에 대한 항체-의존적 세포질 세포 독성 (ADCC)을 매개하는데 있어서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-TIM-3 항체 (2B10)의 병용된 효능을 보여준다.

도 8은 AML 세포주 (NOMO-1)에 대한 항체-의존적 세포질 세포 독성 (ADCC)을 매개하는데 있어서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-IL1RAP 항체 (1F10)의 병용된 효능을 보여준다.

도 9는 AML 세포주 (NOMO-1)에 대한 항체-의존적 세포질 세포 독성 (ADCC)을 매개하는데 있어서 항-CD70 항체 (ARGX-110) 및 항-CD47 항체 (CC2C6)의 병용된 효능을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 요약

- [0010] 본 발명은 CD70에 결합하는 항체 분자를 포함하는 병용 요법에 관한 것이다. 본 발명의 병용 요법에서, CD70에 결합하는 항체 분자는 보다 효과적인 암 치료를 달성하기 위해 다른 표적을 향한 하나 이상의 추가 작용제와 병용된다. CD70 항체 분자가 병용될 수 있는 작용제는 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자 및/또는 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 포함한다.
- [0011] 항-CD70 항체는 골수 악성 종양, 특히 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수이 형성 증후군(MDS)의 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 본 발명은 악성 골수 세포, 특히 백혈병 줄기 세포를 표적으로 하는 추가 작용제와 병용하여 CD70에 결합하는 항체 분자의 용도에 기초한다.
- [0012] 첫 번째 측면에서, 본 발명은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자를 포함하는 병용물을 제공한다.
- [0013] 특정 실시 양태에서, 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3; 갈렉틴-9; CD47; IL1RAP; LILRB2; CLL-1; CD123; CD33; SAIL; GPR56; CD44; E-셀렉틴; CXCR4; CD25; CD32; PR1; WT1; ADGRE2; CCR1; TNFRSF1B 및 CD96로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3, 갈렉틴-9, CD47, IL1RAP 및 LILRB2로부터 선택된다.
- [0014] 특정 실시 양태에서, CD70에 결합하는 항체 분자는 (i) 중쇄 CDR(HCDR3, HCDR2 및 HCDR1) 및 경쇄 CDR(LCDR3, LCDR2 및 LCDR1)을 포함하는 가변 중쇄 도메인(VH) 및 가변 경쇄 도메인(VL)을 포함하는 항체 분자서열번호 3을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3; 서열번호 2를 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2; 서열번호 1을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1; 서열번호 7을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3; 서열번호 6을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2; 및 서열번호 5를 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1로부터 선택된다. (ii) 서열번호 4와 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8과 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항체 분자; 또는 (iii) ARGX-110.
- [0015] 특정 실시 양태에서, 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자 이외에, 제1 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자 및 제2 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자를 포함하고, 여기서 제1 및 제2 백혈병 줄기 세포 표적이 다르다. 제1 및/또는 제2 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3; 갈렉틴-9; CD47; IL1RAP; LILRB2; CLL-1; CD123; CD33; SAIL; GPR56; CD44; E-셀렉틴; CXCR4; CD25; CD32; PR1; WT1; ADGRE2; CCR1; TNFRSF1B 및 CD96, 바람직하게는 TIM-3; 갈렉틴-9; CD47; IL1RAP 및 LILRB2. 바람직한 구체예에서, 제1 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3이고 제2 백혈병 줄기 세포 표적은 CD47이다. 추가의 바람직한 구체예에서, 제1 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3이고 제2 백혈병 줄기 세포 표적은 IL1RAP이다.
- [0016] TIM-3에 결합하는 항체 분자 또는 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하는 본 발명의 병용에 대해, 특정 실시 양태에서, 이 항체 분자는 감소된 NF- κ B 신호 전달을 초래하고; 감소된 Wnt/ β -카테닌 신호 전달; AML 세포의 줄기 감소; 또는 이들의 병용을 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, TIM-3에 결합하는 항체 분자는 TIM-3과 하나 이상의 TIM-3 상호 작용 단백질, 선택적으로 TIM-3 상호 작용 단백질 CEACAM-1; HMGB-1; 포스파티딜세린; 갈렉틴-9; LILRB2; 및 이들의 병용을 포함한다.
- [0017] 특정 실시 양태에서, LSC 표적(들)에 결합하는 항체 분자 또는 항체 분자는 camelid-유도된다. 예를 들어, 항체 분자는 백혈병 줄기 세포 표적(들)으로 낙타, 바람직하게는 라마를 면역화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득된 하나 이상의 면역 라이브러리로부터 선택될 수 있다. 항체 분자는 낙타류 종의 동물을 LSC 표적 단백질 또는 이의 폴리펩티드 단편으로 면역화 시키거나 낙타류 종을 LSC 표적 단백질 또는 이의 폴리펩티드 단편을 발현하는 mRNA 또는 cDNA 분자로 면역화시켜 낙타에서 유래될 수 있다.
- [0018] CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하는 본 발명의 병용의 경우, 특정 실시 양태에서, 항체 분자는 백혈병 줄기 세포상의 CD47과 식균 세포상의 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제한다. CD47에 결합하는 항체 분자는 대안적으로 또는 추가로 종양 세포의 포식 작용을 증가시킬 수 있다.
- [0019] 특정 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자는 IgG 항체; 항체 경쇄 가변 도메인 (VL); 항체 중쇄 가변 도메인 (VH); 단일 쇄 항체 (scFv); F (ab') 2 단편; Fab 단편; Fd 단편; Fv 단편; 1가 항체; 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetraabody) 또는 이러한 항원 결합 단편의 병용, 조립 또는 접합에 의해 형성된 임의의 항원 결합 분자로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0020] 병용의 제형과 관련하여, 특정 실시 양태에서, 병용의 항체 분자는 단일 항체 형식, 예를 들어 다중 특이적 항체, 바람직하게는 이중 특이적 항체로서 병용된다. 단일 조성물로서 공동 제형된 항체 분자의 경우, 상이한 항

체 분자의 비는 1:1 일 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 상이한 상대량으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 병용물이 CD70에 결합하는 제1 항체 분자 및 LSC 표적에 결합하는 제2 항체 분자를 포함하는 본 발명의 실시 양태의 경우, 제1 항체 분자 대 제2 항체 분자의 비는 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 등 일 수 있다. 대안적인 구체예에서, 항체 분자는 별도로 제공된다.

[0021] 병용물의 항체 분자는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다. 특정 실시 양태에서, 하나 이상의 항체 분자는 그의 표적 기능을 완전히 또는 부분적으로 차단하고; 및/또는 ADCC 활성을 갖고; 및/또는 탈 푸코실화 된 항체 도메인을 포함하고; 및/또는 CDC 활성이 있고; 및/또는 ADCP 활성이 있다.

[0022] 본 발명의 병용은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어 하나 이상의 추가의 항암제를 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 병용은 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 포함한다. SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 SIRP α 에 결합하고 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제하는 항체 분자일 수 있거나 대안적으로 SIRP α -항체 분자 융합 단백질, 예를 들어 SIRP α -Fc 융합일 수 있다. 특정 실시 양태에서, SIRP α -항체 분자 융합 단백질은 병용의 항체 분자 중 하나 이상을 포함한다. 특정 실시 양태에서, SIRP α -항체 분자 융합 단백질은 CD70에 결합하는 병용의 항체 분자를 포함한다.

[0023] 추가의 측면에서, 본 발명은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 포함하는 병용을 제공한다.

[0024] SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 (i) CD47에 결합하고 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제하는 항체 분자; (ii) SIRP α 에 결합하고 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제하는 항체 분자; (iii) SIRP α -항체 분자 융합 단백질, 선택적으로 SIRP α -Fc 융합 단백질로부터 선택될 수 있다. 특정 실시 양태에서, CD70에 결합하는 항체 분자 및 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 단일 분자, 예를 들어 SIRP α -항체 분자 융합 단백질로 병용되며, 여기서 항체 분자는 CD70에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 본 발명의 제2 측면의 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자에 공유 결합된 하나 이상의 SIRP α V 형 도메인을 포함한다. SIRP α V-유사 도메인과 CD70에 결합하는 항체 분자 사이의 연결은 링커를 통해 매개될 수 있다.

[0025] 본 발명의 모든 측면에서, 특정 실시 양태에서, 병용은 하나 이상의 추가의 항암제, 예를 들어 골수 악성 종양을 치료하기 위한 하나 이상의 제제를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 본원의 병용은 AML을 치료하기 위한 추가의 제제를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 병용은 저 메틸화제, 바람직하게는 아자시티딘(azacitidine)을 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 병용은 PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제를 포함할 수 있다.

[0026] 추가의 측면에서, 본 발명은 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 제1 및 제2 측면에 따른 병용을 제공한다. 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 본 발명의 제1 또는 제2 측면에 따른 임의의 병용물을 투여하는 것을 포함한다.

[0027] 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위해 CD70에 결합하는 항체 분자를 제공하며, 여기서 항체 분자는 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자와 병용하여 투여된다. 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위해 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자를 제공하며, 여기서 항체 분자는 CD70에 결합하는 항체 분자와 함께 투여된다.

[0028] 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위해 CD70에 결합하는 항체 분자를 제공하며, 여기서 항체 분자는 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제와 병용하여 투여된다. 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 제공하며, 여기서 작용제는 CD70에 결합하는 항체 분자와 함께 투여된다.

[0029] 본 발명의 병용을 사용하여 치료되는 악성 종양과 관련하여, 상기 악성 종양은 (i) CD70, CD27 또는 둘 다를 발현하는 암 전구체 또는 줄기 세포의 생성을 포함하는 악성 종양; (ii) 병용물의 항체 분자 중 하나 이상이 결합하는 LSC 표적을 발현하는 암 전구체 또는 줄기 세포의 생성을 포함하는 악성 종양; (iii) 골수 악성 종양; (iv) 새로 진단된 골수 악성 종양; (v) 재발성 또는 불응성 골수 악성 종양; (vi) 골수 악성 종양 급성 골수성 백혈병 (AML); 골수이형성 증후군 (MDS); 골수 증식성 신생물 (MPN); 만성 골수성 백혈병 (CML); 및 골수구성 백혈병 (CMML). 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 병용은 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위한 것이다.

[0030] 특정 실시 양태에서, 상기 방법은 환자의 블라스트(blast) 수의 모니터링을 추가로 포함한다. 환자의 말초 혈액 및/또는 골수 수는, 예를 들어 25% 미만으로 감소, 예를 들어 5%로 감소, 예를 들어 5% 미만으로 감소, 예를 들어 검출 불가능한 수준으로 감소될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 골수 블라스트 수는 5% 내지 25%로 감소되고

골수 블라스트 백분율은 전처리와 비교하여 50% 초과만큼 감소된다.

[0031] 특정 실시 양태에서, 상기 방법은 부분 반응을 유도한다. 특정 실시 양태에서, 방법은 임의로 혈소판 회복 및/ 또는 호중구 회복에 의한 완전한 반응을 유도한다. 상기 방법은 8주 이상, 10주 이상, 12주 이상 동안 적혈구 또는 혈소판, 또는 둘 다의 수혈 독립성을 유도할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 방법은 30일 후 또는 60일 후 사망률을 감소시킨다.

[0032] 특정 실시 양태에서, 상기 방법은 생존을 증가시킨다. 예를 들어, 상기 방법은 병용으로 치료되는 특정 골수 악성 종양을 치료하는데 사용되는 표준 치료제 또는 제제에 비해 생존을 증가시킬 수 있다. 상기 방법은 음성인 최소 잔류 질환 상태를 유도할 수 있다.

[0033] 특정 실시 양태에서, 방법은 개체에게 골수 이식을 받는 단계를 추가로 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 방법은 하나 이상의 추가의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가의 암 제제는 골수 악성 종양, 바람직하게는 AML의 치료에 적합한 임의의 제제로부터 선택될 수 있다. 바람직한 작용제는 베네토클라스(Venetoclax); Vyxeos; 이디파(Enasidenib); 및 Rydapt(미도스 타우린)으로부터 선택될 수 있다.

A. 정의

[0035] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명의 기술 분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0036] "병용 요법"-본원에 사용된 용어 "병용 요법"은 개체, 예를 들어 인간 개체에 2개 이상의 치료제가 제공되는 치료제를 지칭한다. 본원에 기재된 "병용물"은 병용 요법에 사용하기 위한 것이다. 2종 이상의 치료제는 전형적으로 단일 질환, 본원에서 악성 종양을 치료하기 위해 투여된다. 특정 실시 양태에서, 본 발명의 병용 요법은 상이한 표적, 특히 CD70 및 백혈병 줄기 세포 표적, 예를 들어 TIM-3, CD47 또는 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 이용한다. 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 병용 요법에 포함된 항체 분자는 단일 항체 (예를 들어, 다중 특이적 항체) 내에 포함될 수 있거나, 공동 제제화 될 수 있거나, 예를 들어 개별 조성물로서 이를 필요로 하는 개체 또는 환자에게 별도로 투여될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 본 발명의 병용 요법은 SIRP α 신호 전달을 억제하는 하나 이상의 작용제와 병용하여 CD70에 결합하는 항체 분자를 사용한다. CD70에 결합하는 항체 분자는 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제와 단일 SIRP α -항체 분자 융합 단백질로 병용 될 수 있다. 대안적으로, CD70에 결합하는 항체 분자 및 SIRP α 를 억제하는 작용제신호 전달은 이를 필요로 하는 개체 또는 환자에게 투여하기 위해 예를 들어 개별 조성물로서 개별적으로 제공될 수 있다.

[0037] "항체 분자"-본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 변형 항체, 인간화 항체, 생식계 항체 및 그의 항원 결합 단편과 같은 변이체를 포함하는 전장 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "항체"는 전형적으로 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄의 병용을 갖는 면역 글로불린 폴리펩티드를 지칭하며, 상기 폴리펩티드는 관심있는 항원 (여기서는 CD70 또는 백혈병 줄기 세포 표적, 예를 들어 TIM-3, CD47, IL1RAP)에 특이적인 면역 반응 활성을 갖는다. IgG 부류의 항체의 경우, 항체는 약 23,000 달톤의 분자량을 갖는 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드 사슬 및 53,000-70,000의 2개의 동일한 중쇄를 포함한다. 4개의 쇄는 "Y" 구조에서 이황화 결합에 의해 연결되며, 경쇄는 "Y"의 입구에서 시작하여 가변 영역을 통과하는 중쇄를 팔호로 끓는다. 항체의 경쇄는 카파 또는 람다 (κ , λ)로 분류된다. 각각의 중쇄 클래스는 카파 또는 람다 경쇄에 결합될 수 있다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄는 서로 공유 결합되고, 면역 글로불린이 하이브리도마, B 세포 또는 유전자 조작된 숙주 세포에 의해 생성될 때 2개의 중쇄의 "꼬리"부분은 공유 이황화 결합 또는 비공유 결합에 의해 서로 결합된다. 중쇄에서, 아미노산 서열은 Y 배열의 분지된 말단의 N- 말단에서 각 사슬의 하단에 있는 C-말단으로 이어진다.

[0038] 당업자는 중쇄가 감마, 뮤, 알파, 멜타 또는 엡실론 (γ , μ , α , δ , ϵ)으로 분류되고 이들 중 일부 서브 클래스 (예를 들어, γ 1- γ 4)로 인식될 수 있음을 이해할 것이다. 항체의 "클래스"를 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로 결정하는 것이 이 사슬의 특성이다. 면역 글로불린 서브 클래스 (아이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 등은 잘 특성화되고 기능적 전문성을 부여하는 것으로 알려져 있다. 본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 항체의 임의의 클래스 또는 서브 클래스로부터의 전장 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0039] 일반 용어 "항체 분자"내에 포함된 항원 결합 단편과 관련하여, 이들 단편은 항원 결합 활성을 유지하면서 온전한 또는 완전한 항체보다 적은 아미노산 잔기를 포함하는 전장 항체 또는 항체 쇄의 일부 또는 부분이다. 본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 항체 경쇄 가변 도메인 (VL); 항체 중쇄 가변 도메인 (VH); 단일쇄 항체 (scFv); F(ab')2 단편; Fab 단편; Fd 단편; Fv 단편; 1가 항체; 디아바디, 트리아바디, 테트라 바디 또는 이러한 항

원 결합 단편의 병용, 조립 또는 접합에 의해 형성된 임의의 항원 결합 분자로부터 선택되는 항원 결합 단편을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 하기로 구성되는 군으로부터 선택된 항체 단편을 더 포함하는 것으로 의도된다(유니바디; 도메인 항체; 및 나노 바디. 단편은 예를 들어 온전한 또는 완전한 항체 또는 항체 사슬의 화학적 또는 효소적 처리 또는 재병용 수단에 의해 수득될 수 있다).

[0040] "특이성" 및 "다중 특이적 항체"-본원에 기재된 병용 요법에 사용하기 위한 항체 분자는 특정 표적 항원에 결합한다. 항체 분자는 그들의 표적 항원에 "특이 적으로 결합"하는 것이 바람직하며, 여기서 "특이적으로 결합"은 임의의 항체 분자가 CD70, TIM-3, CD47, IL1RAP, LILRB2과 같은 주어진 표적에 대해 우선적으로 면역 반응하는 능력을 의미한다. 본 병용 및 방법의 항체 분자는 단일 특이적일 수 있고 특정 표적에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 부위를 함유할 수 있다. 본 발명의 병용 및 방법의 항체 분자는 "다중 특이적 항체" 형식, 예를 들어 이중 특이적 항체에 혼입될 수 있으며, 여기서 다중 특이적 항체는 둘 이상의 표적 항원에 결합한다. 예를 들어, 한 실시 양태에서, 본 발명의 병용은 CD70에 특이적으로 결합하는 제1 항체 분자 및 TIM-3에 특이적으로 결합하는 제2 항체 분자를 포함하는 이중 특이적 항체를 포함한다. 대안적인 구체예에서, 본 발명의 병용은 CD70에 특이적으로 결합하는 제1 항체 분자 및 CD47에 특이적으로 결합하는 제2 항체 분자를 포함하는 이중 특이적 항체를 포함한다. 추가의 대안적인 실시 양태에서, 본 발명의 병용은 CD70에 특이적으로 결합하는 제1 항체 분자 및 IL1RAP에 특이적으로 결합하는 제2 항체 분자를 포함하는 이중 특이적 항체를 포함한다. 다중 특이성을 달성하기 위해, "다중 특이적 항체"는 전형적으로 상이한 VH-VL 쌍을 갖는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 상이한 병용 또는 쌍을 포함하도록 조작된다. 다중 특이적, 특히 이중 특이적 항체는 천연 항체, 예를 들어 Fc 영역에 접합된 상이한 특이성의 Fab 암(arm)을 갖는 Y형 항체의 전체 형태를 채택하도록 조작될 수 있다. 대안적으로, 다중 특이적 항체, 예를 들어 이중 특이적 항체는 비 천연 입체 형태를 채택하도록 조작될 수 있으며, 예를 들어, 상이한 특이성을 갖는 가변 도메인 또는 가변 도메인 쌍이 Fc 영역의 반대 말단에 위치된다.

[0041] 이중 특이적 또는 다중 특이적 항체는 제1 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 Y형 Fab 암(arm) 및 제2 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 Fc 도메인의 C 말단에 위치한 하나 이상의 추가 항원-결합 도메인을 갖는 천연 IgG 구조를 가질 수 있다. 대안적으로, 이중 특이적 또는 다중 특이적 항체는 제1 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 Y형 Fab 암 및 Fc 도메인의 C- 말단에 위치한 제2 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 하나 이상의 scFv 단편을 갖는 천연 IgG 구조를 가질 수 있다. 이중 특이적 또는 다중 특이적 항체는 비대칭 IgG 항체일 수 있어서, 하나의 Fab 영역이 상이한 항원-결합 도메인, 예를 들어 VHH 도메인으로 대체된다. 이들 비대칭 항체에서, Fab 영역 또는 단편은 CD70에 결합할 수 있고 VHH 도메인은 LSC 표적에 결합할 수 있거나 그 반대일 수 있다.

[0042] "변형된 항체"-본원에 사용 된 용어 "변형된 항체"는 이들이 자연적으로 발생하지 않도록 변경되는 합성 형태의 항체, 예를 들어 2 개 이상의 중쇄 부분을 포함하지만 2 개의 완전한 중쇄를 포함하지 않는 항체 (예 도메인 결실 항체 또는 미니바디); 다중 특이 적 형태의 항체 (예를 들어, 이중 특이적, 삼중 특이적 등)는 둘 이상의 상이한 항원 또는 단일 항원상의 상이한 에피토프에 결합하도록 변경됨; scFv 분자 등에 결합된 중쇄 분자. scFv 분자는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 5,892,019에 기재되어 있다. 또한, 용어 "변형된 항체"는 다가 형태의 항체 (예를 들어, 3가, 4가 등, 동일한 항원의 3개 이상의 카페에 결합하는 항체)를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 변형된 항체는 CH2 도메인이 결여 된 하나 이상의 중쇄 부분을 포함하고 수용체 리간드 쌍의 한 구성원의 결합 부분을 포함하는 폴리펩티드의 결합 도메인을 포함하는 융합 단백질이다.

[0043] "인간화 치환"-본원에 사용된 용어 "인간화 치환"은 항체의 VH 또는 VL 도메인에서 특정 위치에 존재하는 아미노산 잔기가 기준 인간 VH 또는 VL 도메인에서의 동등한 위치아미노산 잔기로 대체된 아미노산 치환을 지칭한다. 기준 인간 VH 또는 VL 도메인은 인간 생식선에 의해 인코딩 된 VH 또는 VL 도메인일 수 있다. 인간화 치환은 본원에 정의된 항체의 프레임 워크 영역 및/또는 CDR에서 이루어질 수 있다.

[0044] "인간화 된 변이체"-본원에 사용된 용어 "인간화 된 변이체"또는 "인간화 된 항체"는 참조 항체와 비교하여 하나 이상의 "인간화 치환"을 함유하는 변이체 항체를 지칭하며, 이 때 참조 항체의 일부 (예를 들어 VH 도메인 및 / 또는 VL 도메인 또는 하나 이상의 CDR을 함유하는 이의 부분)는 비인간 종으로부터 유래된 아미노산을 가지며, "인간화 치환"은 비인간 종으로부터 유래된 아미노산 서열 내에서 발생한다.

