(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0143604
(43) 공개일자 2023년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7014580
(22) 출원일자(국제) 2021년09월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/052446
(87) 국제공개번호 WO 2022/067262
국제공개일자 2022년03월31일
(30) 우선권주장
63/084,474 2020년09월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘
(72) 발명자
첸, 지롱
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
게레트, 록산
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

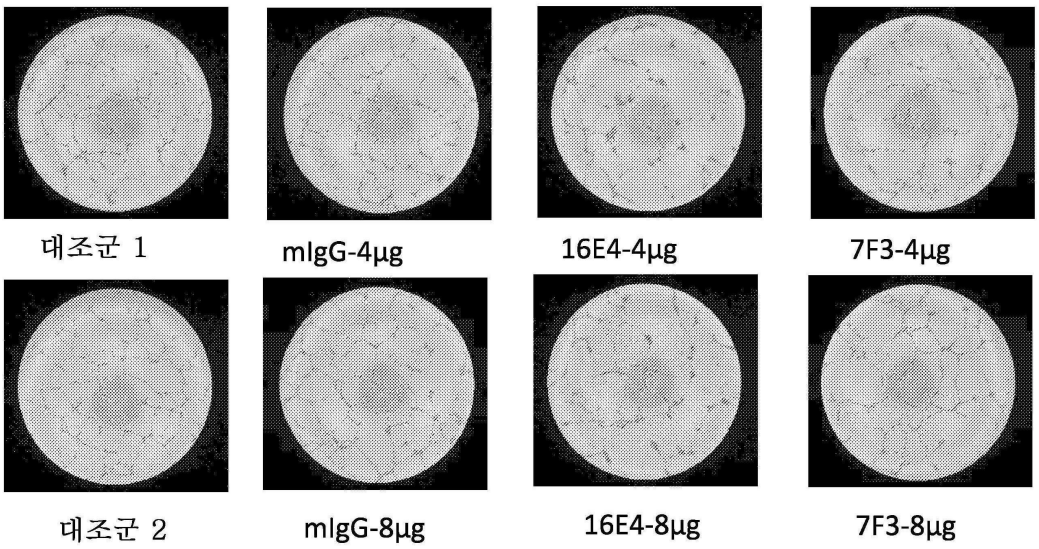
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD93 구축물 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 출원은 CD93에 결합하는 항-CD93 구축물 (예를 들어, 항-CD93 항체), 항-CD93의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 분자, 핵산 분자를 포함하는 벡터, 벡터를 함유하는 숙주 세포, 항-CD93 구축물을 제조하는 방법, 항-CD93 구축물을 함유하는 제약 조성물, 및 항-CD93 구축물 또는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/71 (2013.01)
C07K 2317/72 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
존스, 그레고리
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
코마바, 쉬게루
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
리, 지안
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
노튼, 엔젤라
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
우, 리후아
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내
시아, 지난
미국 02142 메사추세츠 케임브릿지 원 브로드웨이 14에프엘 다이내믹큐어 바이오테크놀로지 엘엘씨 내

(30) 우선권주장
PCT/US2021/035542 2021년06월02일 미국(US)
PCT/US2021/043784 2021년07월29일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물로서, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서:

a) V_{H-2}는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

b) V_{H-2}는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

c) V_{H-2}는 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

d) V_{H-2}는 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

e) V_{H-2}는 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

f) V_{H-2}는 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

g) V_{H-2}는 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

h) V_{H-2}는 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

i) V_{H-2}는 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

j) V_{H-2}는 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

k) V_{H-2}는 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

l) V_{H-2}는 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

m) V_{H-2}는 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

n) V_{H-2}는 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

o) V_{H-2}는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나; 또는

p) V_{H-2}는 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 것인

항-CD93 구축물.

청구항 2

제1항에 있어서,

a) V_H가 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

b) V_H가 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

c) V_H가 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

d) V_H가 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

e) V_H가 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

f) V_H가 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

g) V_H가 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

h) V_H가 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

i) V_H가 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5,

4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

j) V_H가 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

k) V_H가 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

l) V_H가 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

m) V_H가 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나, 또는

n) V_H가 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

o) V_H가 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나, 또는

p) V_H가 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L이 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 것인

항-CD93 구축물.