[0045] "생식선 변이체"-용어 "생식선 변이체"또는 "생식선화 항체"는 본원에서 "인간화 치환"이 (a) 인간 생식선에 의해 코딩된 참조 인간 VH 또는 VL 도메인 내의 동등한 위치에서 발생하는 항체의 VH 또는 VL 도메인 아미노산 잔기의 특정 위치에 존재하는 하나 이상의 아미노산 잔기를 대체하는 "인간화 변이체"를 지칭하기 위해 사용된다. 임의의 주어진 "생식선 변이체"에 대해, 생식 계열 변이체로 치환된 대체 아미노산 잔기가 단독으로 또는 주로

인간 단일 생식선-코딩된 VH 또는 VL 도메인으로부터 취해지는 것이 전형적이다. "인간화된 변이체" 및 "생식선이 있는 변이체"라는 용어는 종종 상호 교환적으로 사용된다. 카멜리드(camelid) 유래 (예를 들어, 라마 유래) VH 또는 VL 도메인에 하나 이상의 "인간화 치환"을 도입하면 카멜리드(라마) 유래 VH 또는 VL 도메인의 "인간화 된 변이체"가 생성된다. 만약 치환 된 아미노산 잔기가 단일 또는 생식선-인코딩 된 VH 또는 VL 도메인 서열로부터 우세하게 또는 배타적으로 유래되는 경우, 그 결과는 낙타 (라마)-유래 VH 또는 VL 도메인의 "인간 생식 계열 변이체"일 수 있다.

[0046] "CD70"-본원에 사용된 용어 "CD70" 또는 "CD70 단백질" 또는 "CD70 항원"은 상호 교환적으로 사용되며 TNFRSF7/CD27에 대한 리간드인 TNF 리간드 패밀리의 구성원을 지칭한다. CD70은 CD27L 또는 TNFSF7이라고도 한다. "인간 CD70 단백질" 또는 "인간 CD70 항원" 또는 "인간 CD70"이라는 용어는 인체 및/또는 배양된 인간 세포 주뿐만 아니라 재병용 형태 및 이의 단편의 표면에서 자연적으로 발현된 천연 인간 CD70 단백질을 포함하여 인간 상동체를 구체적으로 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 인간 CD70의 구체적인 예는 NCBI 참조 서열 수탁 번호 NP_001243에 나타낸 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 그의 세포 외 도메인을 포함한다.

[0047] "백혈병 줄기 세포 표적"-본원에 사용된 용어 "백혈병 줄기 세포 표적"은 백혈병 줄기 세포에 의해 발현된 항원을 지칭한다. 백혈병 줄기 세포 또는 "LSC"는 자가-재생 능력을 포함하여 벌크 백혈병 세포와 구별되는 줄기 세포 특성을 갖는 백혈병 세포의 저주파 하위 집단이다(Wang et al. (2017) Molecular Cancer 16 2, 여기에 참조로 포함됨). LSC는 전형적으로 급성 골수성 백혈병-AML에서 일차 블라스트 세포의 비율로서 10,000 중 1 내지 1 백만 내지 1의 범위의 빈도로 발생한다 (Polleyea and Jordan (2017) Blood 129 1627-1635, 본원에 참조로 포함됨). 면역 결핍 수용자에게 이식된 LSC는 백혈병을 유발할 수 있고, 이러한 백혈병 줄기 세포가 암 성장을 유발하는 것으로 보이기 때문에, 이들은 새로운 치료제에 대한 매력적인 표적을 나타낸다. LSC는 LSC의 마커 역할을 하는 세포 표면 항원을 포함하여 다양한 분자를 생성한다. 이를 마커는 경우에 따라 LSC가 벌크 백혈병 세포와 구별되도록 할 수 있다(예를 들어 Hanekamp et al. (2017) Int. J Hematol. 105 549-557, 참조로 포함됨). 본원에 사용된 용어 "백혈병 줄기 세포 표적"은 LSC 마커, 특히 그의 세포 표면 집단을 지칭한다.

[0048] "TIM-3"-본원에 사용된 용어 "TIM-3" 또는 "TIMD-3"은 "T 세포 면역 글로불린 및 뮤신 도메인 함유-3" 단백질을 지칭한다. TIM-3은 A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2)라고도 한다. TIM-3은 막-말단 N-말단 면역 글로불린 도메인 및 O-연결된 당화를 위한 잠재적 부위를 함유하는 막-근위 뮤신 도메인으로 구성된 세포 외 도메인을 포함하는 막 통과 구조를 갖는 면역 글로불린 수퍼 패밀리의 구성원이다. TIM-3 단백질의 상이한 다형성 변이체는 공지되어 있으며, 예를 들어 301 및 272 아미노산 인간 TIM-3 변이체를 참조할 수 있다 <http://www.uniprot.org/uniprot/Q8TDQ0>; 및 <http://www.uniprot.org/uniprot/E5RHN3>. 본원에 사용된 용어 "TIM-3"은 세포 표면-발현 된 TIM-3을 생성하는 TIM-3/HAVCR2 게놈 유전자좌로부터의 전사체에 의해 암호화 된 모든 TIM-3 다형성 변이체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0049] "갈렉틴-9(Galectin-9)"-본원에 사용된 용어 "갈렉틴-9"는 TIM-3 리간드 또는 결합 파트너로서 작용하는 세포 외 막 관련 단백질을 지칭한다. 갈렉틴-9는 2 개의 직렬 연결된 탄수화물 인식 도메인을 함유하는 가용성 단백질이며, 이는 TIM-3 면역 글로불린 도메인에서 N-연결된 당 사슬의 구조를 특이적으로 인식한다. 갈렉틴-9의 인간 상동체는 GenBank Accession BAB83625로 표시되는 355개의 아미노산 잔기로 구성된다.

[0050] "CD47"-본원에 사용된 용어 "CD47"은 다양한 정상 세포 및 종양 세포에서 편재적으로 발현되는 막 횡단 단백질인 세포 표면 항원 CD47을 지칭한다. CD47은 면역 글로불린 슈퍼 패밀리 수용체 SIRP α 에 대한 리간드이다. CD47은 또한 "항원 성 표면 결정 단백질 OA3", "인테그린-관련 단백질 (IAP)" 및 "단백질 MER6"으로 지칭된다. CD47 게놈 유전자좌에 의해 코딩된 CD47의 인간 상동체는 323개 길이의 아미노산이다 (<http://www.uniprot.org/uniprot/Q08722>). 본원에 사용된 용어 CD47은 CD47 단백질의 모든 다형성 변이체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0051] "SIRP α "-본원에 사용된 용어 "SIRP α "는 HP 기질 1 (SHPS-1), 티로신계 활성화 모티프를 갖는 뇌 Ig-유사 분자 (Bit), CD172 항원-유사 패밀리 구성원 A, 억제 수용체 SHPS-1, 대식세포 융합 수용체, MyD-1 항원, SIRP α 1, SIRP α 2, SIRP α 3, p84 및 CD172a로도 알려진 "신호 조절 단백질 알파"를 의미한다. SIRP α 는 면역 글로불린 수퍼 패밀리의 구성원이며, 대식세포 및 수지상 세포를 포함하는 식세포에서 발현되는 막 관통 단백질이다. CD47의 수용체이다. SIRPA 게놈 유전자좌에 의해 코딩 된 SIRP α 의 인간 상동체는 504 길이의 아미노산이다 (<http://www.uniprot.org/uniprot/P78324>). 본원에 사용된 용어 SIRP α 는 SIRP α 단백질의 모든 다형성 변이체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0052] "SIRP α 항체 분자 융합 단백질"-본원에 사용된 용어 "SIRP α 항체 분자 융합 단백질"은 SIRP α 단백질 또는 이

의 단편 및 항체 분자를 포함하는 융합 단백질을 의미하는 것으로 의도된다. 항체 분자는 본원의 다른 곳에서 정의된 전장 항체 분자, 예를 들어 전장 IgG 항체일 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같은 항체의 항원 결합 단편일 수 있다. SIRP α 단백질 또는 이의 단편은 항체 분자상의 임의의 적합한 위치에서 항체 분자에 융합될 수 있다. 예를 들어, SIRP α 단백질 또는 이의 단편은 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄의 N-말단 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 실시 양태에서, SIRP α 항체 분자 융합 단백질은 전장 SIRP α 단백질을 포함하지 않지만 이의 단편, 특히 CD47에 결합할 수 있는 단편을 포함할 것이다. 예를 들어, SIRP α 항체 분자 융합 단백질은 SIRP α 면역 글로불린 V형 도메인의 하나 이상의 카페를 포함할 수 있으며, 여기서 면역 글로불린 V형 도메인은 504개의 전장 인간 SIRP α 단백질의 아미노산의 32 내지 137 아미노산 위치에 의해 정의된다.

[0053] **"IL1RAP"**-본원에 사용된 용어 "IL1RAP" 또는 "IL-1RAP" 또는 "IL1RAcP" 또는 "IL-1RAcP"는 "인터루킨 1 수용체 보조 단백질"을 지칭한다. IL1RAP는 "인터루킨 1 수용체 3" 또는 "IL-1R3" 또는 "IL1R3"으로도 알려져 있다. IL1RAP는 유형 I 인터루킨 1 수용체 (IL1R1)에 대한 공동 수용체이고 사이토카인 IL-1에 의해 매개되는 신호 전달에 필요하다. 또한 IL1R4 및 IL1R3이 각각 IL-33 및 IL-36을 통한 신호 전달을 중재하는 공동 수용체 역할을 한다. 예를 들어, IL-1은 NF- κ B 경로를 포함하는 상이한 세포 내 신호 전달 경로의 활성화를 통해 세포 표면 IL-1 수용체 복합체 (IL-1 + IL1R1 + IL1RAP)의 하류에 그의 효과를 매개한다. IL1RAP 게놈 유전자좌에 의해 코딩된 IL1RAP의 인간 상동체는 길이가 570개 아미노산이다 (<http://www.uniprot.org/uniprot/Q9NPH3>).

[0054] **"골수 악성 종양"**-본원에 사용된 용어 "골수 악성 종양"은 조혈 줄기 또는 전구 세포의 임의의 클론성 질환을 지칭한다. 골수 악성 종양 또는 골수 악성 종양에는 만성 및 급성 질환이 포함된다. 만성 질환에는 골수 이형성 증후군 (MDS), 골수 증식성 신생물 (MPN) 및 만성 골수성 백혈병 (CMM_L)이 포함되며, 급성 질환에는 급성 골수성 백혈병 (AML)이 있다.

[0055] **"급성 골수성 백혈병"**-본원에 사용된 "급성 골수성 백혈병" 또는 "AML"은 골수성 세포를 수반하는 조혈 신생물을 지칭한다. AML은 분화 능력이 감소된 골수성 전구체의 클론 증식을 특징으로 한다. AML 환자는 골수에서 모세포의 축적을 나타낸다. 본원에 사용된 "블라스트 세포" 또는 단순히 "블라스트"는 분화된 분화 가능성을 나타내는 클론성 골수성 전구 세포를 지칭한다. 돌풍 세포는 또한 전형적으로 AML 환자의 말초 혈액에 축적된다. 환자가 골수 또는 말초 혈액에 20% 이상의 돌풍 세포를 나타내는 경우 일반적으로 AML이 진단된다.

[0056] **"항암제"**-본원에 사용된 항암제는 암 성장을 적극적으로 예방, 억제 또는 치료할 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. 이러한 작용제에는 화학 요법제, 면역 치료제, 항 혈관 신생제, 방사성 핵종 등이 포함되며, 이들의 많은 예는 당업자에게 공지되어 있다.

B. 항-CD70 및 항-LSC 표적 항체와의 병용 요법

[0058] 본 발명은 병용 요법 및 악성 종양, 특히 골수 악성 종양, 바람직하게는 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본원에 기재된 병용 또는 병용 요법은 다른 작용제와 병용하여 CD70에 결합하는 항체 분자의 사용을 기초로 한다.

[0059] 제1 측면에서, 본 발명의 병용 또는 병용 요법은 상이한 표적에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자를 포함한다.

[0060] 본 발명에 따른 모든 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자를 포함한다. 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, CD70은 단백질의 종양 괴사 패밀리 (TNF) 수퍼 패밀리의 일원이고 II 형 막 관통 당 단백질이다. TNF 수용체 CD27의 리간드이다. CD70은 항원-활성화 된 T 및 B 세포 및 성숙한 수지상 세포 상에서 일시적으로 발현되고 CD70-CD27 신호 전달 경로는 면역 반응을 조절하는데 중요한 역할을 한다.

[0061] CD70의 구성 적 발현은 많은 유형의 혈액 악성 종양 및 고형 암종에서 관찰되어 단백질을 항암 요법의 개발을 위한 매력적인 표적으로 만든다. CD70은 골수 악성 종양, 특히 급성 골수성 백혈병 (AML)에 대한 치료법 개발에 특히 흥미로운 표적으로 확인되었다 (예 Perna et al. (2017) Cancer Cell 32 506-519 and Riether et al. (2017) J Exp Med. 214 (2) 359-380, 둘 다 본원에 참조로 포함됨).

[0062] CD70은 종양 세포 증식 및 생존을 촉진시키는 데 직접적인 효과를 포함하여 다양한 방식으로 암 진행을 촉진하는 것으로 생각된다. 상향 조절된 CD70 발현은 또한 T 조절 세포를 활성화시키고 종양 침윤 림프구 (TIL)의 활성을 약화시킴으로써 종양 미세 환경에서 면역 억제에 역할을 하는 것으로 생각된다. 이 종양 면역 억제 활성에 기초하여, CD70은 면역 체크 포인트 표적으로 분류될 수 있다. AML에서, CD70 및 이의 수용체 CD27의 발현은

AML 블라스트에서 검출되었으며, CD70-CD27 경로를 통한 신호 전달은 AML 블라스트 집단의 줄기 세포 거동과 관련이 있다 (Riether et al. (2017) ibid).

[0063] 본 발명의 제1 측면에서, CD70에 결합하는 항체 분자는 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 하나 이상의 항체 분자와 병용된다. 병용물은 2개 이상의 상이한 백혈병 줄기 세포 표적, 3개 이상의 상이한 백혈병 줄기 세포 표적, 4개 이상의 상이한 백혈병 줄기 세포 표적 또는 5개의 다른 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자와 함께 CD70에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.

[0064] 백혈병 줄기 세포 또는 "LSC"는 줄기-유사 특성, 예를 들어 자기 재생 능력을 갖는 별개의 백혈병 세포 집단이다. 특정 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자가 결합하는 LSC 표적은 TIM-3; 갈렉틴-9; CD47; IL1RAP; LILRB2; CLL-1; CD123; CD33; SAIL; GPR56; CD44; E-셀렉틴; CXCR4; CD25; CD32; PR1; WT1; ADGRE2; CCR1; TNFRSF1B 및 CD96 (Al-Mawali. (2013) *J Stem Cell Res Ther.* 3(4):1-8; Daria et al. (2016) *Leukemia* 30:1734-1741; Rashildi & Walter (2016) *Expert Review of Hematology* 9(4):335-350; Cho et al. (2017) *Korean J Intern Med.* 32(2):248-257)).

[0065] 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 TIM-3 또는 갈렉틴-9로부터 선택된 LSC 표적에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 바람직한 구체예에서, LSC 표적은 TIM-3이다.

[0066] TIM-3은 IFN- γ 생성 T 세포, FoxP3+Treg 세포 및 선천성 면역 세포 (대식세포 및 수지상 세포)에서 발현되는 수용체이다. CD70과 유사하게, TIM-3은 또한 그의 리간드와 TIM-3의 상호 작용이 Th1 반응을 억제하는데 중요한 역할을 하기 때문에 암에서 면역 체크 포인트 표적으로 분류되었다(Das et al. (2017) *Immunol Rev.* 276 (1) 97-111). 암의 발달에서, 높은 수준의 TIM-3 발현은 신체의 항-종양 면역 반응을 완화시키는데 있어서 TIM-3에 대한 중요한 역할을 나타내는 T 세포 반응의 억제 및 T 세포 기능 장애와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다 (Japp et al. (2015) *Cancer Immunol Immunother.* 64: 1487-1494). 이를 지원하기 위해, 전임상 종양 모델에서 TIM-3 신호 전달의 억제는 항-종양 면역을 회복시키는 것으로 밝혀졌다 (Sakuishi et al. (2010) *J Exp Med.* 207: 2187-2194). TIM-3은 또한 백혈병 줄기 세포, 특히 AML 줄기 세포의 표면에서 직접 발현되는 유망한 치료 표적으로 확인되었다 (Jan et al. (2011) *Proc Natl Acad Sci.* 108:5009-5014; Kikushige et al. (2010) *Cell Stem Cell.* 7:708-717; Kikushige & Miyamoto (2013) *Int J Hematol.* 98:627-633; Goncalves Silva et al. (2015) *Oncotarget* 6:33823-33833; Kikushige et al. (2015) *Cell Stem Cell* 17:341-352).

[0067] 이론에 구애됨이 없이, CD70에 결합하는 항체 분자 및 TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하는 본 발명의 병용 요법은 악성 종양, 특히 백혈병 줄기 세포 수준에서의 병용 효과에 의한 골수 악성 종양의 치료에 효과적인 것으로 생각된다. LSC가 백혈병의 시작과 유지에 중요하다는 증거가 많이 있다. 따라서, TIM-3과 같은 제2 LSC 표적에 특이적으로 결합하는 CD70 항체 및 항체를 통한 이러한 세포 집단의 표적화는 중요한 종양 세포 집단을 표적화하는 효과적인 방법으로 생각된다. 본원에 기술된 CD70 및 LSC 표적, 특히 TIM-3은 또한 항-종양 반응의 중요한 조절제로서 작용한다, 즉 이들은 신체의 항-종양 반응을 자극하기 위해 표적화 될 수 있는 면역 체크 포인트 단백질을 나타낸다. 본원에 기재된 병용 요법은 종양 세포, 특히 골수성 백혈병 세포의 수준에서 직접적인 치료 효과를 매개할 수 있고, 또한 항-종양 면역 반응의 자극을 통한 간접 효과도 가능하다.

[0068] 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 LSC 표적 CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다.

[0069] CD47은 비교적 보편적인 발현 패턴을 나타내는 막 관통 단백질이다. CD47은 식세포에서 발현된 수용체 SIRP α 에 결합하고, 이 결합 상호 작용은 CD47-발현 세포의 식균 작용을 억제하는 "don't eat-me" 신호를 전달한다. CD70 및 TIM-3 둘 모두와 유사하게, CD47은 종양 세포상의 CD47과 식세포상의 수용체 SIRP α 사이의 상호 작용이 종양 세포가 종양 환경에 존재하는 대식세포, 호중구 및 수지상 세포에 의해 매개된 식세포 작용을 회피하는 수단으로서 확인되었기 때문에 암에서 중요한 면역 체크 포인트 표적으로 분류되었다. CD47은 AML 세포 (Ponce et al. (2017) *Oncotarget* 8 (7) 11284-11301) 및 SIRP α -Fc를 사용한 CD47-SIRP α 신호 전달의 봉괴를 포함하여 다양한 상이한 종양 세포 유형에서 고도로 발현되는 것으로 밝혀졌다. 융합은 이종 이식 모델에서 AML 줄기 세포를 제거하는 것으로 밝혀졌다 (Theocharides et al. (2012) *J. Exp. Med.* 209 (10) 1883-1899).

[0070] 이론에 구애됨이 없이, CD70에 결합하는 항체 분자 및 CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하는 본 발명의 병용 요법은 백혈병 줄기 세포 및 선천적 면역계 수준에서 병용된 효과로 인해 악성 종양, 특히 골수 악성 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 생각된다. CD70에 결합하는 항체 분자는 읍소닌 화 항체로서 작용할 수 있고, CD47에 결합하는 항체 분자는 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 차단함으로써 CD70-발현 종양 세포의 포식 작용을 향

상시킬 수 있다.

[0071] 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 LSC 표적 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다.

[0072] IL1RAP는 간, 피부, 태반, 흉선 및 폐에서 발현되는 면역 글로불린 슈퍼 패밀리 수용체이다. 이는 사이토카인 IL-1을 통한 신호 전달을 중재하기 위한 IL1R1의 공동 수용체 및 IL-33 및 IL-36을 통한 신호 전달을 각각 중재하기 위한 IL1R4 및 IL1R3의 공동 수용체로서 작용한다. IL1RAP의 과발현은 후보 만성 골수성 백혈병 줄기 세포 및 급성 골수성 백혈병 환자의 단핵 세포에서 검출되었다. 또한, IL1RAP를 표적으로하는 항체는 CML 및 AML의 이종 이식편 모델에서 유리한 치료 효과를 갖는 것으로 보고되었다 (Agerstam et al. (2015) Proc Natl Acad Sci USA 112 (34) 10786-91; Agerstam et al. (2016) Blood 128 (23) 2683-2693).

[0073] 이론에 구속되지 않고, CD70에 결합하는 항체 분자 및 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하는 본 발명의 병용 요법은 악성 종양, 특히 백혈병 줄기 세포의 수준에서 병용 효과에 의한 골수 악성 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 생각된다. IL1RAP를 표적으로 하는 항체는 CML 및 AML 줄기 세포의 사멸에 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다 (Jaras et al. (2010) Proc Natl Acad Sci USA 107 (37) 16280-16285; Askmyr et al. (2013) Blood 121). 또한, IL-1 수용체 복합체는 NF-κB 신호 전달 경로를 통해 신호를 보내는 것으로 알려져 있으며, 이 경로는 이미 AML의 치료에서 매력적인 표적으로 확인되었다 (Bosman et al. 2016) Crit Rev Oncol Hematol. 98 35-44) 다음에, CD70에 결합하는 항체 분자와 IL1RAP에 결합하는 항체 분자의 병용은 LSC에서 NF-κB 신호 전달 경로의 이종 표적화/억제에 기초하여 특히 효과적일 수 있다.

[0074] 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 LSC 표적 LILRB2에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다.

[0075] LILRB2는 조혈 줄기 세포, 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포를 비롯한 다양한 면역 세포 유형에서 발현된 면역 글로불린 슈퍼 패밀리 수용체이다. LILRB2는 암 발생과 관련이 있으며, AML 및 CML 세포를 포함한 다양한 암 세포에서 발현이 보고되었다 (Kang et al. (2015) Nat Cell Biol. 17 665-677; Colovai et al. (2007) Cytometry B Clin Cytom. 72 354-62).

[0076] 이론에 구속되지 않고, CD70에 결합하는 항체 분자 및 LILRB2에 결합하는 항체 분자를 포함하는 본 발명의 병용 요법은 악성 종양, 특히 백혈병 줄기 세포의 수준에서 병용 효과에 의한 골수 악성 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 생각된다. LILRB2는 또한 TIM-3과 상호 작용하는 단백질로서 확인되었으므로, LILRB2 항체의 효과는 또한 TIM-3 신호 전달 경로를 통해 매개될 수 있다.