청구항 3

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 4

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 5

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 6

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 7

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 8

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서

열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 9

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 10

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 11

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 12

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 13

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 14

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-

CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 15

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 16

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 17

제2항에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 18

하기를 포함하는, CD93에 특이적으로 결합하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물:

a) 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

b) 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

c) 서열식별번호: 45에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 46에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

d) 서열식별번호: 61에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 62에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2,

및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

e) 서열식별번호: 77에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 78에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

f) 서열식별번호: 93에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

g) 서열식별번호: 109에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 110에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

h) 서열식별번호: 125에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 126에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

i) 서열식별번호: 141에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 142에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

j) 서열식별번호: 157 및 360-362 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 158, 및 363-365 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

k) 서열식별번호: 173에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 174에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

l) 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 190, 및 350-352 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

m) 서열식별번호: 205에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 206에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

n) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 222에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

o) 서열식별번호: 13에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 14에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

p) 서열식별번호: 307-312 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 313-318 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-

CDR3; 또는

q) 서열식별번호: 319-321 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 322-324 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, V_H가 서열식별번호: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 287, 307-312 및 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고/거나; V_L이 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 288, 313-318 및 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 20

제19항에 있어서,

a) V_H가 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

b) V_H가 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 30 및 313-318 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

c) V_H가 서열식별번호: 45의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 46의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

d) V_H가 서열식별번호: 61의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 62의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

e) V_H가 서열식별번호: 77의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 78의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

f) V_H가 서열식별번호: 93의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 94의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

g) V_H가 서열식별번호: 109의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 110의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

h) V_H가 서열식별번호: 125의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 126의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

i) V_H가 서열식별번호: 141의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하

는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 142의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

j) V_H가 서열식별번호: 157의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 158의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

k) V_H가 서열식별번호: 173의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 174의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

l) V_H가 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 190 및 350-352 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

m) V_H가 서열식별번호: 205의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 206의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

n) V_H가 서열식별번호: 221의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 222의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

o) V_H가 서열식별번호: 13의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 14의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

p) V_H가 서열식별번호: 307-312 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 313-318 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나, 또는

q) V_H가 서열식별번호: 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 것인

항-CD93 구축물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 모이어티가 전장 항체, 이중특이적 항체, 단일-쇄 Fv (scFv) 단편, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2, Fv 단편, 디술피드 안정화된 Fv 단편 (dsFv), $(dsFv)_2$, Fv-Fc 융합체, scFv-Fc 융합체, scFv-Fv 융합체, 디아바디, 트리바디, 및 테트라바디로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항-CD93 구축물.

청구항 22

제21항에 있어서, 항체 모이어티가 전장 항체인 항-CD93 구축물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 모이어티가 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 및 그의 조합 및 하이브리드로부터의 Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 Fc 단편을 갖는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 24

제23항에 있어서, Fc 단편이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 그의 조합 및 하이브리드로부터의 Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항-CD93 구축물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, Fc 단편이 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 감소된 이펙터 기능을 갖는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, Fc 단편이 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 증진된 이펙터 기능을 갖는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 모이어티가 IGFBP7에 대한 CD93의 결합을 차단하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 모이어티가 MMRN2에 대한 CD93의 결합을 차단하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 29

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, CD93이 인간 CD93인 항-CD93 구축물.

청구항 30

CD93에 결합하는 제1 모이어티 및 VEGF에 결합하는 제2 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물로서, 여기서 제1 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체 모이어티를 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고; V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 31

제30항에 있어서, V_H가 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고, V_L이 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 항-CD93 항체 모이어티가 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 항-CD93 전장 항체이고, 제2 모이어티가 항-CD93 전장 항체의 중쇄 둘 다의 C-말단에 융합된 것인 항-CD93 구축물.

청구항 33

제32항에 있어서, 제2 모이어티와 융합된 2개의 중쇄가 각각 서열식별번호: 342 또는 366에 제시된 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고, 2개의 경쇄가 각각 서열식별번호: 343 또는 367에 제시된 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 항-CD93 구축물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 항-CD93 구축물 또는 그의 부분을 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 36

제35항의 단리된 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 37

제35항의 단리된 핵산 또는 제36항의 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 38

치료제 또는 표지에 연결된 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 항-CD93 구축물을 포함하는 면역접합체.

청구항 39

a) 제37항의 단리된 숙주 세포를 항-CD93 구축물을 발현하는데 효과적인 조건 하에 배양하는 단계; 및

b) 발현된 항-CD93 구축물을 숙주 세포로부터 수득하는 단계

를 포함하는, 항-CD93 구축물을 생산하는 방법.

청구항 40

개체에게 유효량의 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 항-CD93 구축물 또는 제34항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 질환 또는 상태가 비정상적 혈관 구조와 연관된 것인 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 암이 CD93+ 내피 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 IGFBP7+ 혈관을 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 MMRN2+ 혈관을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 종양 저산소증을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 48

제42항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 국부 진행성 또는 전이성 암인 방법.