[0077] 특정 실시 양태에서, 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, 제1 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자 및 제2 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 제1 및 제2 백혈병 줄기 세포 표적이 다르다. 제1 및 제2 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3; 갈렉틴-9; CD47; IL1RAP; LILRB2; CLL-1; CD123; CD33; SAIL; GPR56; CD44; E-셀렉틴; CXCR4; CD25; CD32; PR1; WT1; ADGRE2; CCR1; TNFRSF1B 및 CD96이다. 바람직한 구체예에서, 제1 및 제2 백혈병 줄기 세포 표적은 TIM-3; 갈렉틴-9; CD47; IL1RAP 및 LILRB2이다.

[0078] 바람직한 구체예에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자, TIM-3에 결합하는 항체 분자 및 CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 추가의 바람직한 구체예에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자, TIM-3에 결합하는 항체 분자 및 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 추가의 바람직한 구체예에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자, TIM-3에 결합하는 항체 분자, CD47에 결합하는 항체 분자 및 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다.

[0079] 본 발명의 병용의 항체 분자, 즉 CD70에 결합하는 항체 분자 및 하나 이상의 LSC 표적에 결합하는 항체 분자는 이들 각각의 표적에 대한 면역 반응성을 나타내는 임의의 적합한 항체 분자로부터 선택될 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, 용어 "항체 분자"는 본 명세서에서 이의 항원 결합 단편 이외에 전장 항체를 의미하는 것으로 사용된다.

[0080] 본원에 기술된 병용의 항체는 인간 치료 용도를 위한 것이며, 따라서 전형적으로 IgA, IgD, IgE, IgG, IgM 유형, 종종 IgG 유형일 것이며, 이 경우 이들은 4개의 IgG1, IgG2a 및 b, IgG3 또는 IgG4의 서브-클래스에 속할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본원에 기술된 병용의 항체는 IgG 항체, 바람직하게는 IgG1 항체이다.

[0081] 항체는 표적에 대해 적절한 면역학적 특이성을 나타내는 경우, 단일 클론, 다클론, 다중 특이적 (예를 들어, 이

중 특이 적 항체) 항체일 수 있다. 단일 클론 항체는 단일 항원성 부위에 대해 매우 특이적이기 때문에 바람직하다.

[0082] 본원에 기재된 병용의 항원 결합 단편은 전형적으로 전장 항체의 일부, 일반적으로 그의 항원 결합 또는 가변 도메인을 포함할 것이다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2, 이중 특이적 Fab 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일쇄 항체 분자, 단일쇄 가변 단편 (scFv) 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다 (참조 Holliger and Hudson (2005) *Nature Biotechnol.* 23 1126-36).

[0083] 본원에 기재된 병용의 항체 분자는 높은 인간 상동성을 나타낼 수 있다. 인간 상동성이 높은 이러한 항체 분자는 인간 생식 계열에 대해 충분히 높은 서열 동일성을 나타내는 천연 비인간 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체를 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 항체 분자는 비인간 항체의 인간화 또는 생식선 변이체, 예를 들어 원래 항체의 인간화 또는 생식선 변이체로 조작된 낙타 통상의 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체이다.

[0084] 비 제한적인 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자는 아미노산 서열이 완전히 또는 실질적으로 인간인 CH1 도메인 및/또는 CL 도메인 (각각 중쇄 및 경쇄로부터)을 포함할 수 있다. 인간 치료용으로 의도된 항체 분자의 경우, 항체의 전체 불변 영역 또는 이의 적어도 일부가 완전히 또는 실질적으로 인간 아미노산 서열을 갖는 것이 전형적이다. 따라서, CH1 도메인, 헌지 영역, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CL 도메인(및 존재하는 경우 CH4 도메인)의 하나 이상의 임의의 병용은 그의 아미노산 서열에 대해 완전히 또는 실질적으로 인간일 수 있다.

[0085] 유리하게는, CH1 도메인, 헌지 영역, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CL 도메인 (및 존재하는 경우 CH4 도메인)은 모두 완전히 또는 실질적으로 인간 아미노산 서열을 가질 수 있다. 인간화 또는 키메라 항체 또는 항체 단편의 불변 영역과 관련하여, 용어 "실질적으로 인간"은 인간 불변 영역에서 90% 이상, 또는 92% 이상, 95% 이상 또는 97% 이상 또는 99% 이상의 아미노산 서열 동일성을 의미하고, 이와 관련하여 용어 "인간 아미노산 서열"은 생식선, 재 배열 및 체세포 돌연변이 유전자를 포함하는 인간 면역 글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 지칭한다. 본 발명은 또한 "완전 인간" 헌지 영역의 존재가 명시적으로 필요한 구체예를 제외하고, 인간 서열과 관련하여 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실 또는 치환에 의해 변경된 "인간" 서열의 불변 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 고려한다.

[0086] 병용물의 항체 분자는 중쇄 및/또는 경쇄의 불변 영역, 특히 Fc 영역 내에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 가질 수 있다. 아미노산 치환은 치환된 아미노산을 다른 자연 발생 아미노산, 또는 비 천연 또는 변형 아미노산으로 대체할 수 있다. 다른 구조적 변형, 예를 들어 글리코실화 패턴의 변화 (예를 들어, N- 또는 O- 연결된 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실에 의한)도 허용된다.

[0087] 병용물의 항체 분자는 예를 들어 이펙터 기능을 조절하기 위해 Fc 수용체에 대한 그들의 결합 특성과 관련하여 변형될 수 있다. 예를 들어 시스테인 잔기가 Fc 영역에 도입되어 이 영역에서 쇄간 이황화 결합 형성을 허용할 수 있다. 이렇게 생성된 동종이량체 항체는 개선된 내재화 능력 및/또는 증가 된 보체-매개 세포 사멸 및 항체-의존성 세포 독성 (ADCC)을 가질 수 있다 (Caron et al. (1992) *J. Exp. Med.* 176 1191 -1195 및 Shope, B (1992) *J. Immunol.* 148 2918-2922, 본원에 참고로 포함됨).

[0088] 항체 분자는 또한 화학 요법제, 독소 (예를 들어, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 방사성 동위 원소 (즉, 방사성 접합체)와 같은 세포 독성제에 접합된 항체를 포함하는 면역 접합체를 형성하도록 변형될 수 있다. Fc 영역은 또한 Chan and Carter (2010) *Nature Reviews Immunology* 10 301-316에 기술된 바와 같이 반감기 연장을 위해 조작될 수 있으며, 여기에 참조로 포함된다.

[0089] 또 다른 실시 양태에서, Fc 영역은 항체 분자가 항체 의존성 세포 독성 (ADCC)을 매개하는 능력을 증가시키고/시키거나 하나 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 Fc γ 수용체에 대한 항체의 친화성을 증가시키도록 변형된다.

[0090] 특정 실시 양태에서, Fc 영역은 효과기 기능이 없도록 조작될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 본 발명의 항체 분자는 감소된 이펙터 기능, 예를 들어 IgG4를 갖는 자연 발생 IgG 아이소타입으로부터 유래된 Fc 영역을 가질 수 있다. IgG4로부터 유래된 Fc 영역은, 예를 들어 생체 내에서 IgG4 분자 사이의 팔의 교환을 최소화하는 변형의 도입에 의해 치료적 유용성을 증가시키기 위해 추가로 변형될 수 있다. IgG4로부터 유래된 Fc 영역은 S228P 치환을 포함하도록 변형될 수 있다.

[0091] 특정 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자는 글리코실화와 관련하여 변형된다. 예를 들어, 당화 항체가 제조될 수 있다 (즉, 항체는 글리코실화가 없다). 글리코실화는 예를 들어 표적 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시키기 위해 변경될 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은; 예를 들어, 항체 서열 내에서 하나 이상의 글리코실화 부위

를 변경하는 것일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 골격 글리코실화 부위를 제거하여 그 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 당화는 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시킬 수 있다.

[0092] 특정 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자는 저 푸코실화되도록, 즉 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖거나, 또는 전체적으로 또는 부분적으로 탈 푸코실화되도록 변경된다 (Natsume et al. (2009) *Drug Design Development and Therapy* 3 7-16) 또는 이등분된 GlcNac 구조를 증가시킨다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 활성을 증가시키는 것으로 입증되어, "천연" 인간 Fc 도메인을 포함하는 등가 항체에 비해 ADCC의 전형적 10배 향상을 생성한다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어 변경된 글리코실화 효소기구를 갖는 숙주 세포에서 항체를 발현시킴으로써 달성될 수 있다 (Yamane-Ohnuki and Satoh (2009) *mAbs* 1 (3) 230-236에 의해 기술 됨). ADCC 기능이 향상된 비 푸코실화 된 항체의 예는 BioWa Inc.의 Potelligent™ 기술을 사용하여 생성된 것이다.

[0093] 본원에 기재된 병용의 항체 분자는 항체 이펙터 기능, 예를 들어 하나 이상의 항체 의존성 세포 매개 세포 독성 (ADCC), 보체 의존적 세포 독성 (CDC) 및 항체 의존성 세포 포식 작용 (ADCP)을 가질 수 있다.

[0094] 병용의 항체 분자는 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화성을 증가시키기 위해 Fc 영역 내에서 변형될 수 있다. 증가된 결합 친화성은 산성 pH에서 측정될 수 있다 (예를 들어, 약 pH 5.5 내지 pH 6.0). 증가된 결합 친화성은 중성 pH (예를 들어 대략 pH 6.9 내지 대략 pH 7.4)에서 측정될 수 있다. "증가된 결합 친화도"는 변형되지 않은 Fc 영역에 비해 FcRn에 대한 증가된 결합 친화성을 의미한다. 전형적으로 비 변형 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 야생형 아미노산 서열을 보유할 것이다. 이러한 구체예에서, 변형 Fc 영역을 갖는 항체 분자의 증가된 FcRn 결합 친화성은 FcRn에 대한 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 결합 친화성에 대해 측정될 것이다.

[0095] 바람직한 구체예에서, Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 FcRn에 대한 결합을 증가시키기 위해 다른 아미노산으로 치환될 수 있다. FcRn 결합을 증가시켜 항체 약동학을 개선시키는 몇몇 Fc 치환이 보고되었다. 이러한 치환은 예를 들어 Zalevsky et al. (2010) *Nat. Biotechnol.* 28(2):157-9; Hinton et al. (2006) *J Immunol.* 176:346-356; Yeung et al. (2009) *J Immunol.* 182:7663-7671; Presta LG. (2008) *Curr. Op. Immunol.* 20:460-470; and Vaccaro et al. (2005) *Nat. Biotechnol.* 23(10):1283-88을 참조하며, 이들의 내용은 전체가 본 명세서에 포함된다.

[0096] 바람직한 구체예에서, 본원에 기술된 병용의 하나 이상의 항체 분자는 아미노산 치환 H433K 및 N434F를 포함하거나 이로 이루어진 변형된 인간 IgG Fc 도메인을 포함하며, 여기서 Fc 도메인 네모링은 EU 네모링에 따른다. 추가의 바람직한 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용의 하나 이상의 항체 분자는 아미노산 치환 M252Y, S254T, T256E, H433K 및 N434F를 포함하거나 이로 이루어진 변형된 인간 IgG Fc 도메인을 포함하며, 여기서 Fc 도메인 네모링은 EU 네모링에 따른다.

CD70 항체

[0098] 본원에 기재된 임의의 병용물에 포함될 수 있는 CD70에 결합하는 항체 분자는 CD70과 CD27의 상호 작용을 억제하는 CD70 항체; CD70 결합을 위해 CD27과 경쟁하는 CD70 항체; CD70-유도된 CD27 신호 전달을 억제하는 CD70 항체; Treg 활성화 및/또는 증식을 억제하는 CD70 항체; CD70-발현 세포를 고갈시키는 CD70 항체; CD70-발현 세포의 용해를 유도하는 CD70 항체; ADCC, CDC 기능성 및/또는 ADCP를 유도하는 CD70 항체를 포함되지만 이에 한정되지 않는다.

[0099] 예시적인 CD70 항체는 WO2012/123586 (본원에 참고로 포함됨), SGN-70 (WO2006/113909, 및 McEarChern et al. (2008) *Clin Cancer Res.* 14 (23) 7763에 기술된 ARGX-110이며, 둘 다 참조) 및 WO2006/044643 및 WO2007/038637 (각각 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CD70 항체이다.

[0100] WO2006/044643은 하나 이상의 ADCC, ADCP, CDC 또는 ADC를 매개할 수 있고 CD70-발현 암에 대해 세포 증식 또는 세포 독성 효과를 발휘하거나 세포 증식 억제제 또는 세포 독성 제제의 접합이 없는 CD70-발현 면역학적 장애에 면역 억제 효과를 발휘할 수 있는 항체 이펙터 도메인을 함유하는 CD70 항체를 기술하고 있다. 여기에 예시된 항체는 1F6 및 2F2로 표시된 2개의 단일 클론 항체의 항원-결합 영역을 기초로 한다.

[0101] WO2007/038637은 CD70에 결합하는 완전 인간 단일 클론 항체를 기술한다. 이들 항체는 $1 \times 10^{-7} M$ 이하의 K_D 로 인간 CD70에 결합하는 것을 특징으로 한다. 항체는 또한 CD786, 예컨대 786-0를 발현하는 신장 세포 암종 종양 세포주에 결합하고 이에 의해 내재화된다.

[0102] ARGX-110은 CD70과 이의 수용체 CD27의 상호 작용을 억제하는 것으로 나타난 IgG1 항-CD70 항체이다 (Silence et al. (2014) MAbs. Mar-Apr; 6 (2) 523-32, 참고). 특히, ARGX-110은 CD70-유도된 CD27 신호 전달을 억제하는 것으로 나타났다. CD27 신호 전달의 수준은 예를 들어 Riether et al (Ibid)에 기재된 혈청 가용성 CD27 또는 Silence et al. (ibid)에 기재된 IL-8 발현의 측정에 의해 결정될 수 있다. 이론에 구속되지 않고, CD27 신호 전달을 억제하는 것은 Treg 세포의 활성화 및/또는 증식을 감소시켜 항 종양 효과기 T 세포의 억제를 감소시키는 것으로 생각된다. ARGX-110은 또한 CD70-발현 종양 세포를 고갈시키는 것으로 입증되었다. 특히, ARGX-110은 항체 의존성 세포 매개 세포 독성 (ADCC) 및 보체 의존성 세포 독성 (CDC)을 통해 CD70-발현 종양 세포를 용해시키고, 또한 CD70-발현 세포의 항체 의존성 세포 포식 작용 (ADCP)을 증가시키는 것으로 나타났다 (Silence et al., ibid).

[0103] ARGX-110의 CDR, VH 및 VL 아미노산 서열은 하기 표에 제시되어 있다.

[0104] 표 1

ARGX-110	서열	서열번호
HCDR1	VYYMN	1
HCDR2	DINNEGTTYYADSVKG	2
HCDR3	DAGYSNHVPIFDS	3
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVYYMNWVR QAPGKGLEWVSDINNEGTTYYADSVKGRFTISRDNSKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAGYSNHVPIFDSWGGQT LTVSS	4
LCDR1	GLKSGSVTSDNFPT	5
LCDR2	NTNTRHS	6
LCDR3	ALFISNPSVE	7
VL	QAVVTQEPESLTVSPGGTVLTCGLKSGSVTSDNFPTWYQ QTPGQAPRLLIYNTNTRHSGVPDRFSGSILGNKAALTITGA QADDEAEYFCALFISNPSVEFGGGTQLTVLG	8

[0105]

[0106] 특정 실시 양태에서, CD70에 결합하는 항체 분자는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하고, 여기서 VH 및 VL 도메인은 CDR 서열을 포함하거나 이로 구성된다 :

[0107] 서열번호 3을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR3;

[0108] 서열번호 2를 포함하거나 이로 이루어진 HCDR2;

[0109] 서열번호 1을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR1;

[0110] 서열번호 7을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR3;

[0111] 서열번호 6을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR2; 및

[0112] 서열번호 5를 포함하거나 이로 이루어진 LCDR1.

[0113] 특정 실시 양태에서, CD70에 결합하는 항체 분자는 서열번호 4와 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어진 가변 중쇄 도메인 (VH 도메인) 및 서열번호 8과 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어진 가변 경쇄 도메인 (VL 도메인)을 포함한다. CD70에 결합하는 항체 분자는 서열번호 4를 포함하거나 이로 이루어진 가변 중쇄 도메인 (VH 도메인) 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 가변 경쇄 도메인 (VL 도메인)을 포함한다.

[0114] 본원에 기재된 병용물에 포함될 수 있는 CD70 항체 분자는 항체 약물 접합체 (ADC)를 포함한다. ADC는 활성체, 예를 들어 아우리스타틴(auristatin) 및 메이탄신(maytansine) 또는 다른 세포 독성체에 부착된 항체이다. 특정 ADC는 항체 차단 및/또는 이펙터 기능 (예 ADCC, CDC, ADCP)을 유지하면서도 접합된 활성체를 표적 발현하는 세포 (예 CD70)에 전달한다. 항-CD70 ADC의 예는 보르세투주맙 마포도틴(vorsetuzumab mafodotin) (SGN-75, Seattle Genetics), SGN-70A (SGN-75, Seattle Genetics) 및 MDX-1203 / BMS936561 (Bristol-Myers Squibb)을 포함하며, 이들 각각은 이에 따라 본 발명과 함께 사용될 수 있다. 적합한 항-CD70 ADC는 또한 WO2008074004 및

WO2004073656에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0115] 본원에 기술된 병용물에 포함될 수 있는 CD70 항체 분자는 또한 예를 들어 Ponce et al. (2017) ibid에 기술된 SIRP α -항체 분자 융합 단백질 또는 "licMAB"(국소 억제 체크 포인트 모노클로날 항체)를 포함한다. 이들 SIRP α -항체 분자 융합 단백질 또는 licMAB는 SIRP α 단백질의 도메인, 특히 세포 외 면역 글로불린 V-유사 도메인에 융합된 항체 또는 항체 분자 (이 경우 CD70 항체 또는 항체 분자)를 포함한다.

LSC 표적 항체

TIM-3 및 갈렉틴-9 항체

[0118] 본원에 기재된 병용물에 포함될 수 있는 LSC 표적에 결합하는 항체 분자는 TIM-3을 통해 이들의 효과를 매개하는 항체 분자를 포함한다. 이들 효과는 TIM-3에의 직접적인 결합 또는 TIM-3 신호와 관련된 LSC 표적에의 결합을 통해 매개될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용의 LSC 표적 항체 분자는 TIM-3과 하나 이상의 TIM-3 상호 작용 단백질의 상호 작용을 억제한다. TIM-3 상호 작용 단백질은 CEACAM-1; HMGB-1; 포스파티딜세린; 갈렉틴-9; LILRB2; 및 이들의 병용으로부터 선택된다. 일 구현 예에서, 병용물의 LSC 표적 항체 분자는 TIM-3과 그의 리간드인 갈렉틴-9의 상호 작용을 억제한다. 한 구체예에서, 병용의 LSC 표적 항체 분자는 TIM-3과 그의 리간드, LILRB2의 상호 작용을 억제한다.

[0119] 특정 실시 양태에서, 병용물의 LSC 표적 항체 분자는 갈렉틴-9에 결합한다. 특정 실시 양태에서, 병용물의 LSC 표적 항체 분자는 TIM-3에 결합한다. LSC 표적이 TIM-3인 실시 양태의 경우, 항체 분자는 다음 효과 중 하나 이상을 달성할 수 있다: 감소된 NF- κ B 신호 전달; 감소된 Wnt/ β -카테닌 신호 전달; AML 세포의 줄기 감소; 또는 이들의 병용. TIM-3에 결합하는 항체 분자의 경우, 항체 분자는 하나 이상의 TIM-3 상호 작용 단백질과 TIM-3의 상호 작용을 억제할 수 있다. TIM-3 상호 작용 단백질은 CEACAM-1; HMGB-1; 포스파티딜세린; 갈렉틴-9; 및 이들의 병용으로부터 선택된다. 일 구현 예에서, TIM-3에 결합하는 항체 분자는 TIM-3과 그의 리간드인 갈렉틴-9의 상호 작용을 억제한다.

[0120] 특정 실시 양태에서, 병용물의 LSC 표적 항체 분자는 TIM-3 및 LILRB2의 상호 작용을 억제한다. 이러한 구체 예에서, 항체 분자는 바람직하게는 TIM-3에 결합하고 TIM-3의 LILRB2에 대한 결합을 억제한다.

[0121] TIM-3에 결합하고 본원에 기재된 병용물에 혼입될 수 있는 항체 분자는 하기 중 임의의 것에 기재된 TIM-3 항체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: US8,647,623; US8,552,156; US9,605,070; US8,841,418; US9,631,026; US9,556,270; WO2016/111947(이들 각각은 본원에 참고로 포함됨). TIM-3에 결합하고 본원에 기재된 병용물에 포함될 수 있는 항체 분자는 또한 클론 F38-2E2; MBG453(노바티스); ATIK2a(Kyowa Kirin)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0122] 갈렉틴-9에 결합하고 본원에 기재된 병용물에 포함될 수 있는 항체 분자는 클론 9M1-3을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

CD47 항체

[0124] 특정 실시 양태에서, 본 발명의 병용물은 CD47에 결합하는 항체 분자를 포함한다. 본원에 기재된 병용물에 사용하기 위한 CD47 항체 분자는 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제하는 항체 분자이다. 본원의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, LSC에 의해 발현된 리간드 CD47과 식균 세포에 의해 발현된 수용체 SIRP α 사이의 상호 작용은 SIRP α 수용체의 하류에 "don't eat-me" 신호를 전달한다. 따라서 본원에 기재된 병용의 CD47 항체 분자는 종양 세포, 특히 LSC의 식균 작용을 증가시킬 수 있다.

[0125] 임상 개발의 다른 단계에서 CD47 항체를 포함하여 다양한 CD47 항체를 사용할 수 있다. 당업자는 인간 치료 용도에 적합한 임의의 CD47 항체가 본원에 기재된 병용에 포함될 수 있음을 이해할 것이다. 예시적인 CD47 항체는 Hu5F9-G4; CC-90002; ALX148 및 클론 B6H12.2를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

IL1RAP 항체

[0127] 특정 실시 양태에서, 본 발명의 병용물은 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함한다. 본원에 기재된 병용물에 사용하기 위한 IL1RAP 항체 분자는 바람직하게는 IL1RAP에 결합하고 세포 표면에서 IL-1 수용체 복합체를 통한 신호 전달을 억제하는 항체 분자이다.