청구항 49

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 림프종, 결장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 자궁내막암,

식도암, 전립선암, 자궁경부암, 신암, 방광암, 위암, 비소세포 폐암, 흑색종, 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD93 구축물이 개체 내로 비경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제2 요법이 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 동결요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및 화학요법으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 제2 요법이 면역요법인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 면역요법이 면역조정제를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 면역조정제가 면역 체크포인트 억제제인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 항-PD-L1 항체 또는 항-PD-1 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 57

제40항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 28일에 출원된 미국 가출원 63/084,474, 2021년 6월 2일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2021/035542, 및 2021년 7월 29일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2021/043784에 대한 우선권을 주장하며, 이들의 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 항체) 및 그의 용도에 관한 것이다.

[0005] ASCII 텍스트 파일의 서열 목록의 제출

[0006] ASCII 텍스트 파일의 하기 제출 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태 (CRF) (파일명: 193852000246SEQLIST.TXT, 기록된 날짜: 2021년 9월 28일, 크기: 196,372 바이트).

배 경 기 술

[0007] CD93 (분화 클러스터 93)은 인간에서 CD93 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. CD93은 세포-세포 부착 과정뿐만 아니라 숙주 방어에서 소정의 역할을 하는 C-유형 렉틴 막횡단 수용체이다. CD93은 초기에 C1q에 대한 수용체인 것으로 생각되었지만, 현재는 그 대신, 세포간 부착 및 아폽토시스 세포의 클리어런스에 수반되는 것으로 생각된다. 이러한 단백질의 세포내 세포질 꼬리는 CD93 기능에 수반될 수 있는 2개의 고도로 보존된 도메인을 함유한다. 실제로, 고도로 하전된 막근접 도메인은 막횡단 단백질을 세포골격에 연결시키고 세포골격의 리모델

링에서 소정의 역할을 하는 것으로 공지된 단백질인 모에신과 상호작용하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 과정은 부착, 이동 및 식세포작용에 중요한 것으로 보인다.

[0008] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

[0009] 하기 요약은 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 즉, 하기 요약은 신규 분자 및 그의 용도의 강조, 이익 및 이점을 도입하기 위해 제공된다. 따라서, 하기 요약은 청구된 대상의 본질적인 특색을 확인하도록 의도되지도 않고, 청구된 대상의 범주를 결정하는데 사용되도록 의도되지도 않는다.

[0010] 한 측면에서, 본 출원은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물을 제공하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서:

[0011] a) V_{H-2}는 서열식별번호(SEQ ID NO): 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0012] b) V_{H-2}는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0013] c) V_{H-2}는 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0014] d) V_{H-2}는 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0015] e) V_{H-2}는 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0016] f) V_{H-2}는 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0017] g) V_{H-2}는 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0018] h) V_{H-2}는 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함

하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0019] i) V_{H-2}는 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0020] j) V_{H-2}는 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0021] k) V_{H-2}는 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0022] l) V_{H-2}는 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0023] m) V_{H-2}는 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0024] n) V_{H-2}는 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나; 또는

[0025] o) V_{H-2}는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0026] p) V_{H-2}는 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L은 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L은 i) 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L은 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0030] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0031] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0032] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0033] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0034] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0035] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-

CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0036] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0037] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0038] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0039] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을

포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0043] 본 출원은 또 다른 측면에서 하기를 포함하는, CD93에 특이적으로 결합하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물을 포함한다:

[0044] a) 서열식별번호: 13에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 14에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0045] b) 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0046] c) 서열식별번호: 45에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 46에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0047] d) 서열식별번호: 61에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 62에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0048] e) 서열식별번호: 77에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 78에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0049] f) 서열식별번호: 93에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0050] g) 서열식별번호: 109에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 110에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0051] h) 서열식별번호: 125에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 126에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0052] i) 서열식별번호: 141에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 142에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0053] j) 서열식별번호: 157 및 360-362 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 158, 및 363-365 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0054] k) 서열식별번호: 173에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 174에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0055] l) 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 190, 및 350-352 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0056] m) 서열식별번호: 205에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 206에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0057] n) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 222에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0058] o) 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 288, 및 322-324 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0059] p) 서열식별번호: 307-312 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 313-318 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3; 또는

[0060] q) 서열식별번호: 319-321 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 322-324 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3.

[0061] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 287, 307-312 및 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고/거나; V_L은 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 288, 313-318 및 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 13의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 14의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 45의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 46의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 61의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%,

95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 62의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 78의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 93의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 94의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 109의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 110의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 125의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 126의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 141의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 142의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 157의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 158의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 173의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 174의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 190 및 350-352 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 205의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 206의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 222의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적

어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0062] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 전장 항체, 이중특이적 항체, 단일-쇄 Fv (scFv) 단편, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2, Fv 단편, 디술피드 안정화된 Fv 단편 (dsFv), (dsFv)2, Fv-Fc 융합체, scFv-Fc 융합체, scFv-Fv 융합체, 디아바디, 트리바디, 및 테트라바디로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 전장 항체이다.

[0063] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 및 그의 조합 및 하이브리드로부터의 Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 Fc 단편을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 그의 조합 및 하이브리드로부터의 Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 감소된 이펙터 기능을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 증진된 이펙터 기능을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 연장된 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 감소된 혈청 반감기를 갖는다.

[0064] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 IGFBP7 (예컨대 인간 IGFBP7)에 대한 CD93의 결합을 차단한다.

[0065] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 MMRN2 (예컨대 인간 MMRN2)에 대한 CD93의 결합을 차단한다.

[0066] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 a) IGFBP7에 대한 CD93의 결합 및/또는 b) MMRN2에 대한 CD93의 결합을 차단한다.

[0067] 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, CD93은 인간 CD93이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 1개 이상의 세포 신호전달 펩티드 또는 단백질에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 1개 이상의 VEGF 결합 모이어티에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 1개 이상의 VEGF-A 결합 모이어티에 융합된다. 일부 실시양태에서, VEGF-A 결합 모이어티는 아플리베르셉트이다. 한 실시양태에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 366에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 융합 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체, 및 서열식별번호: 367에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0069] 본 출원은 또 다른 측면에서 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0070] 본 출원은 또 다른 측면에서 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0071] 본 출원은 또 다른 측면에서 상기 기재된 단리된 핵산 중 어느 것을 포함하는 벡터를 제공한다.

[0072] 본 출원은 또 다른 측면에서 상기 기재된 단리된 핵산 또는 벡터 중 어느 것을 포함하는 단리된 숙주 세포를 제공한다.

[0073] 본 출원은 또 다른 측면에서 치료제 또는 표지에 연결된 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것을 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0074] 본 출원은 또 다른 측면에서 a) 제25항의 단리된 숙주 세포를 항-CD93 구축물을 발현하는데 효과적인 조건 하에 배양하는 단계; 및 b) 발현된 항-CD93 구축물을 숙주 세포로부터 수득하는 단계를 포함하는, 항-CD93 구축물을 생산하는 방법을 제공한다.

[0075] 본 출원은 또 다른 측면에서 개체에게 유효량의 상기 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 것 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 비정상적 혈관 구조와 연관된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다. 일부 실시양태에서,

암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 CD93+ 내피 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 종양 저산소증을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 암은 국부 진행성 또는 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종, 결장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 식도암, 전립선암, 자궁경부암, 신암, 방광암, 위암, 비소세포 폐암, 흑색종, 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 개체에게 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 제2 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 동결요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및 화학요법으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역조정제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체 또는 항-PD-1 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 인간 또는 시노몰구스 CD93에 대한 16E4 및 MM01의 결합 친화도를 보여준다.

도 2는 CD93-발현 CHO 세포에 대한 다양한 항-CD93 항체의 결합을 보여준다.

도 3a-3d는 다양한 농도에서 mIgG 이소형과 비교하여 16E4 및 MM01에 의한 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용의 억제를 보여준다.

도 4a-4f는 대조군과 비교하여 다양한 항-CD93 항체에 의한 HUVEC 튜브 형성의 억제를 보여준다.

도 5a-5b는 옥텟 경쟁에 의한 다양한 항-CD93 항체의 에피토프 비닝의 결과를 보여준다.

도 6a-6b는 생물층 간섭측정 (BLI) 검정에 의해 측정된 인간 및 시노몰구스 CD93에 대한 다양한 항-CD93 항체의 교차-결합 활성을 보여준다.

도 7a-7b는 카바트 넘버링에 따른 V_H 및 V_L CDR의 정렬을 보여준다. 위에서 아래로, 도 7a의 서열은 서열식별번호: 393-406이고, 도 7b의 서열은 서열식별번호: 407-420이다.

도 8a-8b는 VBASE2 도구에 의해 결정된 V_H 및 V_L CDR의 정렬을 보여준다. 위에서 아래로, 도 8a의 서열은 서열식별번호: 393-406이고, 도 8b의 서열은 서열식별번호: 407-420이다.

도 9는 인간 CD93에 대한 10B1 및 7F3의 결합 친화도를 보여준다.

도 10은 인간 CD93-발현 CHO 세포에 대한 16E4, 10B1 및 7F3의 결합 및 CHO-K1 세포에 대한 결합의 결여를 보여준다.

도 11a-11b는 50 μg/mL에서 mIgG 이소형과 비교하여 16E4, 10B1, 및 7F3에 의한 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용의 억제를 보여준다.

도 12는 대조군 (IgG2a)과 비교하여 상이한 MMRN2 농도에서 7F3에 의한 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용의 억제를 보여준다.

도 13은 대조군 (IgG1)과 비교하여 7F3에 의한 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용의 억제를 보여준다.

도 14는 다양한 농도에서 mIgG1 이소형과 비교하여 7F3에 의한 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용의 억제를 보여준다.