[0128] IL1RAP 항체가 다음에 설명되어 있다: Agerstam et al. (2015) ibid, 및 WO2012/098407 및 WO2014/100772. 당업자는 인간 치료 용도에 적합한 임의의 IL1RAP 항체가 본원에 기재된 병용에 포함될 수 있음을 이해할 것이다.

[0129] 낙타 유래 LSC 표적 항체

[0130] LSC 표적에 특이적으로 결합하는 항체 분자, 특히 TIM-3, 갈렉틴-9, CD47, IL1RAP 및/또는 LILRB2에 특이적으로 결합하는 항체 분자는 낙타-유래될 수 있다.

[0131] 예를 들어, 항체 분자는 관심 LSC 표적으로 낙타를 면역화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득된 면역 라이브러리로부터 선택될 수 있다. 낙타는 LSC 표적 단백질 또는 이의 폴리펩티드 단편, 또는 단백질 또는 이의 폴리펩티드 단편을 발현하는 mRNA 분자 또는 cDNA 분자로 면역화될 수 있다. 낙타 종에서 항체를 생산하고 낙타 면역 라이브러리로부터 바람직한 표적에 대한 항체를 선택하는 방법은, 예를 들어 PCT 출원 번호 WO2010/001251 호에 기재되어 있다(본원에 참조로 포함됨).

[0132] 특정 실시 양태에서, 항체 분자는 이들이 낙타 과에서 종의 VH 도메인 또는 VL 도메인으로부터 수득된 하나 이상의 초 가변 루프 또는 상보성 결정 영역을 포함한다는 점에서 낙타-유래될 수 있다. 특히, 항체 분자는 교배된 예를 들면 TIM-3, 갈렉틴-9, CD47 또는 IL1RAP로 면역화된 라마와 같은 낙타 류의 능동 면역화에 의해 수득된 VH 및/또는 VL 도메인, 또는 이의 CDR을 포함할 수 있다.

[0133] 이와 관련하여 용어 "-로부터 수득된"은 항체 분자의 VH 또는 CDR이 원래 낙타 면역 글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열(또는 이의 작은 변이체)을 구현한다는 의미에서 구조적 관계를 의미한다. 그러나, 이것이 반드시 항체 분자를 제조하는데 사용된 생산 과정과 관련하여 특정 관계를 의미하는 것은 아니다.

[0134] 낙타 유래 항체 분자는 특히 라마, 단봉 낙타, 알파카, 비쿠나, 구아 나코 또는 낙타를 비롯한 임의의 낙타 류 종으로부터 유래될 수 있다.

[0135] 낙타 유래 VH 및 VL 도메인 또는 이의 CDR을 포함하는 항체 분자는 전형적으로 재병용 적으로 발현된 폴리펩티드이고, 키메라 폴리펩티드일 수 있다. 용어 "키메라 폴리펩티드"는 연속적으로 발생하지 않는 2개 이상의 펩티드 단편의 병치에 의해 생성된 인공(비 자연 발생) 폴리펩티드를 지칭한다. 이 정의에는 예를 들면 낙타와 인간같은 2종 이상의 종에 의해 암호화 된 펩티드 단편의 병치에 의해 생성된 "종 (species)" 키메라 폴리펩티드가 포함된다.

[0136] 특정 실시 양태에서, 전체 VH 도메인 및/또는 전체 VL 도메인은 낙타 과의 종에서 얻을 수 있다. 특정 실시 양태에서, 낙타 유래 VH 도메인은 서열번호 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 낙타-유래 VL 도메인은 서열번호 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 37, 121 및 123로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 낙타-유도된 VH 도메인 및/또는 낙타-유도된 VL 도메인은 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실이 낙타 아미노산 서열 내로 도입되는 단백질 공학의 대상이 될 수 있다. 이들 조작된 변화는 바람직하게는 낙타 서열에 대한 아미노산 치환을 포함한다. 이러한 변화는 "인간화" 또는 "생식"을 포함하며, 여기에서 낙타-코딩된 VH 또는 VL 도메인에서 하나 이상의 아미노산 잔기는 상동성 인간-코딩 된 VH 또는 VL 도메인으로부터의 동등한 잔기로 대체된다. 특정 실시 양태에서, 낙타 유래 VH 도메인은 서열번호 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 121 및 123로 나타낸 아미노산 서열과 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 동일성을 나타낼 수 있고, 대안적으로 또는 추가로, 낙타-유래 VL 도메인은 서열번호 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 122 및 124로 나타낸 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타낼 수 있다.

[0137] LSC 표적 항원(예를 들어)으로 낙타(예를 들어 라마)의 활성 면역화에 의해 수득된 단리된 낙타 VH 및 VL 도메인은 본원에 기재된 병용물에 사용하기 위한 조작 항체 분자의 기초로서 사용될 수 있다. 온전한 낙타 VH 및 VL 도메인으로부터 출발하여, 출발 낙타 서열로부터 출발하는 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 조작하는 것이 가능하다. 특정 실시 양태에서, 이러한 치환, 삽입 또는 결실은 VH 도메인 및/또는 VL 도메인의 프레임 워크 영역에 존재할 수 있다.

[0138] 다른 실시 양태에서, 낙타 유래 VH 및 VL 도메인 (또는 이의 조작된 변이체) 및 비-동정 항체로부터의 하나 이상의 불변 도메인, 예를 들어 인간-코딩 된 불변 도메인 (또는 이의 조작된 변이체)을 포함하는 "키메라" 항체 분자가 제공된다. 이러한 실시 양태에서, VH 도메인 및 VL 도메인 둘 다는 동일한 종의 낙타 류로부터 수득되는 것이 바람직하고, 예를 들어 VH 및 VL 둘다는 *Lama glama*일 수 있거나 VH 및 VL 둘다는 *Lama pacos*일 수 있다 (조작된 아미노산 서열 변이가 도입되기 전). 이러한 실시 양태에서, VH 및 VL 도메인 둘다는 단일 동물, 특히 관심의 항원으로 능동 면역된 단일 동물로부터 유래될 수 있다.

[0139] 낙타 VH 및/또는 VL 도메인의 1차 아미노산 서열에서의 공학적 변화에 대한 대안으로서, 개별 낙타 류 유래 초

가변 루프 또는 CDR 또는 이들의 병용을 낙타 VH/VL 도메인으로부터 단리하고 대안적인(즉, 비 낙타 과) 프레임 워크 예를 들면, CDR 접목에 의한 인간 VH/VL 프레임 워크로 전달할 수 있다.

- [0140] 특정 실시 양태에서, TIM-3에 결합하는 항체 분자는 다음과 같은 가변 중쇄 CDR3 (HCDR3), 가변 중쇄 CDR2 (HCDR2) 및 가변 중쇄 CDR1 (HCDR1), 가변 경쇄 CDR3 (LCDR3), 가변 경쇄 CDR2 (LCDR2) 및 가변 경쇄 CDR1 (LCDR1)의 병용을 포함하는 항체 분자로부터 선택된다:
- [0141] (i) 서열번호 41을 포함하는 HCDR3; 서열번호 40을 포함하는 HCDR2; 서열번호 39를 포함하는 HCDR1; 서열번호 80을 포함하는 LCDR3; 서열번호 79를 포함하는 LCDR2; 서열번호 78을 포함하는 LCDR1;
- [0142] (ii) 서열번호 43을 포함하는 HCDR3; 서열번호 42를 포함하는 HCDR2; 서열번호 39를 포함하는 HCDR1; 서열번호 83을 포함하는 LCDR3; 서열번호 82를 포함하는 LCDR2; 서열번호 81을 포함하는 LCDR1;
- [0143] (iii) 서열번호 46을 포함하는 HCDR3; 서열번호 45를 포함하는 HCDR2; 서열번호 44를 포함하는 HCDR1; 서열번호 86을 포함하는 LCDR3; 서열번호 85를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 84를 포함하는 LCDR1;
- [0144] (iv) 서열번호 49를 포함하는 HCDR3; 서열번호 48을 포함하는 HCDR2; 서열번호 47을 포함하는 HCDR1; 서열번호 88을 포함하는 LCDR3; 서열번호 82를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 87을 포함하는 LCDR1;
- [0145] (v) 서열번호 52를 포함하는 HCDR3; 서열번호 51을 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 91을 포함하는 LCDR3; 서열번호 90을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 89를 포함하는 LCDR1;
- [0146] (vi) 서열번호 55를 포함하는 HCDR3; 서열번호 54를 포함하는 HCDR2; 서열번호 53을 포함하는 HCDR1; 서열번호 94를 포함하는 LCDR3; 서열번호 93을 포함하는 LCDR2; 서열번호 92를 포함하는 LCDR1;
- [0147] (vii) 서열번호 58을 포함하는 HCDR3; 서열번호 57를 포함하는 HCDR2; 서열번호 56을 포함하는 HCDR1; 서열번호 97을 포함하는 LCDR3; 서열번호 96을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 95를 포함하는 LCDR1;
- [0148] (viii) 서열번호 60을 포함하는 HCDR3; 서열번호 59를 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 100을 포함하는 LCDR3; 서열번호 99를 포함하는 LCDR2; 서열번호 98을 포함하는 LCDR1;
- [0149] (ix) 서열번호 63을 포함하는 HCDR3; 서열번호 62를 포함하는 HCDR2; 서열번호 61을 포함하는 HCDR1; 서열번호 103을 포함하는 LCDR3; 서열번호 102를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 101을 포함하는 LCDR1;
- [0150] (x) 서열번호 65를 포함하는 HCDR3; 서열번호 64를 포함하는 HCDR2; 서열번호 39를 포함하는 HCDR1; 서열번호 106을 포함하는 LCDR3; 서열번호 105를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 104를 포함하는 LCDR1;
- [0151] (xi) 서열번호 67을 포함하는 HCDR3; 서열번호 66을 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 109를 포함하는 LCDR3; 서열번호 108을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 107을 포함하는 LCDR1;
- [0152] (xii) 서열번호 69를 포함하는 HCDR3; 서열번호 68를 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 112를 포함하는 LCDR3; 서열번호 111을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 110을 포함하는 LCDR1;
- [0153] (xiii) 서열번호 72를 포함하는 HCDR3; 서열번호 71을 포함하는 HCDR2; 서열번호 70을 포함하는 HCDR1; 서열번호 115를 포함하는 LCDR3; 서열번호 114를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 113을 포함하는 LCDR1;
- [0154] (xiv) 서열번호 74를 포함하는 HCDR3; 서열번호 73을 포함하는 HCDR2; 서열번호 50을 포함하는 HCDR1; 서열번호 117을 포함하는 LCDR3; 서열번호 111을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 116을 포함하는 LCDR1; 및
- [0155] (xv) 서열번호 77을 포함하는 HCDR3; 서열번호 76을 포함하는 HCDR2; 서열번호 75를 포함하는 HCDR1; 서열번호 120을 포함하는 LCDR3; 서열번호 119를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 118을 포함하는 LCDR1.
- [0156] 특정 실시 양태에서, IL1RAP에 결합하는 항체 분자는 다음과 같은 가변 중쇄 CDR3 (HCDR3), 가변 중쇄 CDR2 (HCDR2) 및 가변 중쇄 CDR1 (HCDR1), 가변 경쇄 CDR3 (LCDR3), 가변 경쇄 CDR2 (LCDR2) 및 가변 경쇄 CDR1 (LCDR1)의 병용을 포함하는 항체 분자로부터 선택된다:
- [0157] (i) 서열번호 127을 포함하는 HCDR3; 서열번호 126을 포함하는 HCDR2; 서열번호 125를 포함하는 HCDR1; 서열번호 133을 포함하는 LCDR3; 서열번호 132를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 131을 포함하는 LCDR1; 및
- [0158] (ii) 서열번호 130을 포함하는 HCDR3; 서열번호 129를 포함하는 HCDR2; 서열번호 128을 포함하는 HCDR1; 서열번호 136을 포함하는 LCDR3; 서열번호 135를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 134를 포함하는 LCDR1.

- [0159] 특정 실시 양태에서, IL1RAP에 결합하는 항체 분자는 다음과 같은 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하거나 이로 이루어진 항체 분자로부터 선택된다:
- [0160] (i) 서열번호 121의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VH 도메인, 및 서열번호 122의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VL 도메인; 및
- [0161] (ii) 서열번호 123의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VH 도메인, 및 서열번호 124의 아미노산 서열 또는 이와 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VL 도메인.
- [0162] 항체 또는 항원 결합 단편의 도메인이 참조 서열과 특정 백분율 서열 동일성에 의해 정의되는 구체예에서, VH 및/또는 VL 도메인은 프레임 워크 영역 내에서만 변이가 존재하도록 참조 서열에 존재하는 것과 동일한 CDR 서열을 보유할 수 있다.
- [0163] 낙타 유래 VH 및 VL 도메인, 또는 이의 CDR을 포함하는 항체 분자는 VH 도메인 및 VL 도메인이 모두 존재하는 다양한 상이한 항체 형태를 취할 수 있다. 청구 된 병용의 맥락에서 사용되는 "항체 분자"의 정의 내의 항체 및 항원 결합 단편은 본원의 다른 곳에 기술되어 있다.
- [0164] 병용의 제형
- [0165] 병용물의 상이한 항체 분자는 병용 요법이 이를 필요로 하는 개체 또는 환자, 바람직하게는 인간 개체 또는 환자에게 투여될 수 있게하는 임의의 방식으로 병용되거나 제형화 될 수 있다. 병용은 단일 용량 투여 또는 다중 용량 투여를 위해 제형화 될 수 있다.
- [0166] 항체 분자가 항원 결합 단편인 실시 양태의 경우, 항체 분자는 다중 특이적 항체, 예를 들어 이중 특이적 항체로서 병용될 수 있다. 예를 들어, 병용물이 CD70에 결합하는 Fab 단편 및 LSC 표적에 결합하는 Fab 단편을 포함하는 경우, 2개의 Fab 단편은 2개의 Fab 영역이 IgG Fc 부분에 접합된 단일 이중 특이적 항체 분자에 도입될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하는 다중 특이적 항체, 바람직하게는 이중 특이적 항체를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하는 다중 특이적 항체, 바람직하게는 이중 특이적 항체를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하는 다중 특이적 항체, 바람직하게는 이중 특이적 항체를 포함하거나 이로 구성된다.
- [0167] 본 발명에 따른 이중 특이적 또는 다중 특이적 항체는 본원의 다른 곳에 기재된 임의의 적합한 이중 특이적/다중 특이적 항체 포맷에 따라 구성될 수 있다. 예를 들어, 병용물의 항체 분자는 항체가 예를 들어 Y형 항체의 각각의 Fab 팔(arm)이 결합 특이성이 상이한 경우와 같은 "트랜스"에서 상이한 표적에 결합하도록 이중 특이적 또는 다중 특이적 항체 포맷으로 통합될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 항체 분자는 표적이 "시스" 위치에 결합되도록 이중 특이적 또는 다중 특이적 항체 포맷으로 통합될 수 있다. 예를 들어, Fab 영역 또는 이의 가변 도메인은 IgG Fc 부분의 대향 말단에 위치 할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 항체 분자는 비대칭 이중 특이적 IgG 항체 형식으로 혼입될 수 있으며, 여기서 제1 항체 분자는 "Y"형 항체의 하나의 팔을 형성하는 Fab 단편이고 제2 항체 분자는 VH 도메인이다.
- [0168] 특정 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자는 공동 제형화 된, 즉 단일 제약 조성물로 제형화 된 개별 분자이다. 항체 분자가 공동-제형화 된 구체예에서, 병용 물 또는 조성물은 두 성분의 동시 투여에 적합하다. 조성물은 단일 용량 투여 또는 다중 용량 투여를 위해 제형화 될 수 있다. 항체 분자가 공동-제형화 된 구체예에서, 항체 분자는 예를 들어 상이한 표적에 결합하는 제1 및 제2 항체 분자를 포함하는 병용에 대해 1:1 비에 따라 등가량으로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 1:1이 아닌 경우 상이한 항체 분자의 비가 되도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 병용물이 상이한 표적에 결합하는 제1 및 제2 항체 분자를 포함하거나 이로 이루어진 구체예의 경우, 제1 및 제2 항체 분자의 비는 2:1, 임의로 3:1, 임의로 4:1일 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 1:2, 임의로 1:3, 임의로 1:4의 비에 따라 제형화될 수 있다.
- [0169] 특정 실시 양태에서, 병용물의 항체 분자는 예를 들어 개별 조성물로서 개별적으로 제형화된다. 항체 분자가 개별적으로 제형화되는 구체예에서, 상이한 성분 또는 조성물의 동시 또는 개별 투여 가능성이 존재한다. 항체 분자 또는 이를 함유하는 개별 조성물이 개별적으로 투여되는 경우, 항체 분자 또는 조성물의 순서는 임의의 순서로 존재할 수 있다. 예를 들어, CD70에 결합하는 항체 분자가 먼저 투여되고 이어서 백혈병 줄기 세포 표적에

결합하는 항체 분자가 투여될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다. 항체 분자 또는 조성물의 투여 간격은 임의의 적합한 시간 간격일 수 있다. 상이한 조성물의 투여는 1회 (단일 용량 투여의 경우) 또는 반복적으로 (다회 용량 투여의 경우) 수행될 수 있다.

[0170] 항체 분자가 공동-제형화 된 구체예 및/또는 항체 분자가 별도의 조성물로서 제공되는 구체예의 경우, 항체 분자는 임의의 적합한 제약 담체 또는 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다. 인간 치료용 항체를 제형화하는 기술은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 Wang et al. (2007) Journal of Pharmaceutical Sciences, 96 : 1-26에 기재되어 있으며, 이의 내용은 전체가 본원에 포함된다. 항체 분자가 개별적으로 제형화되는 구체 예에서, 약학적 담체 또는 부형제는 상이하거나 동일한 조성에 대해 상이할 수 있다.

[0171] 조성물을 제형화하는데 사용될 수 있는 제약상 허용되는 부형제는 이온 교환기, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로타민 설페이트, 다이소듐 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리 비닐피롤리돈, 셀룰로오스 계 물질의 소르베이트, 부분 글리세리드 혼합물 (예를 들어 나트륨 카르복시 베틸 셀룰로오스), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리 아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리 옥시 프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 울지방을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0172] 특정 실시 양태에서, 조성물은 근육 내, 정맥 내, 피하 내, 복강 내 주사, 피하, 경막 외, 코, 경구, 직장, 국소, 흡입, 협측 (예 : 설하) 및 경피 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 투여 경로를 통해 개체에게 투여하기 위해 제형화된다. 항체 분자가 개별적으로 제형화 된 구체예에서, 각 조성물은 상이한 경로를 통한 투여를 위해 제형화 될 수 있다.

[0173] CD70 항체 분자 및 LSC 표적 항체 분자 이외에 제제를 포함하거나 이로 구성된 본 발명의 병용의 경우, 하나 이상의 추가 제제는 제1 및 제2 항체 분자에 비해 동일한 경로 또는 다른 경로를 통한 투여를 위해 제형화 될 수 있다. 예를 들어, 병용물이 CD70에 결합하는 항체 분자, LSC 표적 및 아자시티딘에 결합하는 항체 분자를 포함하는 구체예에서, 항체 분자는 정맥 내 투여될 수 있는 반면, 아자시티딘은 주사를 통해 피하 투여될 수 있다.

C. 항-CD70 항체 및 SIRP α 억제제와의 병용 요법

[0175] 두 번째 측면에서, 본 발명의 병용 또는 병용 요법은 CD70에 결합하는 항체 분자 및 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 포함하거나 이로 구성된다. CD70에 결합하고 본 발명의 병용에 사용하기에 적합한 항체 분자는 상기에 기술되어 있으며, 본 발명의 제 1 측면의 맥락에서 제시된 모든 구체 예는 제 2 측면에 동일하게 적용될 수 있다.

[0176] 본 발명의 제 2 측면의 병용 또는 병용 요법에서, CD70에 결합하는 항체 분자는 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제와 병용된다. 본원의 다른 곳에서 설명 된 바와 같이, SIRP α 는 특히 대식세포, 호중구 및 수지상 세포를 포함하는 식세포의 표면에서 발현되는 수용체이다. SIRP α 는 리간드 CD47에 대한 수용체이고, 이 리간드는 다양한 상이한 세포 유형의 표면에서 발현된다. SIRP α 에 대한 CD47의 결합은 식세포 활성을 하향 조절하는 작용을 하는 식세포 내 SIRP α 의 하류 세포 내 신호 전달 경로를 유발한다. 이것이의 결과는 CD47-SIRP α 신호 전달 측면에 의해 식세포에 의한 이들 세포의 제거를 방지함으로써 CD47- 발현 세포의 생존을 촉진한다는 것이다.

[0177] 본원에 사용 된 용어 "SIRP α 신호 전달을 억제하는 제제"는 이 경로에 의해 생성된 "don't eat-me"신호가 억제되도록 CD47-SIRP α 신호 전달 측면을 방해하는 임의의 제제를 의미하는 것으로 의도된다. 특정 실시 양태에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 CD47에 결합하고 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제하는 항체 분자이다. 다른 실시 양태에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 SIRP α 에 결합하고 CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 억제하는 항체 분자이다. CD47 및 SIRP α 에 각각 결합하는 항체는 당업계에 공지되어 있으며 본원에 기재된 병용에 포함될 수 있다. 본원에 기재된 병용에 사용하기에 적합한 예시적인 SIRP α 항체는 클론 KWAR23; 클론 B4B6; 및 OX-119를 클로닝한다.

[0178] 특정 실시 양태에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 SIRP α 항체-분자 융합 단백질이다. 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같이, SIRP α 항체-분자 융합 단백질은 SIRP α 또는 이의 단편을 항체 또는 이의 단편과 함께 포함한다. 특정 실시 양태에서, SIRP α 항체-분자 융합 단백질은 SIRP α 의 면역 글로불린 V 형 도메인의 하나 이상의 카페, 임의로는 SIRP α 의 면역 글로불린 V 형 도메인의 다중 카페를 포함한다.

[0179] 특정 실시 양태에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 항체, 예를 들어 IgG1 항체의 Fc 영역에 공유 결합된 SIRP α 또는 이로부터의 면역 글로불린 V형 도메인을 포함한다. 일 예에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 작

용제는 TTI-621 (Trillium Therapeutics Inc)이다.

[0180] 특정 실시 양태에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 제제는 전장 IgG 항체, 예를 들어 전장 IgG1 항체에 공유 결합된 SIRP α 또는 이로부터의 면역 글로불린 V 형 도메인을 포함한다.

[0181] 본 발명의 이러한 제 2 측면에 따른 병용의 바람직한 실시 양태에서, 병용은 CD70에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 항체 분자는 SIRP α 에 연결되거나 SIRP α 의 면역 글로불린 V-유사 도메인의 하나 이상의 카페에 연결된다. 연결은 바람직하게는 공유 결합이다. CD70 항체 분자는 SIRP α 의 면역 글로불린 V 형 도메인의 다중 카페, 예를 들어 2, 3, 4 또는 그 이상의 카페에 연결될 수 있다. CD70 항체 분자는 링커, 예를 들어 폴리 글리신-세린 링커를 통해 SIRP α 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다.

[0182] CD70 항체 분자가 SIRP α 의 면역 글로불린 V-유사 도메인의 하나 이상의 카페에 연결된, 바람직하게는 공유 결합된 실시 양태의 경우, CD70 항체 분자는 바람직하게는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 가변 경쇄 도메인 (VL)이고, 상기 VH 및 VL 도메인은 CDR 서열을 포함한다:

[0183] 서열번호 3을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR3;

[0184] 서열번호 2를 포함하거나 이로 이루어진 HCDR2;

[0185] 서열번호 1을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR1;

[0186] 서열번호 7을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR3;

[0187] 서열번호 6을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR2; 및

[0188] 서열번호 5를 포함하거나 이로 이루어진 LCDR1.

[0189] 특정 실시 양태에서, CD70에 결합하고 SIRP α 의 면역 글로불린 V 형 도메인의 하나 이상의 카페에 연결된 항체 분자는 서열번호 4와 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 서열을 포함하거나, 이로 이루어진 가변 중쇄 도메인 (VH 도메인) 및 서열번호 8과 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 서열을 포함하거나, 이로 이루어진 가변 경쇄 도메인 (VL 도메인)을 포함한다. 특정 실시 양태에서, CD70에 결합하고 SIRP α 의 면역 글로불린 V 형 도메인의 하나 이상의 카페에 연결된 항체 분자는 서열번호 4를 포함하거나, 이로 이루어진 가변 중쇄 도메인 (VH 도메인) 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 가변 경쇄 도메인 (VL 도메인)을 포함한다.

D. 추가 제제

[0191] 본 발명의 제 1 및 제 2 측면에 따른 병용물은 상기 기재된 항체 분자 및 작용제 이외에 하나 이상의 추가의 항암제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 병용물은 골수 악성 종양의 치료, 특히 AML의 치료를 위한 하나 이상의 추가 제제를 포함할 수 있다.

[0192] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 뉴클레오시드 대사 억제제 (또는 NMI)를 포함한다. 예를 들어, 병용물은 저 메틸화제, 예를 들어 아자시티딘(본 명세서에서 아자시티딘, AZA 또는 아자라고도 함) 또는 데시타빈을 포함할 수 있다. 아자시티딘은 시티딘의 유사체이고 데시타빈은 그의 태옥시 유도체이다. AZA 및 데시타빈은 프로모터 저 메틸화에 의해 유전자 발현을 상향 조절하는 것으로 공지된 DNA 메틸 트랜스퍼라제 (DNMT)의 억제제이다. 이러한 저 메틸화는 세포 기능을 방해하여 세포 독성 효과를 초래한다.

[0193] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, TIM-3에 결합하는 항체 분자 및 아자시티딘을 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, TIM-3 및 데시타빈에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, CD47에 결합하는 항체 분자 및 아자시티딘을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, CD47 및 데시타빈에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, IL1RAP 및 아자시티딘에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 CD70에 결합하는 항체 분자, IL1RAP 및 데시타빈에 결합하는 항체 분자를 포함하거나 이로 구성된다.

[0194] 이론에 구속되지 않고, CD70 항체 분자, LSC 표적에 결합하는 항체 분자 및 저 메틸화제, 예를 들어 아자시티딘 또는 데시타빈을 포함하는 병용은 악성 종양, 특히 활성 에이전트의 병용된 조치에 의한 골수 악성 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 생각된다. 본원의 다른 곳에 기술 된 바와 같이, CD70, TIM-3, CD47 및 IL1RAP는 모두

백혈병 줄기 세포에서 상향 조절된 표적으로서 확인되었다. 또한, 뉴클레오사이드 대사 억제제인 아자시티딘으로 치료받은 환자로부터 AML 블라스트 및 림프구 표면에서 CD70 발현이 상향 조절되는 것으로 밝혀졌다 (Richardson & Patel (2014) *Nat Rev Rheumatol.* 10 : 72-74; Riether et al. 2015) *Science Transl Med.* 7 : 1-12; Zhou et al. (2011) *Lupus* 20 : 1365-1371, 본 명세서에 참고로 포함됨). 이어서, 예를 들어 삼중 병용 전략으로서 본원에 기재된 병용에 첨가 된 아자시티딘은 표적 LSC상에서 CD70 발현을 상향 조절하여 CD70-LSC 표적 이중 병용 요법의 효능을 향상시키는 역할을 할 수 있다.

[0195] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 병용물은 PD-1의 억제제 ("프로그램 된 세포 사멸 단백질 1" 또는 "CD279"로도 공지됨)를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 본원에 기재된 병용물은 PD-L1 또는 PD-L2의 억제제 (PD-1의 리간드)를 포함 할 수 있다.

[0196] PD-1 및 이의 리간드, 특히 PD-L1은 면역 체크 포인트 조절제로서 비교적 잘 특성화되었으며, 암 미세 환경에서의 PD-1-PD-L1 신호 전달 경로의 조절 곤란은 종양이 면역 반응을 억제하는 중요한 수단으로 확인되었다. 수용체 PD-1은 전형적으로 단핵구, T 세포, B 세포, 수지상 세포 및 종양 침윤 림프구를 포함하는 다양한 면역 세포상에서 발현되고, 리간드 PD-L1은 다수의 상이한 유형의 종양 세포에서 상향 조절되는 것으로 밝혀졌다 (Ohaegbulam et al. (2015) *Trends Mol Med.* 21 (1) : 24-33 참조, 본원에 참조로 포함됨). 종양 세포상의 PD-L1과 면역 세포, 특히 T 세포상의 PD-1 사이의 상호 작용은 CD8+ 세포 독성 T 세포의 수준에서의 효과 및 Treg 세포의 생성을 통해 면역 억제성 종양 미세 환경을 생성한다 (Alsaab et al. (2017) *Front Pharmacol.* Aug 23 (8) : 561, 본원에 참조로 포함됨).

[0197] 이론에 구속되지 않고, CD70 항체 분자, TIM-3 항체 분자 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제를 포함하거나 이로 구성된 병용은 악성 종양, 특히 활성 에이전트의 병용된 조치로 인해 전술한 바와 같이 골수 악성 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 생각된다. CD70 및 TIM-3은 면역 체크 포인트 표적이고, 따라서 이들 표적에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 제3 면역 체크 포인트 표적을 억제하는 작용제와 병용하는 것은 악성 종양의 치료에 특히 효과적일 수 있다. 또한, 고형 종양 모델에서, TIM-3 및 PD-1의 병용된 표적화가 특히 효과적인 치료 접근법인 것으로 나타났다 (Sakushi et al. 2010. *J Exp Med.* 207 (10) : 2187-2194). 이어서, 예를 들어 삼중 병용 전략으로서 본원에 기재된 병용물에 첨가 된 PD-1 및/또는 PD-L1 억제제는 CD70-TIM3 이중 병용 요법의 효능을 추가로 향상시킬 수 있다.

[0198] PD-1 또는 PD-L1을 억제할 수 있는 제제는 PD-1, PD-L1 또는 PD1-PD-L1 신호 전달 축에 대해 특이성을 갖는 임의의 적합한 항암제 또는 억제제일 수 있다. PD-1, PD-L1 또는 PD1-PD-L1 신호 전달 축의 활성을 억제할 수 있는 많은 작용제가 예를 들어 Alsaab et al. ibid (참조로 포함됨) 및 이들 작용제 중 임의의 것이 본 발명의 병용에 포함될 수 있다. 특정 실시 양태에서, PD-1 및/또는 PD-L1 억제제는 항체 분자, 예를 들어 단일클론 항체일 수 있다.

[0199] 본원에 기재된 병용 물에 포함되는 PD-1 억제제는 니볼루맙; 펜브롤리주맙; 피딜리주맙, REGN2810; AMP-224; MEDI0680; 및 PDR001로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 기재된 병용물에 포함시키기 위한 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙; 및 아벨루맙으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0200] 특정 실시 양태에서, 본 발명의 병용물은 4개의 활성제를 포함하거나 이로 구성된다: (i) CD70에 특이적으로 결합하는 제1 항체 분자; (ii) TIM-3에 특이적으로 결합하는 제2 항체 분자; (iii) 저 메틸화제; 및 (iv) PD-1 또는 PD-L1을 억제 할 수 있는 제제. 저 메틸화제는 바람직하게는 아자시티딘이다. 4개의 활성제 각각은 각각의 활성제에 대해 본원에 기재된 임의의 특정 구체예로부터 선택될 수 있음을 이해할 것이다.

[0201] 본원에 기재된 병용물은 하나 이상의 추가의 항암제를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 하나 이상의 추가의 항암제는 추가의 면역 체크 포인트 표적의 억제제이다.

[0202] 본 발명의 제1 측면에 따른 구체예에서, 병용은 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 추가로 포함할 수 있다. SIRP α 신호 전달을 억제할 수 있는 제제는 본 발명의 제2 측면의 병용과 관련하여 상기에 기재되어있다. 이들 작용제 중 임의의 것이 본 발명의 제1 측면에 따라 기재된 병용의 추가 성분으로서 포함될 수 있다. SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제가 SIRP α 항체 분자 융합 단백질인 실시 양태의 경우, SIRP α 단백질 또는 이의 도메인이 연결된 항체 분자는 바람직하게는 병용의 항체 분자, 즉 CD70에 결합하는 항체 분자 또는 LSC 표적에 결합하는 항체 분자이다. 특정 실시 양태에서, SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제는 SIRP α 단백질의 면역 글로불린 V- 유사 도메인이고 이 도메인의 하나 이상의 카페는 병용의 CD70 항체 분자에 융합된다.

- [0203] 특정 실시 양태에서, 본 발명의 제1 측면 및 제2 측면의 병용은 골수 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 항암제, 예를 들어 AML의 치료에 사용하기에 적합한 하나 이상의 제제를 포함한다. 본원에 기재된 병용물에 혼입될 수 있는 제제는 비 제한적으로: Venetoclax; Vyxeos; Idhifa (또는 Enasidenib - IDH 억제제); 및 Rydapt (midostaurin - FLT3 억제제)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시 양태에서, 병용물은 베네토클라스(Venetoclax)를 추가로 포함한다. 특정 실시 양태에서, 병용물은 Vyxo를 추가로 포함한다.
- [0204] 본원에 기술된 임의의 병용물은 키트로서 포장될 수 있고 선택적으로 사용 설명서를 포함할 수 있다.
- [0205] **E. 치료 방법**
- [0206] 본원에 기재된 바와 같은 병용 요법은 인간 개체에서 악성 종양을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0207] 본 발명은 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위해 CD70에 결합하는 항체 분자를 제공하며, 여기서 항체 분자는 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 제 2 항체 분자와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위해 백혈병 줄기 세포 표적에 결합하는 항체 분자를 제공하며, 여기서 항체 분자는 CD70에 결합하는 제 2 항체 분자와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위해 CD70에 결합하는 항체 분자를 제공하며, 여기서 항체 분자는 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제와 병용하여 투여된다. 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 SIRP α 신호 전달을 억제하는 작용제를 제공하며, 여기서 작용제는 CD70에 결합하는 항체 분자와 함께 투여된다.
- [0208] 본 발명은 또한 인간 개체에서 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 제 1 및 제 2 측면에 따른 병용물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 개체에서 악성 종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 제 1 또는 제 2 측면에 따라 병용물을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 제 1 측면 및 제 2 측면의 병용과 관련하여 전술한 모든 실시 양태는 본원에 기재된 방법에 동일하게 적용될 수 있다.
- [0209] "악성"이라는 용어는 비정상 세포가 제어되지 않은 방식으로 증식하여 주변 조직을 침범하는 질병을 포함한다. 신체의 혈액 및 림프계에 들어간 악성 세포는 신체의 원위 부위로 이동하여 2차 위치에 씨딩할 수 있다.
- [0210] 특정 실시 양태에서, 본원에 기술된 방법은 CD70, CD27 또는 둘 다를 발현하는 암 전구체 또는 줄기 세포의 생산을 포함하는 악성 종양을 치료하기 위한 것이다. 본원의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 상향 조절 된 CD70 발현은 신장 세포 암종, 전이성 유방암, 뇌종양, 백혈병, 림프종 및 비 인두암종을 포함하는 상이한 유형의 암에서 검출되었다. CD70 및 CD27의 공동-발현은 또한 급성 림프 모구성 림프종 및 T 세포 림프종을 포함하는 조혈 계통의 악성 종양에서 검출되었다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 방법은 CD70 발현, CD27 발현 또는 둘 다와 관련된 상기 언급된 악성 종양의 치료를 위한 것이다.
- [0211] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 방법은 병용의 항체 분자가 결합하는 하나 이상의 LSC 표적을 발현하는 암 전구체 또는 줄기 세포의 생성을 포함하는 악성 종양의 치료를 위한 것이다. 예를 들어, TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하는 조합은 TIM-3-발현 악성 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. CD47에 결합하는 항체 분자를 포함하는 병용은 CD47-발현 악성 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. IL1RAP에 결합하는 항체 분자를 포함하는 조합은 IL1RAP-발현 악성 종양을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0212] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 방법은 골수 악성 종양을 치료하기 위한 것이며, 여기서 골수 악성 종양은 조혈 줄기 또는 전구 세포의 임의의 클론성 질환을 지칭한다. 본 발명의 방법에 따라 치료된 골수 악성 종양은 새로 진단된 골수 악성 종양 또는 재발/불응성 골수 악성 종양일 수 있다.
- [0213] 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 본 발명의 병용은 CD70, TIM-3, CD47-SIRP α 측 및 IL1RAP가 모두 골수 악성 종양, 특히 급성 골수성 백혈병의 주요 치료 표적으로 확인되었기 때문에 골수 악성 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 생각된다 (Kikushige et al. (2015) ibid., Riether et al. (2017) ibid., Theocharides et al. (2012) ibid., Ponce et al. (2017) ibid., Agerstam et al. (2015) ibid 참조).
- [0214] 특정 실시 양태에서, 골수 악성 종양은 급성 골수성 백혈병 (AML); 골수이 형성 증후군 (MDS); 골수 증식성 신생물 (MPN); 만성 골수성 백혈병 (CML); 및 만성 골수 핵 백혈병 (CMML)으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 구체 예에서, 골수 악성 종양은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다.
- [0215] 골수 악성 종양은 WHO 2008 분류에 따라 분류 및 진단될 수 있으며, 이 분류에 대한 2016 업데이트와 함께 취하여, 특히 Arber et al. (2016) Blood 127 (20) : 2391-2405, (본원에 참고로 포함됨)를 참조한다.
- [0216] 급성 골수성 백혈병 (AML)은 골수성 세포를 수반하는 조혈 신생물을 지칭한다. AML은 분화 능력이 감소된 골수

성 전구체의 클론 증식을 특징으로 한다. AML 환자는 골수에서 모세포의 축적을 나타낸다. 블라스트 세포는 또한 AML 환자의 말초 혈액에 축적된다. 환자가 골수 또는 말초 혈액에 20% 이상의 블라스트 세포를 나타내는 경우 일반적으로 AML으로 진단된다.

[0217] WHO 분류에 따르면, AML은 일반적으로 다음의 아형을 포함한다: 반복적인 유전적 이상을 갖는 AML; 골수 형성 이상 관련 변화가 있는 AML; 요법 관련 골수성 신생물; 골수성 육종; 다운 증후군과 관련된 골수성 증식; 블라스트 형질 세포질 수지상 세포 신생물; 및 달리 분류되지 않은 AML (예를 들어, 급성 거핵 아 구성 백혈병 (acute megakaryoblastic leukaemia), 급성 호 염기성 백혈병 (acute basophilic leukaemia)).

[0218] AML은 또한 아형을 포함하는 프랑스-미국-영국 (FAB) 분류에 따라 다음과 같이 분류될 수 있다: M0 (최소 분화된 급성 골수 아 구성 백혈병 (acute myeloblastic leukaemia)); M1 (성숙하지 않은 급성 골수 아 구성 백혈병); M2 (과립구 성숙이 있는 급성 골수 아 구성 백혈병); M3 (전 골수성 또는 급성 전 골수성 백혈병 (APL)); M4 (급성 골수구성 백혈병); M4eo (골수 호산구 증가증과 함께 골수 핵 구증); M5 (급성 단발성 백혈병 (M5a) 또는 급성 단핵구 백혈병 (M5b)); M6 (적혈구 백혈병, 적혈구 백혈병 (M6a) 및 매우 드문 순수한 적혈구 백혈병 (M6b) 포함); 또는 M7 (급성 거핵 아 구성 백혈병).

[0219] 본원에 사용된 "AML"은 달리 명시되지 않는 한 WHO 및/또는 FAB 분류에 포함되는 임의의 조건을 지칭한다. 특정 AML 아형은 보다 유리한 예후, 일부 중간 예후 및 일부 예후가 나쁜 것으로 간주된다. 당업자는 어떤 하위 유형이 어떤 위험 범주에 속하는지 알고 있다.

[0220] 골수 이형성 증후군 (MDS)은 이형성증, 세포 병증 및/또는 골수 세포질 및/또는 골수 분화의 비정상적인 변화, 예를 들어 증가된 모세포 침윤을 특징으로 한다. WHO 분류에 따르면, MDS는 일반적으로 다음과 같은 하위 유형을 포함한다. 단일 계통 이형성증 및 다중 계통 이형성증을 갖는 하위 군 (이전에는 "환 측 모세포를 갖는 내화성 빈혈증"으로 불림); 다계통 이형성증이 있는 MDS (이전에는 "다중 계통 이형성증이 있는 내화성 사이토페리아"라고 함); 블라스트 퍼센티지에 기초하여 MDS-EB-1 및 MDS-EB-2로 추가로 분류될 수 있는 과잉 블라스트 (MDS-EB, 이전에 "과잉 블라스트를 갖는 불응성 빈혈"으로 불림)가 있는 MDS; 분리된 del (5q)을 갖는 MDS; 그리고 분류되지 않은 MDS.

[0221] MDS는 또한 하위 유형을 포함하는 프랑스-미국-영국 (FAB) 분류에 따라 다음과 같은 하위 유형으로 분류될 수 있다: M9980/3 (불응성 빈혈 (RA)); M9982/3 (링 사이드로 블라스트 (RARS)를 갖는 내화성 빈혈); M9983/3 (과잉 폭발 (RAEB)을 갖는 불응성 빈혈); M9984/3 (변형 중 과잉 발작이 있는 내화성 빈혈 (RAEB-T)); 및 M9945/3 (만성 골수 핵 백혈병 (CMML)).

[0222] 본원에 사용된 "MDS"는 달리 명시되지 않는 한 WHO 및/또는 FAB 분류에 포함되는 임의의 조건을 지칭한다. AML 및 MDS 모두에 대해, WHO 분류가 본원에서 바람직하다.

[0223] 골수 증식성 신생물 (MPN)은 MDS와 유사하지만 WHO 분류에 따르면, MPN은 일반적으로 하기 하위 유형을 포함한다: 만성 골수성 백혈병 (CML); 만성 호중구 백혈병 (CNL); 다낭증 베라 (PV); 원발성 골수 섬유증 (PMF); 필수 혈소판 감소증 (ET); 달리 명시되지 않은 만성 호산구 백혈병; 분류되지 않는 MPN.

[0224] 만성 골수성 백혈병 (CMML)과 비정형 만성 골수성 백혈병 (aCML)은 WHO 분류에 따라 MDS/MPN 장애 범주에 속한다. 왜냐하면 이들이 MDS와 MPN간에 겹치는 임상, 실험실 및 형태학적 특징을 갖는 골수 신생물을 나타내기 때문이다.

[0225] 특정 실시 양태에서, 본원에 기술된 방법은 환자의 블라스트 수, 즉 블라스트 세포의 수를 모니터링하는 것을 포함한다. 본원에서 사용된 "블라스트 세포" 또는 "블라스트"는 골수 내 골수성 전구 세포인 골수 모세포 또는 골수 모세포를 의미한다. 건강한 개인의 경우 말초 혈액 순환에서 블라스트가 발견되지 않으며 골수에 5% 미만의 블라스트 세포가 있어야 한다. 골수 악성 종양, 특히 AML 및 MDS를 갖는 개체에서, 분화 가능성을 방해하는 비정상적 블라스트의 생성이 증가하고, 말초 혈액 순환 또는 골수 또는 둘 다에서 환자의 블라스트 수를 모니터링함으로써 이러한 비정상적 블라스트의 과잉 생산을 검출할 수 있다.

[0226] 골수 또는 말초 혈액에서 블라스트 세포의 비율은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 개체의 골수 생검으로부터 얻은 세포의 유동 세포 계측 또는 세포 형태 학적 평가 또는 말초 혈액 도말에 의해 평가될 수 있다. 블라스트의 비율은 샘플에서 총 세포에 대해 결정된다. 예를 들어, 유세포 분석법을 사용하여 총 세포 수에 대한 CD45dim, SSClow 세포의 수를 사용하여 블라스트 세포의 비율을 결정할 수 있다. 추가의 예로서, 세포 형태 평가는 검사되는 시야 내의 총 세포 수에 대한 형태적으로 식별된 블라스트의 수를 결정하기 위해 사용될 수

있다.