도 15a-15b는 대조군과 비교하여 2가지 농도에서 16E4 및 7F3에 의한 HUVEC 튜브 형성의 억제를 보여준다.

도 16은 VEGF를 또한 인식하는 예시적인 다중특이적 항-CD93 구축물을 보여준다.

도 17은 예시적인 항-CD93 구축물로 처리된 마우스에서의 종양 부피를 보여준다.

도 18은 인간화 17B10 항-CD93 항체로 처리된 마우스에서의 종양 부피를 보여준다.

도 19는 유동 세포측정법에 의해 결정된 인간 혈청의 존재 하에서의 1차 HUVEC 세포에 대한 항-CD93 항체의 결합을 보여준다.

도 20은 유동 세포측정법에 의해 결정된 인간 혈청의 부재 하에서의 1차 HUVEC 세포에 대한 항-CD93 항체의 결

합을 보여준다.

도 21은 유동 세포측정 검정에 의해 결정된 인간 혈청의 존재 하에서의 hCD93 CHO 세포에 대한 항-CD93 항체의 결합을 보여준다.

도 22는 유동 세포측정 검정에 의해 결정된 U937 세포에 대한 항-CD93 항체의 결합을 보여준다.

도 23-24는 HUVEC 튜브 형성에서 예시적인 인간화 17B10 항체의 억제 효과를 보여준다.

도 25a-25b는 과다발현 인간 CD93 CHO 세포에 대한 예시적인 인간화 17B10 항체의 결합을 보여준다.

도 26a-26b는 KG1a 및 U937 세포에 대한 예시적인 인간화 17B10 항체의 결합을 보여준다.

도 27은 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정된 세포 표면 발현 마우스 CD93 CHO 세포에 대한 인간화 항-CD93 항체 17B10의 결합을 보여준다.

도 28은 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정된 세포 표면 발현 마우스 CD93 HEK 세포에 대한 예시적인 인간화 17B10 항체의 결합을 보여준다.

도 29는 예시적인 인간화 16E4 항체 및 인간화 7F3 항체의 SDS-PAGE 분석을 보여준다.

도 30은 인간 CD93 (hCD93)에 대한 예시적인 인간화 16E4 및 7F3 항체의 결합의 ELISA 분석을 보여준다.

도 31은 인간 CD93 (hCD93)에 대한 예시적인 h7F3 (인간화 7F3) 항체의 결합의 ELISA 분석을 보여준다.

도 32는 hCD93에 대한 예시적인 하이브리도마 또는 인간화 16E4 항체의 결합의 ELISA 분석을 보여준다.

도 33은 hCD93에 대한 예시적인 하이브리도마 또는 인간화 17B10 항체의 결합의 ELISA 분석을 보여준다.

도 34는 hCD93에 대한 예시적인 인간화 17B10의 결합의 ELISA 분석을 보여준다.

도 35는 CHO-hCD93 세포에 대한 16E4-hIgG1 및 7F3-hIgG1 항체의 결합의 FACS 분석을 보여준다.

도 36은 CHO-hCD93 세포에 대한 인간화 7F3의 결합의 FACS 분석을 보여준다.

도 37은 CHO-hCD93 세포에 대한 h16E4 (인간화 16E4)의 결합의 FACS 분석을 보여준다.

도 38은 HUVEC 세포에 대한 인간화 7F3의 결합의 FACS 분석을 보여준다.

도 39는 KG1a 세포에 대한 인간화 7F3의 결합의 FACS 분석을 보여준다.

도 40은 KG1a 세포에 대한 인간화 16E4의 결합의 FACS 분석을 보여준다.

도 41은 hCD93에 대한 예시적인 16E4 및 7F3 항체의 결합의 동역학적 특징화를 보여준다.

도 42는 hCD93에 대한 예시적인 인간화 16E4 항체의 결합의 동역학적 특징화를 보여준다.

도 43은 옥텟에 의한 인간 CD93, 및 유동 세포측정법에 의해 측정된 인간 CD93 발현 CHO 세포, HUVEC 세포, 또는 KG1a 세포에 대한 예시적인 16E4 및 7F3 항체의 결합 친화도의 요약을 보여준다.

도 44는 CHO-hCD93 세포에 대한 인간 MMRN2의 결합에 대한 인간화 7F3의 차단 효과의 FACS 분석을 보여준다.

도 45는 CHO-hCD93 세포에 대한 MMRN2의 결합에 대한 인간화 16E4 및 7F3 항체의 차단 효과의 FACS 분석을 보여준다.

도 46은 HUVEC 세포에 대한 인간 IGFBP7의 결합에 대한 예시적인 인간화 7F3 항체의 차단 효과의 FACS 분석을 보여준다.