- [0227] 특정 실시 양태에서, 골수에서 블라스트 세포의 비율을 25% 미만, 20% 미만, 예를 들어 10% 미만으로 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시 양태에서, 골수에서 블라스트 세포의 비율을 5% 미만으로 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시 양태에서, 골수 블라스트 세포의 비율을 약 5% 내지 약 25%로 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서 골수 블라스트 세포 백분율은 또한 방법 (또는 전처리)을 수행하기 전의 골수 블라스트 세포의 백분율과 비교하여 50% 초과만큼 감소된다.
- [0228] 특정 실시 양태에서, 말초 혈액에서 블라스트 세포의 비율을 25% 미만, 20% 미만, 예를 들어 10% 미만으로 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시 양태에서, 말초 혈액에서 블라스트 세포의 비율을 5% 미만으로 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시 양태에서, 말초 혈액에서 블라스트 세포의 비율을 약 5% 내지 약 25%로 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서 말초 혈액 블라스트 세포 백분율은 또한 방법 (또는 전처리)을 수행하기 전의 말초 모세포 세포 백분율과 비교하여 50% 초과 감소된다.
- [0229] 블라스트 세포 백분율의 임상적 결정을 위해, 전형적으로 세포 형태학 (또한 세포 형태학으로 알려진) 평가가 바람직하다.
- [0230] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 방법은 완전한 반응을 유도한다. AML 처리와 관련하여, 완전한 반응 또는 "완전한 완화"는 다음과 같이 정의된다: 골수 블라스트 <5%; 순환 블라스트 및 Auer rod가 있는 블라스트; 골수 외 질환의 부재; ANC > $1.0 \times 10^9/L$ (1000 μL); 혈소판 수 > $100 \times 10^9/L$ (100,000 μL), Dohner et al. (2017) *Blood* 129 (4) : 424-447 참조.
- [0231] 상기 방법은 혈소판 회수에 의한 완전한 반응, 즉 혈소판 수가 > $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μL) 인 반응을 달성할 수 있다. 상기 방법은 호중구 회수에 의한 완전한 반응, 즉 호중구 수가 > $1.0 \times 10^9/L$ (1000 / μL) 인 반응을 달성할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 상기 방법은 적혈구 또는 혈소판의 수혈 독립, 또는 8주 이상, 10주 이상, 12주 이상 수혈 독립성을 유도할 수 있다.
- [0232] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 방법은 음성인 최소 잔류 질환 (또는 MRD) 상태를 유도한다.
- [0233] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 방법은 최소 잔류 질환 (CRMRD-) 없이 완전한 반응을 유도한다 (Dohner et al. ibid 참조).
- [0234] 상기 방법은 부분 반응을 달성하거나 부분 완화를 유도할 수 있다. AML 처리와 관련하여, 부분 반응 또는 부분 완화는 5% 내지 25%의 골수 블라스트 백분율의 감소 및 전처리 골수 블라스트 백분율의 50% 이상 감소를 포함한다 (Dohner et al. ibid 참조).
- [0235] 본원에 기재된 방법은 생존을 증가시킬 수 있다. 본원에 사용된 용어 "생존"은 전체 생존, 1년 생존, 2년 생존, 5년 생존, 무 사건 생존, 무 진행 생존을 지칭 할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 치료될 특정 질환 또는 상태에 대한 표준 치료와 비교하여 생존을 증가시킬 수 있다. 표준 치료는 모범 사례, 치료 표준, 표준 의료 또는 표준 치료로 식별될 수도 있다. 임의의 주어진 질병에 대해, 상이한 임상 실습에 따라, 예를 들어 상이한 국가에서 하나 이상의 표준 치료가 있을 수 있다. 골수 악성 종양에 대해 이미 이용 가능한 치료는 다양하며 화학 요법, 방사선 요법, 줄기 세포 이식 및 특정 표적 요법을 포함한다. 또한 미국과 유럽의 임상 지침은 골수 악성 종양 (예 : AML)의 표준 치료에 적용된다 (O'Donnell et al. (2017) *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15 (7) : 926-957 및 Dohner et al. (2017) *Blood* 129 (4) : 424-447, 둘 다 참고로 포함됨).
- [0236] 본 발명의 방법은 골수 악성 종양에 대한 임의의 표준 치료를 받는 환자에 비해 생존을 증가시키거나 개선시킬 수 있다.
- [0237] 본원에 기재된 방법, 특히 AML을 갖는 환자에 따라 치료된 환자 또는 개체는 새로 진단된 질환, 재발성 질환 또는 1차 내화성 질환을 가질 수 있다. 새로 진단 된 AML 환자의 치료에 대한 표준 접근법은 7일의 고용량 시타라빈에 이어 3일의 앤트라 사이클린 투여 (예를 들어, 다우노루비신 또는 이다루비신)를 특징으로 하는 "표준 7+3 침중 화학 요법" 접근법이다. 침중 화학 요법은 일반적으로 성공적인 화학 요법 후 줄기 세포 이식을 받는 환자의 의도와 함께 AML의 완전한 완화를 유도하기 위해 제공된다.
- [0238] 표준 침중 화학 요법은 심각한 독성 및 부작용과 관련이 있으며, 이는 이러한 효과를 견딜 수 없는 환자에게는 적합하지 않다. 이 환자들은 "표준 침중 화학 요법에는 적합하지 않다"라고 한다. 예를 들어, 환자가 독성을 견딜 수 없음을 나타내는 하나 이상의 동반 질환을 나타내거나 질병을 특징 짓는 예후 요인이 표준 침중 화학 요

법의 바람직하지 않은 결과를 나타내기 때문에 환자는 표준 집중 화학 요법에 부적합 할 수 있다. 표준 집중 화학 요법에 대한 개별 환자의 적격성 결정은 임상의가 개별 환자의 병력 및 임상 지침 (예를 들어, 본원에 참조로 포함된 NCN 가이드 라인)을 고려하여 수행될 것이다. 60세 이상의 AML 환자는 종종 표준 집중 화학 요법에 부적합한 것으로 평가되며, 치료되는 AML의 세포 유전학 및/또는 분자 이상을 포함하는 다른 요인이 고려되어야 한다.

[0239] 표준 집중 화학 요법에 부적합한 환자는 대신 저용량 시타라빈 (LDAC)과 같이 감소된 강도의 화학 요법을 받을 수 있다. 표준 집중 화학 요법에 부적합하고 LDAC가 적합하지 않은 환자는 하이드록시 우레아 (HU) 및 수혈 지원을 포함한 최상의 지지치료 (BSC)를 받을 수 있다.

[0240] 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 환자 또는 개체는 "표준 집중 화학 요법에 적합하지 않은" 것으로 분류된 것일 수 있다. 본 발명의 병용은 부작용이 적은 것으로 예측될 수 있는 표적화된 요법을 포함한다. 이와 같이, 표준 집중 화학 요법에 부적합한 것으로 간주되는 환자는 상기 확인된 임의의 이유로 본 발명에 따른 병용물로 치료될 수 있다.

[0241] 본원에 기재된 방법은 환자 또는 개체에게 골수 이식을 받는 추가 단계를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 골수 이식을 위한 골수 악성 종양을 갖는 환자 또는 개체를 제조하는데 사용될 수 있다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 골수 또는 말초 혈액에서 블라스트 세포의 절대 또는 상대 수를 감소시키도록 수행될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 상기 방법은 이식 전에 골수 및/또는 말초 혈액에서 블라스트 세포 수를 감소 시키도록 수행된다. 상기 방법은 골수 이식을 위해 환자 또는 개체를 준비하기 위해 블라스트 세포 수를 5% 미만으로 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0242] 본원에 기재된 방법은 추가의 치료제, 예를 들어 추가의 항암제의 투여를 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 방법은 골수 악성 종양의 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 제제, 예를 들어 AML의 치료에 사용하기에 적합한 제제의 투여를 포함한다. 이러한 작용제에는 베네토클락스(Venetoclax); Vyxeos; Idhifa (또는 Enasidenib-IDH 억제제); 및 Rydapt (midostaurin-FLT3 억제제).

참조에 의한 통합

[0244] 전술한 설명 및 하기 실시예 전체에 걸쳐 다양한 공보가 인용되며, 이를 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

실시예

[0246] 본 발명은 하기 비 제한적인 실시예를 참조하여 추가로 이해될 것이다.

실시예 1

[0248] 재조합 인간 TIM-3 Fc 키메라(R&D Systems; Human TIM-3 Ser22 - Arg200; 2365-TM; Lot HKG081212A) 80 µg(1차 및 2차 주사) 및 40µg(주입 3-6)의 용량으로 라마를 면역화함으로써 TIM-3에 특이적으로 결합하는 항체를 생성하고, 예를 들어, WO2010/001251(본원에 참조로 포함됨)에 개시된대로, 스크리닝을 위한 Fab 라이브러리를 생성했다.

[0249] 라이브러리로부터 선택된 Fab 클론의 CDR, VH 및 VL 서열은 하기 표 2, 3 및 4에 제시되어 있다.

[0250]

표 2 TIM-3에 결합하는 Fab의 VH 및 VL 서열

Fab 클론	VH	서열번호	VL	서열번호
1A11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKPEWWVSHINSGGGN TKYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNTLK PEDTAVYYCAKDVSGGGYGTYALDAWGQ GTQVVSS	9	SYELTQSPSVSVALQKTAKITCGGDNIGSKSAQWY QQKPGQQAPVLYIADSRPSPGIPERFSGNSGNTA TLTISGAQAEDEADYYCQVWDSSAAVFGGGTHLTV L	10
2A2	EVQVQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKGLEWWSDINSGGG TVYTDVSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLK PDDTAVYYCATGGGYYSYRLFDYWGQGT QTVVSS	11	DIQMTQSPSSVIVSAGEKVTINCKSSQSVLDSSNQK NYLAWYQQRLGQSPRLLIYWA STRESGVPDFSG SGSTTDFTLTISQPE DAAVYYCQQGYSVPVTFG QGTVELKR	12
2A6	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SNYWMYVWRQAPGKGLEWVSTINTNGAIT LYADNVKDRFTVSRDNAKNTLYLQMNSLKS EDTAVYYCAKVL LSGYPHPYAMDYWGKG TLTVSS	13	NFMLTQPPSLSGSLGQSARLTCTLGS GNIGAHTIS WYQQKAGSPPR YLLNYYDSSNHQASGVPSRFSG SKDDSTNAGLL LISGLQPE DEADYYCAAGDGS GT FGGGTKLTVL	14
2A9	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT TSDDAWSWIRQAPGKGLEWMVIA YDGST RYSPLS LKSRTSISR DTSKNQFSLQLSSV P EDTAVYYC ARTKG VGGT WALDAWGQ GTL VTVSS	15	EIVLTQSPSSV TASVGE KVTINCKSSQSV LSSNQK NYL SWYQQRLGQSPR LLIYWA STRESGVPDFSG SGSTTDFTLT ISQPE DAAVYYC QQGYS GAPLTFG QGTVELKR	16
2B6	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAF SSYDMSWVRQAPGKGLEWWSTINSGGG	17	QAVVTQEP SLSVSP GGTV LTCGL RS GSV TTS NYP GWF KQ TPG QAP RPL IY ST SSR HSG VPS RSG SIS G NKA ALT IT GA QPE DEAD YY CAL D GSY TAV FGGG HT LTVL	18

[0251]

	TNYADSMKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSL K PEDTAVYYCAARSPYY TRV PLY DY WGQ GT QTV VSS		NKA ALT IT GA PE DEAD YY CAL NKG T Y D V FGGG K LTVL	
2B9	EVQLQESGPGLV K V K P S Q T L S L T C T V S G S V T R Y N Y W S W I R Q P G K G L E W V G A I A Y S G R T Y Y S P L S R T S I S R D T S K N Q F T L Q L S S V T P E D T A V Y Y C A T E G S S T G V S R Y S F G S W G Q G T Q V V S S	19	ATMLTQSP G S L S V V P G E S A S I C K A Q S L H D G T T A L Y W L Q Q P G Q R P Q L I Y E V S V R A S G V P D R F T G S G K S G N T A S L I S G L Q S E D A Y Y C A Q V A Y P T F G Q G T V E L K	20
2B10	QVQLQESGPGLV K V K P S Q T L S L T C T V S G S V T R Y N Y W S W I R Q P G K G L E W V G A I A Y S G R T Y Y S P L S R T S I S R D T S K N Q F T L Q L S S V T P E D T A V Y Y C A T E G S S T G V S R Y S F G S W G Q G T Q V V S S	21	QSALTQPP S V S T G L K V T I S C A G T S S D I G G Y N S V W Y Q Q L P G T A P K L I Y E V N K R A S G I P D R F S G K S G N T A S L I S G L Q S E D A Y Y C A S Y R S A N V V F G G T K L T V L	22
2C6	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAF SSYDMSWVRQAPGKPEWWSTINSGGG TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSL K PEDTAVYYCAARSL YY T R V P M Y D Y W G Q G T Q V S K	23	QAVVTQEP S L S V S P G G T V L T C G L T S G S V T S N Y P G W F Q Q T P G Q A P R P L I Y S T S R H S G V P S R F S G S I S G N K A A L T I T G A Q P E D A Y Y C A L D I G S Y T A V F G G T H L T V L	24
2D11	EVQLQPG A E L R N P G A S V K V S C K A S G Y T F T M Y Y I D W V R Q A P G Q G L E W M G R I D P E D G G T K Y A Q K F Q G R V T F T A D T S T A Y V E L S L R S E D T A V Y Y C A R I P N G S Y Y T P Y D Y W G Q G T Q V T V S S	25	QAVVTQEP S L S V S P G G T V L T C G L T S G S V T S N Y P G W Y R Q T P G Q A P R P L I Y S T S R H S G V P S R F S G S I S G N K A T L T I T G A Q P E D A Y Y C A L D I G S Y T A V F G G T H L T V L	26
2D6	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFF SSYAMSWVRQAPGKGLEWW S S I S A G G G T S Y A D S V K G R F T I S R D S A K N T L V L Q M N S L K	27	HSAVTQPP S V S G P G K A V T I S C V G S S D V G Y D Y V S W Y Q Q L P G M A P K L I Y D V E K R A S G I P D R F S G K S G N T A S L I S G L Q S E D A Y Y C A S Y R S A N V V F G G T	28

[0252]

	PEDTAVYYCAKKRQNFWSEGYDSWGQGT QTVSS		THLAVL	
2E2	QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF GSYDMSWVRQAPGKPEWVSRITSGGGS TYADSVKGRFTISRDNAKNTLSQMNSLKS EDTAVYYCAAGQYSDGYYPYDYWGQGTQ VTVSS	29	DIVMTQSPSSLSASLGDRVITTCQASQSISSYLA WYQQPGQPKLIYQASRLEPGVPSRFSGSGSGT TLTISGVREAEDLATYYCLQDYSPWYSPFGSGTRLEIK	30
2E7	ELQVVESEGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF GSYDMSWHRQAPRKGPEWVSTISAGGGR TYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL KPEDTAVYFCTKIVLDWGQGTQVTVSS	31	DVVLQTQPGSLSVVPGESASISCKASQSLIHIDGKT YLYWLLQPKPGRRELLIYQVSNHESGVPDFRTGSG SGSTDFTLKISGVKAEDAGVYYCAQATYYPSFGSGT RLEIK	32
2E9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF DDYTMSWVRQVPGKGLEWISGIGSGNGRT DYVEPIEGRTFISRDNAKNTLYLQMNSL KSEDTAVYYCAKTPSPQSLDYWGQGTQVTVSS	33	DIVMTQSPSSVTASVGEKVTINCKSSQSVVGSNQ KSYLNWYQQRPQGPRLIYASTQESGIPDRFSG SGSTTDFLTISVQPEDAAVYYCQQAYSAPYNFG SGTRLEIK	34
2F8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF GSYDMSWVRQAPGKPEWVSTISAGGGR TYYADSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSL KPEDTAVYYCAKVIDYWGQGTQVTVSS	35	DVVLQTQPGSLSVVPGESASISCKASQSLVHTDGK TYVYVLLQPKPQRPHLLIYQVSNHESGVPDFRTGSG GSGTDFLTLKISGVKAEDAGVYYCAQATYYPSFGSG TRLEIK	36
2G6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYSMSWVRQAPGKPEWVSGINTSGGT TSYAAVSKGRFTVSRDANKNTLSQMNSL KPEDTAVYYCVKHIRWWSGSNYYYYGMDY WKGKTLVTVSS	37	QAVLTQPPSVSGSPGQRFITISCTGSNRNIGNNNYVN WYQQLPGTAPKLLIYSDNLRTSGVPARFSASKSGT TSSLTISGLQAEDAEAVYYCSSWDDSLSGAVFGGGT HLTVL	38

[0253]

표 3 TIM-3에 결합하는 Fab의 중쇄 CDR 서열

Fab 클론	CDR1	서열번호	CDR2	서열번호	CDR3	서열번호
1A11	SYAMS	39	HINSGGGNTKYADSVKG	40	DVSGGYYGTYALDA	41
2A2	SYAMS	39	DINSGGGSTVYTDHSVKG	42	GGSYYSYRLFDY	43
2A6	NYWMY	44	TINTNGAITLYADNVKD	45	VKLSGYYPHYAMDY	46
2A9	TSDDAWS	47	VIAYDGSTRYSPSLQS	48	TKGVGGTWAELDA	49
2B6	SYDMS	50	TINSGGGSTNYADSMKG	51	RSPYYTRVPLYDY	52
2B9	TRYNYWS	53	AITYSGSTYYSPSLKS	54	EGSSSTGVSRYSFGS	55
2B10	TNRYLWT	56	AIAYSGRTYYSPSLKS	57	FTGWGGYY	58
2C6	SYDMS	50	TINSGGGSTSYADSVKG	59	RSLYYTRVPMYDY	60
2D11	MYYID	61	RIDPEDGGTKYAQKFQG	62	IPNGGSYYTPYDYDY	63
2D6	SYAMS	39	SISAGGGTSTYYADSVKG	64	KRQNFWSEGYDS	65
2E2	SYDMS	50	RITSAGGGSTYYADSVKG	66	GQYSDGYYPYDY	67
2E7	SYDMS	50	TISAGGGRTYYADSVKG	68	IVLDS	69
2E9	DYTMS	70	GISGNGGRTDYVEPIEG	71	TSPQSLDY	72
2F8	SYDMS	50	TISAGGGRTYYADSVKD	73	VVIDY	74
2G6	SYSMS	75	GINTSGGTTSYAASVKG	76	HIRWWSGSNYYYYGMDY	77

[0255]

표 4 TIM-3에 결합하는 Fab의 경쇄 CDR 서열

Fab 클론	CDR1	서열번호	CDR2	서열번호	CDR3	서열번호
1A11	GGDNIGSKSAQ	78	ADSRSPS	79	QVWDSSAAV	80
2A2	KSSQSVLDSSNQKNYLA	81	WASTRES	82	QQGYSPVPT	83
2A6	TLGSGNSIGAHTIS	84	YYSDSSNHQASGV	85	AAGDGSGTV	86
2A9	KSSQSVLSSSNQKNYLS	87	WASTRES	82	QQGYGAPLT	88
2B6	GLRSGSVTTSNYPG	89	GASSRHS	90	ALNKGTYTDV	91
2B9	KASQSLTHTDGTTALY	92	EVSVRAS	93	AQVAYYPT	94
2B10	AGTSSDGGYNSVS	95	EVNKRAS	96	ASYRSANNVV	97
2C6	GLSSGSVTTNNYPG	98	STSSRHS	99	ALDIGSYTAV	100
2D11	GLTSGSVTSSNYPG	101	NTNSRHP	102	ALHKGSYTAV	103
2D6	VGSSSDVGYGDYVS	104	DVEKRAS	105	ASYRSDSNFV	106
2E2	QASQSISSYLA	107	GASRLEP	108	LQDYSWPYS	109
2E7	KASQSLIHIDGKTYLY	110	QVSNHES	111	AQATYYPS	112
2E9	KSSQSVVSGSNQKSYLN	113	YASTQES	114	QQAYSAAPYN	115
2F8	KASQSLVHTDGKTYVY	116	QVSNHES	111	AQATYYPS	117
2G6	TGSNRNIGNNNYVN	118	SDNLRTS	119	SSWDDSLSGAV	120

[0257]

상기 표에 나타낸 Fab는 Biacore 분석 및 ELISA에 의한 그들의 TIM-3 결합과 관련하여 특성화되었다. 결과는 하기 표 5에 나타내었다.

표 5 Biacore 및 ELISA에 의해 측정된 TIM-3에 대한 Fab 클론의 결합

Fab 클론	Off-rate KD (1/s)	EC50 (ng/ml)
2G6	3.72E-05	13.3
2D11	매우 높음	n/a
2A6	1.51E-04	10.36
2B9	4.87E-05	8.505
1A11	2.48E-05	10.05
2C6	1.04E-05	8.212
2B6	3.64E-05	8.518
2D6	1.66E-04	7.169
2E2	매우 높음	121.1
2A9	높음	11.39
2A2	4.41E-05	8.047
2B10	1.85E-05	14.01
2E9	6.64E-05	14.86
2E7	7.62E-05	13.29
2F8	8.53E-05	18.07

[0260]

실시예 2

[0262] 재병용 인간 IL-1RAP/IL-1 R3 Fc 키메라 단백질(R&D SystemsSer21 Glu359/C-terminus HIS-tagged; Cat No. 676-CP)로 라마를 면역화하고 스크리닝을 위한 Fab 라이브러리를 생성함으로써 IL1RAP에 특이적으로 결합하는 항체를 생성하였다. 예를 들어, WO2010/001251에 기술된 바와 같이, 본원에 참조로 포함된다.

[0263]

라이브러리로부터 선택된 Fab 클론의 CDR, VH 및 VL 서열은 하기 표 6, 7 및 8에 제시되어 있다.

표 6 IL1RAP에 결합하는 Fab의 VH 및 VL 서열

Fab 클론	VH	서열번호	VL	서열번호
1F10	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFI NYGMHWVRQAPGKGLEWVSAVNSGGAST DYADSVKGRFTISRDAAKNTLYLQMSLKS EDTAVYYCVKGWYGIHYWGKGTLTVVSS	121	QAVLTQLPSVSGSPGKQKITISCTGSSNIGGGYSVQ WFQHLPGTPPKLIIYGNNSNRASGVPDFSGSKSG SSASLTITGLQAEDADYYCESYDDWLKGRCFGGG GSKLTVL	122
1C1	QVQLVESGPGLVKPSQTLSTLTCTVSGGSIT TNYYSWIIRQPPGKGLEWMGASVYSGST FYSPSLKNTSISKDTAQNQFTLQLRSVTPE DTAVYYCARASSAHWGSSFISIDYWGQGT QVTSS	123	QSVLTQPPSVSGSPGKTVTISCAGTSSDVGYGNYY SWYQQLPGMAPKLIYDVIDRASIGADRFSGSKSG NTASLTISGLQSEDEADYYCASYRTNNNAVFGGGT HLTVL	124

[0265]

표 7 IL1RAP에 결합하는 Fab의 중쇄 서열

Fab 클론	CDR1	서열번호	CDR2	서열번호	CDR3	서열번호
1F10	NYGMH	125	AVNSGGASTDYADSVKG	126	GWFYGIHY	127
1C1	TNYYSWI	128	ASVYSGSTFYSPSLKN	129	ASSAHWGSSFISIDY	130

[0267]

표 8 IL1RAP에 결합하는 Fab의 경쇄 서열

Fab 클론	CDR1	서열번호	CDR2	서열번호	CDR3	서열번호
1F10	TGSSSNIGGGYSVQ	131	GNSNRAS	132	ESYDDWLKGRC	133
1C1	AGTSSDVGYGNYVS	134	DVDIRAS	135	ASYRTNNNAV	136

[0269]

표 9 ADCP 활성에 의해 측정된 항-TIM-3 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0271] 항-TIM-3 및 항-CD70 항체의 병용 효능은 AML-유래 세포주 BDCM의 항체-의존성 세포 죽화 작용 (ADCP)-매개

사멸을 측정함으로써 평가되었다. PKH26-표지 된 세포막을 갖는 BDCM 세포를 상이한 농도의 CD70-표적화 항체 ARGX-110 단독으로 또는 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-TIM-3 항체 클론 1A11 및 2B10 (인간 IgG1)과 병용하여 처리하였다-실시예 1 참조. 식세포 작용 가능 대식세포를 PMA 처리에 의해 단핵구 THP-1 세포주로부터 분화시켰다. 활성화된 대식세포를 항체로 전처리된 BDCM 세포에 첨가하고 37°C 에서 1시간 동안 암 세포와 함께 배양하였다. 세척 후, 대식세포를 항-CD11b-FITC 항체로 염색하고, 포획된 암 세포(PKH26+/CD11b+ 이중 양성 대식세포)를 갖는 대식세포의 수를 추정하기 위해 유세포 분석을 수행하였다.

[0272] 도 1에 도시된 바와 같이, ARGX-110 및 항-TIM3 항체를 사용한 CD70 및 TIM-3-발현 BDCM 세포의 전처리는 대식세포에 의해 암 세포의 포식 작용을 상당히 증가시켰다. 이 증가는 ARGX-110 단독으로 세포를 처리하는 것과 비교하여 관찰되었다. AML 세포의 ADCP-매개 사멸에서 항-TIM3 및 항-CD70 항체의 병용된 효능은 용량-의존적 방식으로 나타났다.

실시예 4 ADCP 활성에 의해 측정된 항-IL1RAP 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0274] 항-IL1RAP 및 항-CD70 항체의 병용된 효능은 AML 세포주 (MV4-11, U937 및 THP-1)의 항체-의존성 세포 식세포 작용 (ADCP)-매개 사멸을 측정함으로써 평가되었다. PKH126-염색 된 AML 세포주 (MV4-11, U937, THP-1)는 상이한 농도의 ARGX-110 단독으로 또는 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 항-IL1RAP 항체 (마우스 IgG1 클론 89412; IgG2a 클론 7E4G1E8 mAbs; 및 인간 단일 클론 IgG1 항체-클론 1C1 및 1F10, 실시예 2 참조)로 처리되었다. 상기 실시예 3에 기재된 바와 같이 분석을 수행하였다. 결과는 도 2에 도시되어 있다. 어떠한 처리없이 측정된 식균 작용 배경값을 뺀 것이다.

[0275]

[0276] 도 2에 도시된 바와 같이, ARGX-110 및 항-IL1RAP 항체를 사용한 CD70-및 IL1RAP-발현 AML 세포주의 전처리는 대식세포에 의한 암 세포의 포식 작용을 현저히 증가시켰다. 이러한 증가는 암 세포가 ARGX-110으로만 처리된 조건과 비교한 것이다. 공동 치료의 복합 효과가 용량-의존적 방식으로 관찰되었다.

[0277] 또한, MV4-11 세포를 1 또는 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ARGX-110 + 1C1 또는 1F10 항체의 병용으로 처리할 때 상승적 효능이 관찰되었다.

실시예 5 ADCP 활성에 의해 측정된 항-CD47 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0279] 항-CD47 및 항-CD70 항체의 병용된 효능은 실시예 3 및 4에서 전술한 것과 유사한 방식으로 평가되었다. PKH126-염색 된 AML 세포주 (MV4-11, THP-1, GDM-1, U937 및 MC-1010)을 상이한 농도의 ARGX-110 단독으로 또는 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-CD47 항체 (마우스 IgG1 클론 B6H12 및 클론 CC2C6, 및 마우스 IgG2b 클론 BRIC126)와 병용하여 처리하였다. ADCP 분석은 상기한 바와 같이 수행되었다.

[0280] 도 3A에 도시된 바와 같이, ARGX-110 및 항-CD47 항체를 사용한 CD70- 및 CD47- 발현 AML 세포의 전처리는 몇몇 AML 세포주의 경우에 대식세포에 의해 암 세포의 포식 작용을 증가시켰다. ARGX-110으로의 공동 처리 및 B6H12 항체 차단 (CD47과 SIRP α 사이의 상호 작용을 차단하여 식균 작용을 촉진함)의 효과는 또한 MC-1010 세포를 사용하여 용량-의존적 방식으로 나타났다(도 3B).

실시예 6 CDC 활성에 의해 측정된 항-TIM-3 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0282] 항-TIM-3 및 항-CD70 항체의 병용된 효능은 보체-의존성 세포 독성 (CDC)을 측정함으로써 평가되었다. BDCM 세포는 상이한 농도의 ARGX-110 단독으로 또는 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-TIM-3 항체(1A11 및 2B10 클론-실시예 1 참조)와 병용하여 처리되었다. 전처리 된 세포를 10% 베이비 래빗 보체 (COM)와 1시간 동안 실온에서 배양하였다. 프로피디움 요오다이드 (PI)를 갖는 1 부피의 PBS를 첨가하고 샘플을 15분 동안 암실에서 배양하여 죽은 세포를 염색하였다. 세포 수 및 프로피디움 요오다이드 양성 세포의 결정을 유세포 분석 (FACS Canto II)에 의해 수행하였다. 결과는 도 4에 제시되어 있다.

[0283] ARGX-110 및 항-TIM3 항체를 사용한 BDCM 세포의 공동 처리는 보체-의존성 세포 사멸의 증가를 야기하였다. ARGX-110 및 항-TIM-3 항체의 병용의 상승 효과는 0.37 내지 0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 ARGX-110 농도에서 관찰되는 반면, ARGX-110 단독은 $1.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로부터 세포 사멸을 유도할 수 있었다. 공동-처리의 이러한 상승 효과는 용량-의존적 방식으로 나타났다. 항-TIM-3 항체 중 어느 것도 이들이 분석에서 단독으로 사용될 때 보체-의존적 용해를 유발할 수 없었다.

실시예 7 CDC 활성에 의해 측정된 항-IL1RAP 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0285] 보체-의존적 세포 독성 (CDC)을 측정함으로써 항-IL1RAP 및 항-CD70 항체의 병용된 효능을 평가하였다. AML 세포주 (MV4-11 및 NOMO-1)를 상이한 농도의 ARGX-110 단독으로 또는 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 항-IL1RAP 항체 (1C1 및 1F10 클론)와 병용하여 처리하고, CDC 분석을 실시해 6에 기재된 바와 같이 수행하였다. 결과는 도 5에 제시되어 있다.

[0286] ARGX-110 및 항-IL1RAP 항체와의 공동 처리는 두 세포주의 보체-의존성 세포 사멸을 증가시켰다(도 5, 어두운 막대). MV4-11 세포주는 ARGX-110 및 항-IL1RAP 단독 처리에 내성이 있다. 그러나, 공동 처리에 의해 상승 효과가 관찰되어, 용량-의존적 방식으로 MV4-11 세포의 용해를 야기하였다. ARGX-110- 민감성 세포주 NOMO-1은 ARGX-110 단독 처리와 비교하여 ARGX-110 및 항-IL1RAP 항체로의 공동 처리 후 용량 의존적 효과를 나타냈다. NOMO-1 세포의 경우, 항-IL1RAP 항체를 사용한 단일 요법은 항체가 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 사용될 때 제한된 보체-의존적 세포 독성을 유도하였다.

실시예 8 CDC 활성에 의해 측정된 항-CD47 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0288] 항-CD47 및 항-CD70 항체의 병용된 효능은 보체-의존성 세포 독성 (CDC)을 측정함으로써 평가되었다. MV4-11 및 NOMO-1 세포주는 상이한 농도의 ARGX-110 및 CDC 가능 항-CD47 항체 BRIC126 (마우스 IgG2b) 단독 또는 병용으로 처리되었다. CDC 분석은 상기한 바와 같이 수행되었다. 결과는 도 6에 제시되어 있다.

[0289] 항-CD47 차단 마우스 IgG1 항체는 보체 반응 (B6H12 클론)을 유도할 수 없었던 반면, ARGX-110 및 BRIC126을 이용한 AML 세포주의 동시 처리는 두 세포주 모두에서 보체-의존성 세포 사멸을 증가시켰다(데이터가 나와 있지 않음). ARGX-110 및 BRIC126으로의 공동-처리의 효과는 0.041 내지 $0.123 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최적 농도의 BRIC126으로 용량-의존적 방식으로 관찰되었다. MV4-11 세포주는 ARGX-110에 약하게 반응하므로 병용 효과를 얻기 위해 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도가 필요했다. ARGX-110-민감성 세포주 NOMO-1에서, 10배 더 낮은 농도의 ARGX-110 단독에서 보체에 의해 세포를 용해시켰다. 또한, 약 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 로 BRIC126을 첨가하면 보체에 의해 세포 용해가 추가로 증강되었다. 더 높은 농도에서 BRIC126을 사용한 단일 요법은 보체-의존적 세포 독성을 유도할 수 있었다.

실시예 9 ADCC 활성에 의해 측정된 항-TIM-3, 항-IL1RAP 또는 항-CD47 항체 및 항-CD70 항체의 병용된 효능

[0291] 항-TIM-3 항체, 항-IL1RAP 항체 또는 항-CD47 항체와 병용된 항-CD70 항체 ARGX-110의 효능은 항체-의존성 세포 독성 (ADCC)에 의해 측정되었다. 하기 항체 병용의 ADCC 활성을 조사하였다 :

1. ARGX-110 (anti-CD70) 및 2B10 (anti-TIM-3)

2. ARGX-110 (anti-CD70) 및 1F10 (anti-IL1RAP)

3. ARGX-110 (anti-CD70) 및 CC2C6 (anti-CD47)

[0295] 시험된 모든 병용에 대해, ADCC는 하기 프로토콜에 따라 측정되었다. 건강한 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 재 병용 IL-2 (200 IU/mL)로 15시간 동안 처리하였다. 세포주 BDCM 및 NOMO-1을 각각 CD47 및 TIM-3 또는 IL1RAP1 을 발현하는 CD70-양성 표적 세포로서 사용하였다. 10% FCS (96-웰 플레이트)를 갖는 RPMI 1640 배지에서 항체의 존재하에 표적 세포 (3E4 세포)를 PBMC (3E5 세포)와 공동 배양하였다. 표적/이펙터(E/T) 비율은 1/1이다. 10 및 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도에서 ARGX-110 ($0\text{--}10 \mu\text{g}/\text{mL}$)의 단독 또는 항체 2B10 (anti-TIM-3), 1F10 (anti-IL1RAP) 또는 CC2C6 (anti-CD47)과 병용의 연속 희석이 적용되었다. CC2C6 (마우스 IgG1)을 제외한 모든 항체는 인간 IgG1 아이소타입이었다. 배양 48시간 후, 세포를 유세포 분석에 의해 분석하고, 남아있는 표적 세포의 수 (CD33 + CD3- CD16-)에 기초하여 용해율(%)을 측정하였다. 결과를 도 7 (항-CD70 + 항-TIM-3), 8 (항-CD70 + 항-IL1RAP) 및 9 (항-CD70 + 항-CD47)에 나타내었다.

[0296] 도 7에 도시된 바와 같이, 항-CD70 및 항-TIM-3 항체 둘 모두는 강력한 ADCC 활성을 보였으며 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 농도에서 최대 세포 용해가 50-70%에 도달하였다. 낮은 농도의 ARGX-110 ($<0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$)에서 복합 활성이 관찰되었다.

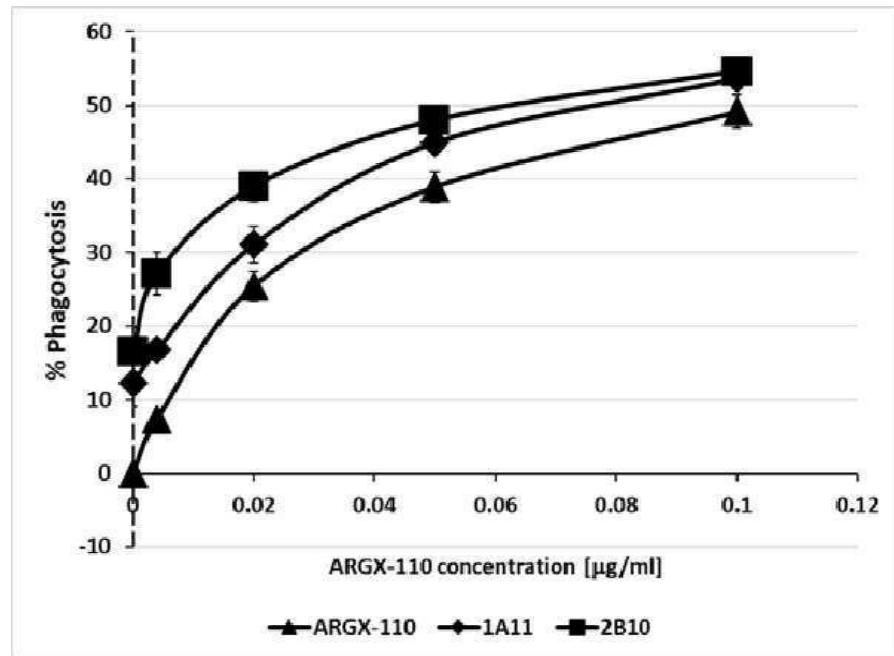
[0297] 도 8에 도시된 바와 같이, 병용된 ADCC 활성은 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 항-IL1RAP 항체 1F10과 병용될 때 ARGX-110 용량 범위에 걸쳐 달성되었다. 이 병용은 시험된 최고 ARGX-110 농도 ($10 \mu\text{g}/\text{mL}$)에서 70%의 최대 세포 용해에 도달했다. 항-IL1RAP 항체 1F10은 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 단독으로 강력한 ADCC 활성을 나타내어 60-70% 세포 용해를 초래하였다.

[0298] 도 9에 도시된 바와 같이, 병용된 ADCC 활성은 1 또는 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 항-CD47 항체 CC2C6과 병용될 때 ARGX-110 용량 범위에 걸쳐 달성되었다. 이 병용은 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 또는 더 높은 농도의 ARGX-110에서 80%의 최대 세포 용해에

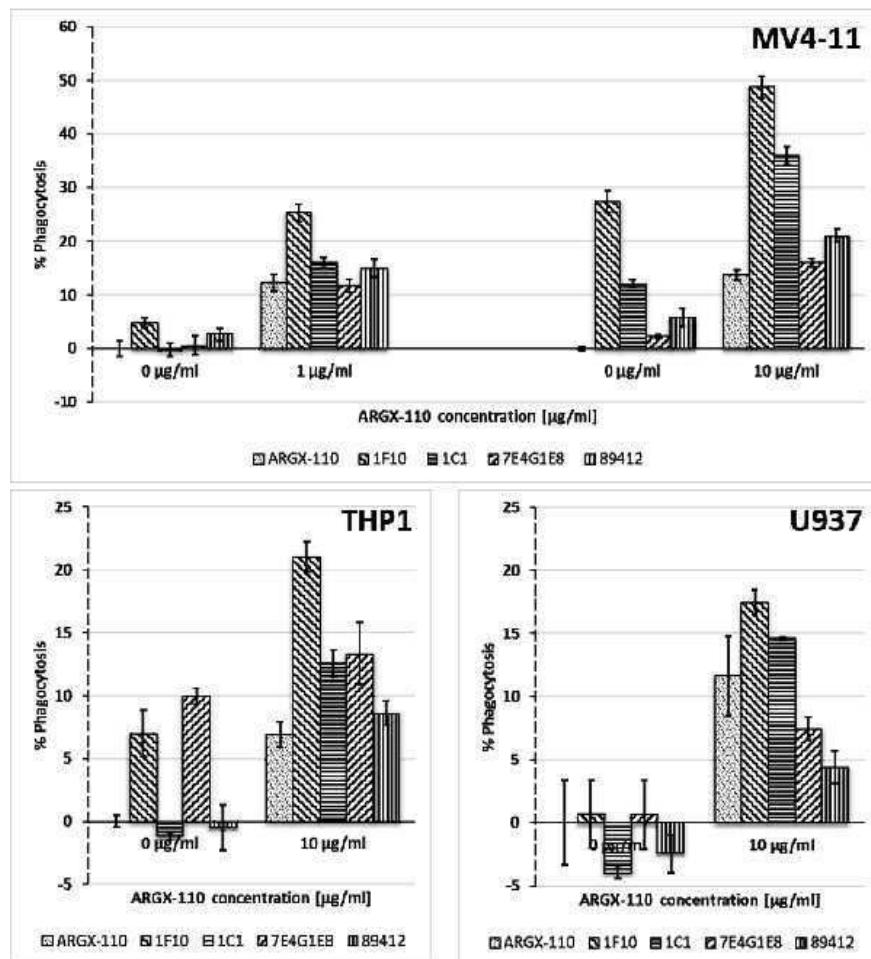
도달했다.