도 47은 인간 CD93에 대한 인간 IGFBP7의 결합에 대한 예시적인 7F3 또는 16E4 항체의 차단 효과의 옥텟 분석을 보여준다.

도 48은 인간 CD93에 대한 인간 IGFBP7의 결합에 대한 예시적인 16E4 항체의 차단 효과의 옥텟 분석을 보여준다.

도 49-50은 HUVEC 튜브 형성에 대한 예시적인 인간화 7F3 및 16E4 항체의 효과를 보여준다.

도 51은 예시적인 항-CD93 항체의 특성의 요약을 보여준다.

도 52a는 B16F10 마우스 모델에서 7F3, 16E4, 및 17B10 키메라의 생체내 항종양 효능의 결과뿐만 아니라 처리된 마우스의 체중 변화를 보여준다. 도 52c는 B16F10 마우스 모델에서 7F3, 16E4, 17B10 및 7F3/VEGFRFc의 생체내 항종양 효능의 결과뿐만 아니라 처리된 마우스의 체중 변화를 보여준다.

도 53a는 h7F3/VEGFR 구축물의 개략적 설계를 보여준다.

도 53b는 CD93과 키메라 7F3-hIgG1 또는 예시적인 키메라 7F3/VEGFR 구축물 (즉, 7F3-아플리베르셉트) 사이의 FACS 결합 검정의 결과를 보여준다.

도 53c-53d는 FACS 차단 검정의 결과를 보여준다. 도 53c는 원래의 7F3-mIgG1, 인간화 7F3-hIgG1 및 예시적인 7F3/VEGFR 구축물 인간화 7F3-아플리베르셉트가 모두 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단한다는 것을 보여준다. 도 53d는 원래의 7F3-mIgG1, 인간화 7F3-hIgG1 및 예시적인 7F3/VEGFR 구축물 인간화 7F3-아플리베르셉트가 모두 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 차단한다는 것을 보여준다.

도 53e-f는 ELISA 결합 검정의 결과를 보여준다. 도 53e는 키메라 7F3-hIgG1 및 인간화 7F3-아플리베르셉트가 둘 다 인간 CD93에 결합하는 한편, 인간화 7F3-아플리베르셉트 및 아바스틴은 둘 다 VEGFA에 결합한다는 것을 보여준다. 도 53f는 키메라 7F3-hIgG1, 키메라 7F3-아플리베르셉트, 및 인간화 7F3-아플리베르셉트가 인간 CD93 및 시노CD93 둘 다에 결합한다는 것을 보여준다. 아바스틴, 키메라 7F3-아플리베르셉트 및 인간화 7F3-아플리베르셉트는 모두 인간 VEGFA에 결합하는 한편, 키메라 7F3-아플리베르셉트 및 인간화 7F3-아플리베르셉트만이 마우스 VEGFA에 결합한다.

도 53g는 VEGFA와 hFc-VEGF 트랩, h7F3-VEGF 트랩 또는 아바스틴 사이의 결합을 시험한 옥텟 결합 검정의 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 본 출원은 CD93에 특이적으로 결합하는 신규 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체), 항-CD93 구축물을 제조하는 방법, 구축물을 사용하는 방법 (예를 들어, 질환 또는 상태를 치료하는 방법)을 제공한다.

[0078] 항-CD93 항체 (예를 들어, CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단하는 항-CD93 항체)는 효과적으로 종양 또는 암을 치료하고/거나, 비정상적 종양 혈관 혈관신생을 차단하고/거나, 미성숙 및 누출성 종양 혈관을 정상화하고/거나, 종양에서 기능적 혈관망을 촉진하고/거나, 혈관 성숙을 촉진하고/거나, 유리한 종양 미세환경을 촉진하고/거나, 종양에서 면역 세포 침윤을 증가시키고/거나, 종양 관류를 증가시키고/거나, 종양에서 증식증을 감소시키고/거나, 종양을 제2 요법에 대해 감작화시키고/거나, 제2 작용제의 전달을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, WO2021062128A1을 참조하며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD93 구축물은 종양의 크기를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD93 구축물은 종양에서 면역 세포 침윤을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD93 구축물은 종양에서 혈관 성숙을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD93 구축물은 종양을 제2 요법에 대해 감작화시키거나 또는 제2 작용제의 전달을 용이하게 한다.

[0079] I. 정의

[0080] 용어 "항체"는 그의 가장 넓은 의미로 사용되고, 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 전장 항체 및 그의 항원-결합 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다. 용어 "항체 모이어티"는 전장 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 지칭한다.

[0081] 전장 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함한다. 경쇄 및 중쇄의 가변 영역은 항원 결합을 담당한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 "V_H" 및 "V_L"로 지칭될 수 있다. 둘 다의 쇄 내의 가변 영역은 일반적으로, 상보성 결정 영역 (CDR) (경쇄 (LC)-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한 LC CDR, 중쇄 (HC)-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3을 포함한 HC CDR)으로 불리는 3개의 고도로 가변성인 루프를 함유한다. 본원에 개시된 항체 및 항원-결합 단편에 대한 CDR 경계는 카바트(Kabat), 코티아(Chothia), 또는 알-라지카니(Al-Lazikani)의 규정에 의해 정의 또는 확인될 수 있다 (Al-Lazikani 1997; Chothia 1985; Chothia 1987; Chothia 1989; Kabat 1987; Kabat 1991). 중쇄 또는 경쇄의 3개의 CDR은 CDR보다 더 고도로 보존되고 초가변 루프를 지지하는 스캐폴드를 형성하는 프레임워크 영역 (FR)으로 공지된 플랭킹 스트레치 사이에 개재된다. 중쇄 및 경쇄의 불변 영역은 항

원 결합에 수반되지 않지만, 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. 항체는 그의 중쇄의 불변 영역의 아미노산 서열에 기초하여 부류로 배정된다. 항체의 5가지 주요 부류 또는 이소형은 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이며, 이들은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ 중쇄의 존재를 특징으로 한다. 주요 항체 부류 중 몇몇은 하위부류, 예컨대 IgG1 (γ1 중쇄), IgG2 (γ2 중쇄), IgG3 (γ3 중쇄), IgG4 (γ4 중쇄), IgA1 (α1 중쇄), 또는 IgA2 (α2 중쇄)로 나뉜다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "항원-결합 단편"은, 예를 들어 디아바디, Fab, Fab', F(ab')2, Fv 단편, 디술피드 안정화된 Fv 단편 (dsFv), (dsFv)2, 이중특이적 dsFv (dsFv-dsFv'), 디술피드 안정화된 디아바디 (ds 디아바디), 단일-쇄 Fv (scFv), scFv 이량체 (2가 디아바디), 1개 이상의 CDR을 포함하는 항체의 부분으로부터 형성된 다중특이적 항체, 낙타류 단일 도메인 항체, 나노바디, 도메인 항체, 2가 도메인 항체, 또는 항원에 결합하지만 완전한 항체 구조를 포함하지 않는 임의의 다른 항체 단편을 포함한 항체 단편을 지칭한다. 항원-결합 단편은 모 항체 또는 모 항체 단편 (예를 들어, 모 scFv)이 결합하는 동일한 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원-결합 단편은 1종 이상의 상이한 인간 항체로부터의 프레임워크 영역에 그라프팅된 특정한 인간 항체로부터의 1개 이상의 CDR을 포함할 수 있다.

[0083] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 단편은 단단하게 비-공유 회합된 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 이루어진다. 이들 2개의 도메인의 폴딩으로부터 6개의 초가변 루프 (중쇄 및 경쇄로부터 각각 3개의 루프)가 발생하고, 이는 항원 결합을 위한 아미노산 잔기를 제공하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 심지어 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단지 3개의 CDR을 포함하는 Fv의 절반)도, 종종 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화도이기는 하지만, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0084] "sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "단일-쇄 Fv"는 단일 폴리펩티드 쇄로 연결된 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, scFv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는, V_H 및 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 검토를 위해, 문헌 [Plueckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다의 가변 영역 내에서 발견되는 비-인접 항원 결합 부위를 의미하는 것으로 의도된다. 이들 특정한 영역은 문헌 [Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991); Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Al-Lazikani B. et al., J. Mol. Biol., 273: 927-948 (1997); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996); Abhinandan and Martin, Mol. Immunol., 45: 3832-3839 (2008); Lefranc M.P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27: 55-77 (2003); 및 Honegger and Plueckthun, J. Mol. Biol., 309:657-670 (2001)]에 기재되어 있으며, 여기서 정의는 서로 비교하였을 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위세트를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 그라프팅된 항체 또는 그의 변이체의 CDR을 지칭하기 위한 어느 하나의 정의의 적용은 본원에 정의되고 사용된 용어의 범주 내에 있는 것으로 의도된다. 각각의 상기 인용된 참고문헌에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 포괄하는 아미노산 잔기가 비교로서 하기 표 1에 제시된다. CDR 예측 알고리즘 및 인터페이스는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Abhinandan and Martin, Mol. Immunol., 45: 3832-3839 (2008); Ehrenmann F. et al., Nucleic Acids Res., 38: D301-D307 (2010); 및 Adolf-Bryfogle J. et al., Nucleic Acids Res., 43: D432-D438 (2015)]을 포함한다. 이 단락에서 인용된 참고문헌의 내용은 본 출원에서의 사용 및 본원의 1개 이상의 청구범위에서의 가능한 포함을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 CDR 서열은 IMGT 정의에 기초한다. 예를 들어, CDR 서열은 VBASE2 도구에 의해 결정될 수 있다 (http://www.vbase2.org/vbase2.php, 또한 문헌 [Retter I, Althaus HH, Muench R, Mueller W: VBASE2, an integrative V gene database. Nucleic Acids Res. 2005 Jan 1; 33 (Database issue): D671-4] 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0086] 표 1: CDR 정의