도면

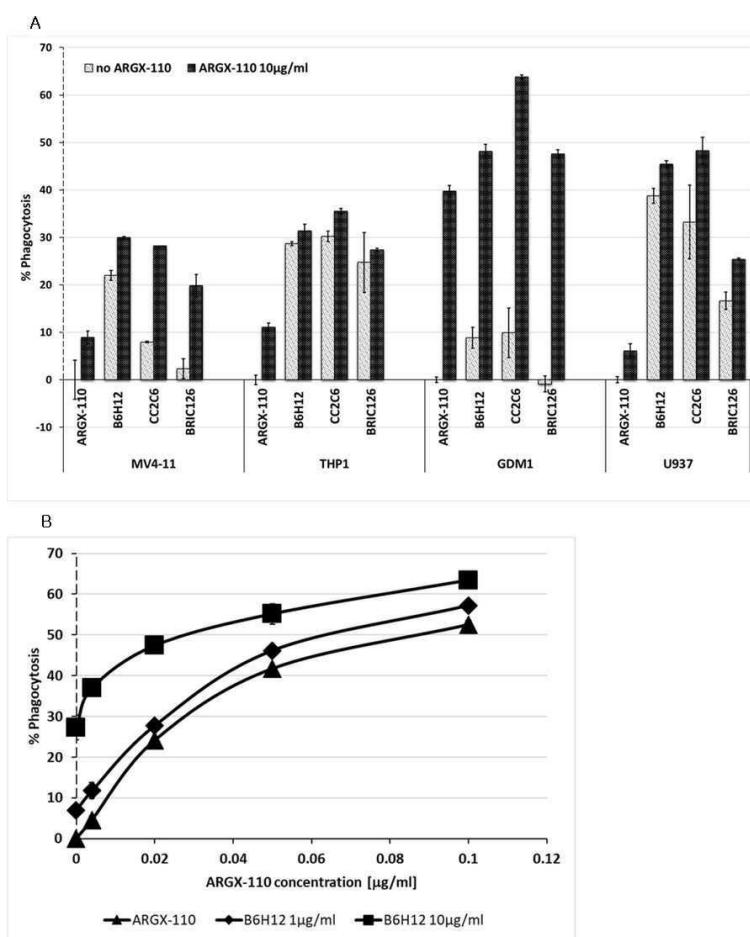
도면1



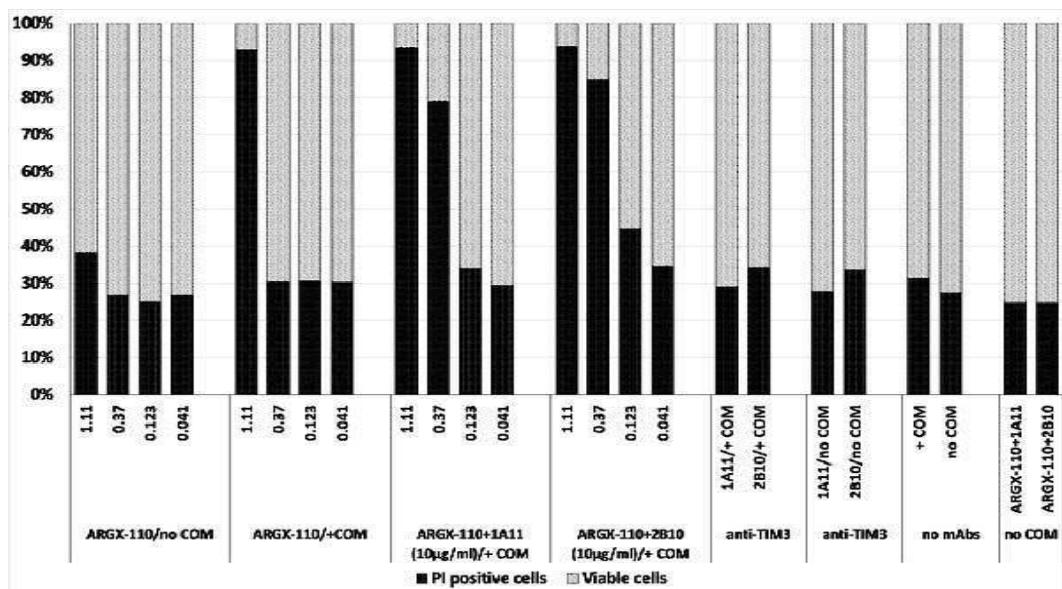
도면2



도면3

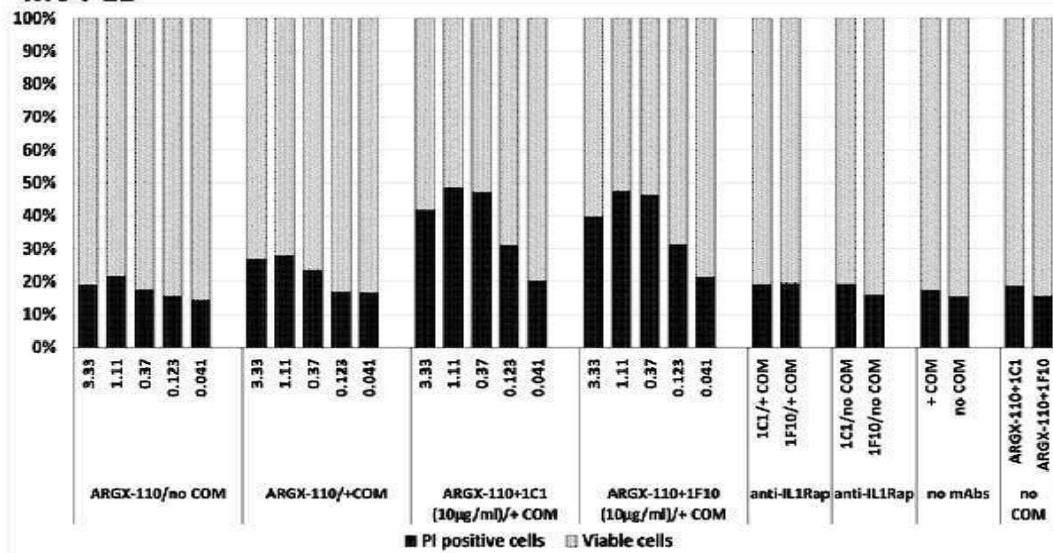


도면4



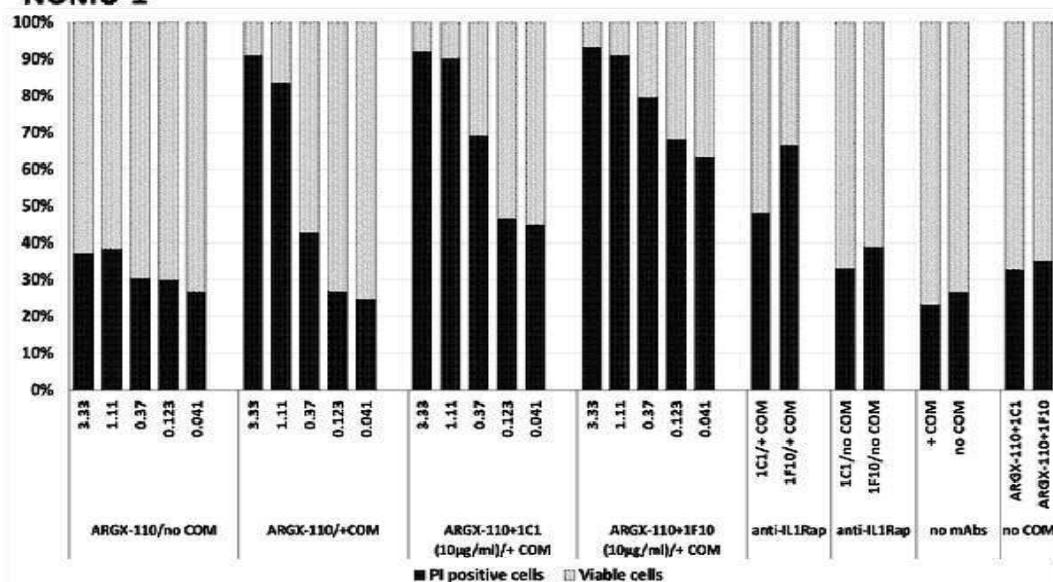
도면5a

MV4-11



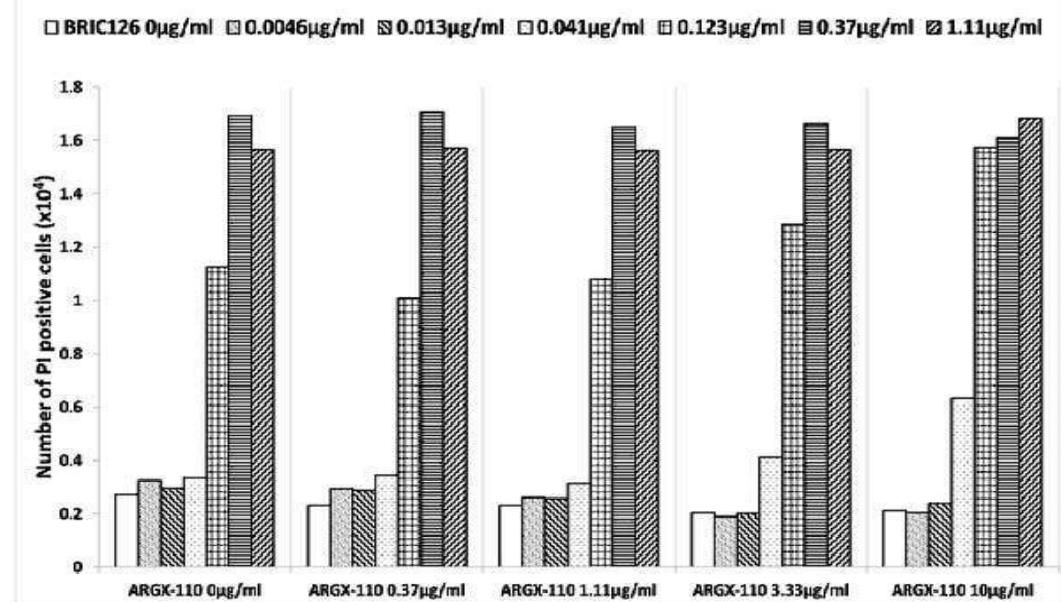
도면5b

NOMO-1



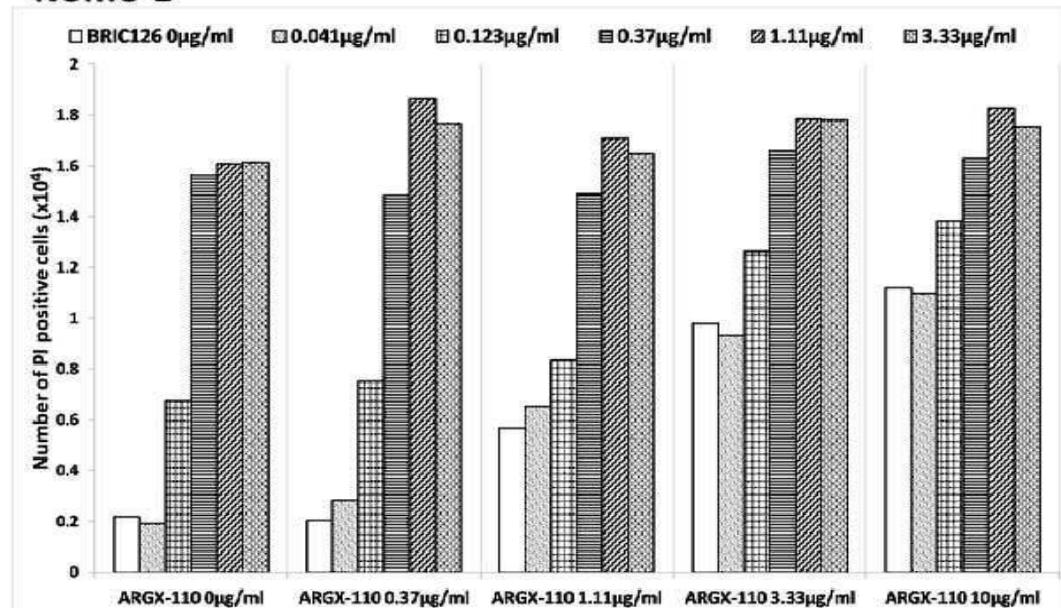
도면6a

MV4-11

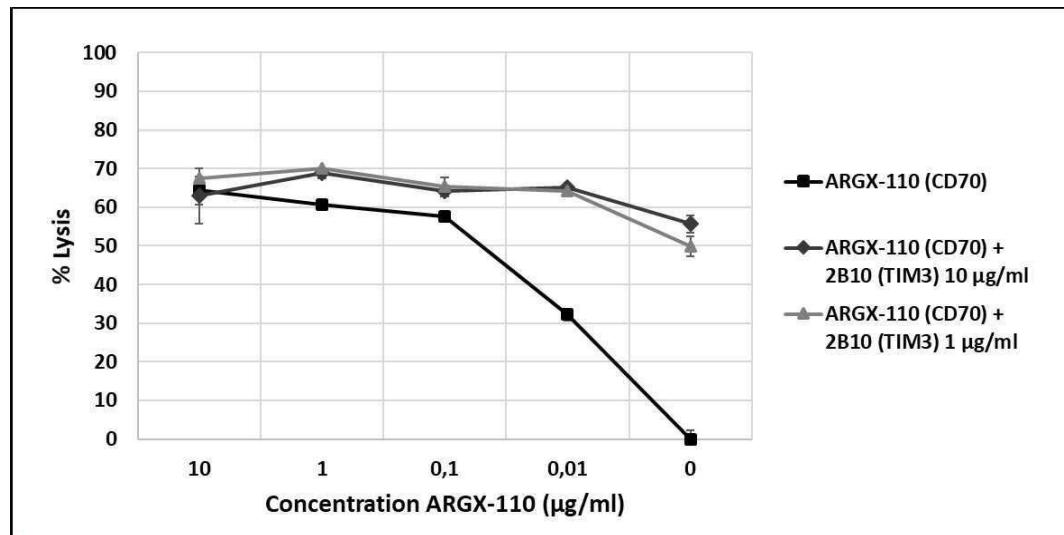


도면6b

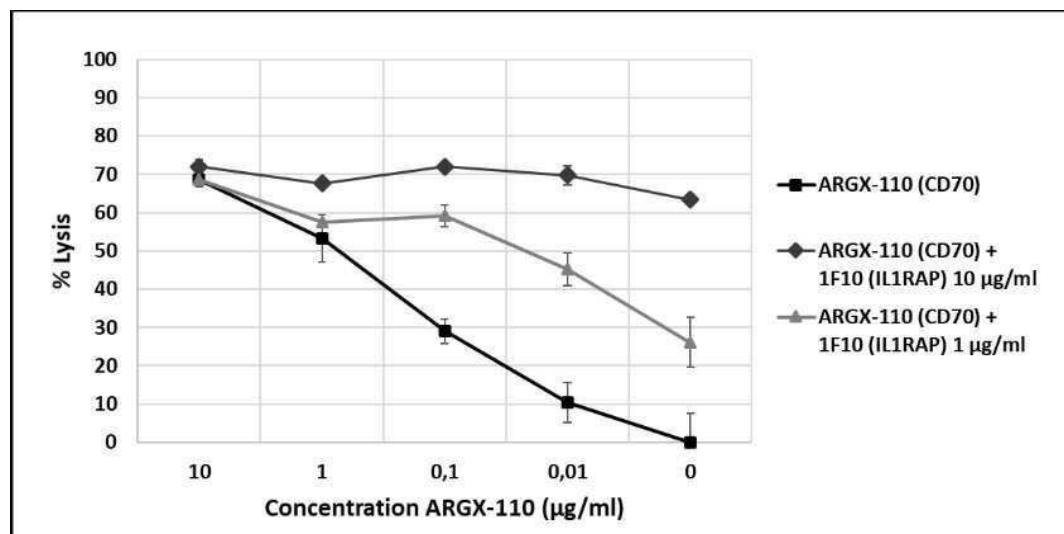
NOMO-1



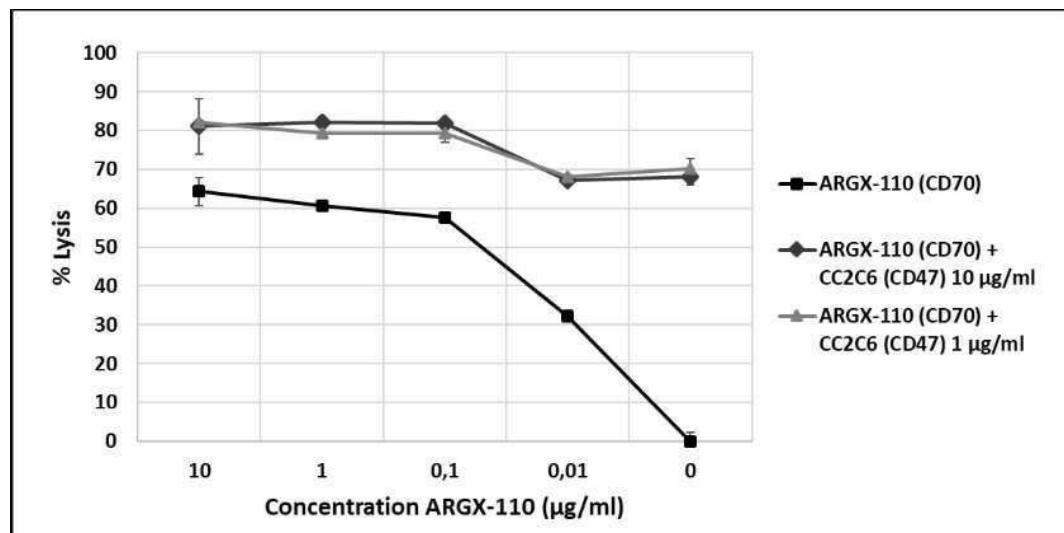
도면7



도면8



도면9



서 열 목 록

<110> ARGENX BVBA

<120> CD70 COMBINATION THERAPY

<130> NLW/P157115W000

<150> GB1800649.4

<151> 2018-01-16

<160> 136

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1

Val Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Asp Ala Gly Tyr Ser Asn His Val Pro Ile Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Gly Tyr Ser Asn His Val Pro Ile Phe Asp Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

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

1 5 10

<210> 6

<

211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Asn Thr Asn Thr Arg His Ser

1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Ala Leu Phe Ile Ser Asn Pro Ser Val Glu

1 5 10

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Phe Pro Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Thr Arg His Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Phe Ile Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 9

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser His Ile Asn Ser Gly Gly Gly Asn Thr Lys 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 Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Val Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Lys Gln

1 5 10 15

Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Ala Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Arg

<210> 13

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Ser Gly Tyr Pro His Pro Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 14

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Gly Ser Leu Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Gly Ser Gly Asn Ser Ile Gly Ala

20 25 30

His Thr Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Asn Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Asn His Gln Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Asp Ser Thr Asn Ala Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ala Ala Gly Asp Gly Ser Gly Thr Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu
 100 105 110

Thr Val Leu

115

<210> 15

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Thr Ser

20 25 30

Asp Asp Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Leu Glu

35 40 45

Trp Met Gly Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Thr Arg Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

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

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

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

115	120	
-----	-----	--

<210> 18

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400>

18

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

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Arg Ser Gly Ser Val Thr Thr Ser

20	25	30
----	----	----

Asn Tyr Pro Gly Trp Phe Lys Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr

35	40	45
----	----	----

Leu Ile Phe Gly Ala Ser Ser Arg His Ser Gly Val Pro Ser Arg Tyr

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Asn Lys Gly Thr

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 19

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Val Thr Thr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Trp Met Gly Ala Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Thr Glu Gly Ser Ser Ser Thr Gly Val Ser Arg Tyr Ser Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Val Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 21

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

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

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

115

<210> 22

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

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

1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Leu Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Ser Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Arg Ser Ala

85 90 95
Asn Asn Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110
<210> 23

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Thr Arg Val Pro Met Tyr Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Lys

115 120

<210> 24

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Thr Thr Asn

20 25 30

Asn Tyr Pro Gly Trp Phe Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr

35 40 45

Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Arg His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Thr Ala Val Phe Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 25

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Leu Arg Asn Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Met Tyr			
20	25	30	
Tyr Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Val Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Ile Pro Asn Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Thr Pro Tyr Asp Tyr			
100	105	110	
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser			
115	120	125	
<210> 26			
<211> 110			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthetic peptide			
<400> 26			
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Thr Ser Gly Ser Val Thr Ser Ser			
20	25	30	
Asn Tyr Pro Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro			
35	40	45	
Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Ser Arg His Pro Gly Val Pro Ser Arg Tyr			
50	55	60	
Ser Gly Ser Ile Ser Glu Asn Lys Ala Thr Leu Thr Ile Thr Gly Ala			
65	70	75	80

Glu Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu His Lys Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Ala Val Phe Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 27

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Lys Arg Gln Asn Phe Trp Ser Glu Gly Tyr Asp Ser Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

His Ser Ala Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Lys

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

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

20	25	30
----	----	----

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Met Ala Pro Lys Leu

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ser Asn Phe Val Phe Gly Gly Thr His Leu Ala Val Leu

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Gly Gln Tyr Ser Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp His Arg Gln Ala Pro Arg Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

85 90 95

Thr Lys Ile Val Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Ile His Ile

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Arg Arg

35 40 45

Pro Glu Leu Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn His Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Lys Ala Glu Asp Ala Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Ser Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Val Glu Pro Ile

50 55 60

Glu 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 Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Thr Ser Pro Gln Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Val Ser Gly

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

<210> 35		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Synthetic peptide		
<400> 35		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr		
20	25	30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val		

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

Ala Lys Val Val Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 36

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Val His Thr

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Val Tyr Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Arg

35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn His Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Lys Ala Glu Asp Ala Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Ser Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 37

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys His Ile Arg Trp Ser Gly Ser Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 38

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Asn Arg Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Asp Asn Leu Arg Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

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

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> Synthetic peptide

<400> 41

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

1 5 10

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Asp Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Thr Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Gly Gly Ser Tyr Tyr Ser Tyr Arg Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Asn Tyr Trp Met Tyr

1 5

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

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

1 5 10 15

Asp

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 46

Val Lys Leu Ser Gly Tyr Pro His Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 47

Thr Ser Asp Asp Ala Trp Ser

1 5

<210> 48

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 48

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

1 5 10 15

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 49

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

1 5 10

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 50

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 51

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

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 52

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

1 5 10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 53

Thr Arg Tyr Asn Tyr Trp Ser

1 5

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 54

Ala Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 55

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 55

Glu Gly Ser Ser Ser Thr Gly Val Ser Arg Tyr Ser Phe Gly Ser

1 5 10 15

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 56

Thr Asn Arg Tyr Leu Trp Thr

1 5

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

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

1 5 10 15

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Phe Thr Gly Trp Gly Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

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

1 5 10 15

Gly

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

Arg Ser Leu Tyr Tyr Thr Arg Val Pro Met Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61

Met Tyr Tyr Ile Asp

1 5

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 62

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

1 5 10 15

Gly

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 63

Ile Pro Asn Gly Gly Ser Tyr Tyr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 65

Lys Arg Gln Asn Phe Trp Ser Glu Gly Tyr Asp Ser

1 5 10

<210> 66

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 66

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

1 5 10 15

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 67

Gly Gln Tyr Ser Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 68

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

1 5 10 15

Gly

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 69

Ile Val Leu Asp Ser

1 5

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 70

Asp Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Asp Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Synthetic peptide

<400> 72

Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Val Glu Pro Ile Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Thr Ser Pro Gln Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 74

Val Val Ile Asp Tyr

1 5

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Ser Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

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

1 5 10 15

Gly

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

His Ile Arg Trp Ser Gly Ser Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Ala Gln

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 79

Ala Asp Ser Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 80

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Ala Val

1 5

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 81

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

1 5 10 15

Ala

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Gln Gln Gly Tyr Ser Val Pro Val Thr

1 5

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

Thr Leu Gly Ser Gly Asn Ser Ile Gly Ala His Thr Ile Ser

1 5 10

<210> 85

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 85

Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Asn His Gln Ala Ser Gly Val

1 5 10

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 86

Ala Ala Gly Asp Gly Ser Gly Thr Val

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 88

Gln Gln Gly Tyr Gly Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 89

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

1 5 10

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

Gly Ala Ser Ser Arg His Ser

1 5

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 91

Ala Leu Asn Lys Gly Thr Tyr Thr Asp Val

1 5 10

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 92

Lys Ala Ser Gln Ser Leu Thr His Thr Asp Gly Thr Thr Ala Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400>

93

Glu Val Ser Val Arg Ala Ser

1 5

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 94

Ala Gln Val Ala Tyr Tyr Pro Thr

1 5

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 95

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

1 5 10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> Synthetic peptide

<400> 96

Glu Val Asn Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 97

Ala Ser Tyr Arg Ser Ala Asn Asn Val Val

1 5 10

<210> 98

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 98

Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Thr Thr Asn Asn Tyr Pro Gly

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 99

Ser Thr Ser Ser Arg His Ser

1 5

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 100

Ala Leu Asp Ile Gly Ser Tyr Thr Ala Val

1 5 10

<210> 101

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 101

Gly Leu Thr Ser Gly Ser Val Thr Ser Ser Asn Tyr Pro Gly

1 5 10

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 102

Asn Thr Asn Ser Arg His Pro

1 5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 103

Ala Leu His Lys Gly Ser Tyr Thr Ala Val

1 5 10

<210> 104

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 104

Val Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Tyr Gly Asp Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 105

Asp Val Glu Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 106

Ala Ser Tyr Arg Ser Asp Ser Asn Phe Val

1 5 10

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 107

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 108

Gly Ala Ser Arg Leu Glu Pro

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 109

Leu Gln Asp Tyr Ser Trp Pro Tyr Ser

1 5

<210> 110

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 110

Lys Ala Ser Gln Ser Leu Ile His Ile Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 111

Gln Val Ser Asn His Glu Ser

1 5

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 112

Ala Gln Ala Thr Tyr Tyr Pro Ser

1 5

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 113

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

1 5 10 15

Asn

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 114

Tyr Ala Ser Thr Gln Glu Ser

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 115

Gln Gln Ala Tyr Ser Ala Pro Tyr Asn

1 5

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 116

Lys Ala Ser Gln Ser Leu Val His Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Val Tyr

1 5 10 15

<210> 117

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 117

Ala Gln Ala Thr Tyr Tyr Pro Ser

1 5

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 118

Thr Gly Ser Asn Arg Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

<223> Synthetic peptide

<400> 119

Ser Asp Asn Leu Arg Thr Ser

1 5

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 120

Ser Ser Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ala Val

1 5 10

<210> 121

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 121

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ile Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 122

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 122

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

1 5 10 15

Lys Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Gly

20 25 30

Tyr Ser Val Gln Trp Phe Gln His Leu Pro Gly Thr Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Ser Tyr Asp Asp Trp

85 90 95

Leu Lys Gly Arg Gly Phe Gly Gly Ser Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 123

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 123

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Thr Asn

20 25 30

Tyr Tyr Ser Trp Ile Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Met Gly Ala Ser Val Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asn Thr Ser Ile Ser Lys Asp Thr Ala Gln Asn Gln Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ser Ser Ala His Trp Gly Ser Ser Phe Ile Ser Ile Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 124

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Asp Ile Arg Ala Ser Gly Ile Ala Asp Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Arg Thr Asn

85 90 95

Asn Asn Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 125

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 126

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

1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 127

Gly Trp Phe Tyr Gly Ile His Tyr

1 5

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 128

Thr Asn Tyr Tyr Ser Trp Ile

1 5

<210> 129

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 129

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

1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 130

Ala Ser Ser Ala His Trp Gly Ser Ser Phe Ile Ser Ile Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 131

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 131

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Tyr Ser Val Gln

1 5 10

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 132

Gly Asn Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 133

Glu Ser Tyr Asp Asp Trp Leu Lys Gly Arg Gly

1 5 10

<210> 134

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400>

134

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

1 5 10

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 135

Asp Val Asp Ile Arg Ala Ser

1 5

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide

<400> 136

Ala Ser Tyr Arg Thr Asn Asn Asn Ala Val

1 5 10