	카바트[1]	코티아[2]	맥칼룸[3]	IMGT[4]	AHo[5]
V_H CDR1	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
V_H CDR2	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
V_H CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
V_L CDR1	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
V_L CDR2	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
V_L CDR3	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

[0087]

[0088] [1]잔기 넘버링은 상기 문헌 [Kabat et al.]의 명명법을 따른다

[0089] [2]잔기 넘버링은 상기 문헌 [Chothia et al.]의 명명법을 따른다

[0090] [3]잔기 넘버링은 상기 문헌 [MacCallum et al.]의 명명법을 따른다

[0091] [4]잔기 넘버링은 상기 문헌 [Lefranc et al.]의 명명법을 따른다

[0092] [5]잔기 넘버링은 상기 문헌 [Honegger and Plueckthun]의 명명법을 따른다

[0093] 표현 "카바트에서와 같은 가변-도메인 잔기-넘버링" 또는 "카바트에서와 같은 아미노산-위치 넘버링" 및 그의 변형은 상기 문헌 [Kabat et al.]에서 항체 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용된 넘버링 시스템을 지칭한다. 이러한 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 초가변 영역 (HVR)의 단축 또는 그 내로의 삽입에 상응하는 보다 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 다음에 단일 아미노산 삽입 (카바트에 따라 잔기 52a), 및 중쇄 FR 잔기 82 다음에 삽입된 잔기 (예를 들어, 카바트에 따라 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 카바트 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카바트 넘버링된 서열과 정렬함으로써 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다.

[0094] 본원에 달리 나타내지 않는 한, 이뮤노글로불린 중쇄 내의 잔기의 넘버링은 상기 문헌 [Kabat et al.]에서와 같은 EU 인덱스의 넘버링이다. "카바트에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.

[0095] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 바와 같은 CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0096] 비-인간 (예를 들어, 설치류) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 항체로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우에, 인간화 항체는 수용자의 초가변 영역 (HVR)으로부터의 잔기가 목적하는 항체 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비-인간 종 (공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기에 의해 대체된 인간 이뮤노글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 또한, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 추가로 정밀화하기 위해 이루어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분, 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 추가의 세부사항에 대해서는, 문헌 [Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)]을 참조한다.

[0097] "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 보유하고/거나 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 기술 중 어느 것을 사용하여 제조된 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 구체적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 비롯한 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 문헌 [Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)]. 또한, 문헌 [Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)]에 기재된 방법이 인간 모노클로날 항체의 제조에 이용가능하다. 또한, 문헌 [van Dijk

and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5: 368-74 (2001)]을 참조한다. 인간 항체는 항원 챌린지에 반응하여 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만 내인성 유전자좌는 무력화된 트랜스제닉 동물, 예를 들어 면역화된 제노마우스에 항원을 투여하는 것에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 제노마우스(XENOMOUSE)™ 기술에 관한 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 참조). 또한, 예를 들어 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 문헌 [Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)]을 참조한다.

[0098] 본원에서 확인된 폴리펩티드 및 항체 서열에 대한 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성" 또는 "상동성"은 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하여 서열을 정렬한 후에 비교되는 폴리펩티드 내의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적의 정렬은 관련 기술분야의 기술 내에 있는 다양한 방식으로, 예를 들어 공중 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, 메갈라인 (DNASTAR), 또는 MUSCLE 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 MUSCLE를 사용하여 생성된다 (Edgar, R.C., Nucleic Acids Research 32(5):1792-1797, 2004; Edgar, R.C., BMC Bioinformatics 5(1):113, 2004).

[0099] "상동"은 2개의 폴리펩티드 사이 또는 2개의 핵산 분자 사이의 서열 유사성 또는 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 비교된 서열 둘 다에서의 위치가 동일한 염기 또는 아미노산 단량체 서브유닛에 의해 점유된 경우에, 예를 들어 2개의 단백질 분자 각각에서의 위치가 리신에 의해 점유된 경우에, 또는 2개의 DNA 분자 각각에서의 위치가 아데닌에 의해 점유된 경우에, 분자는 그 위치에서 상동이다. 2개의 서열 사이의 상동성의 퍼센트는 2개의 서열에 의해 공유되는 매칭 또는 상동 위치의 수를 비교된 위치의 수로 나눈 것 x 100의 함수이다. 예를 들어, 2개의 서열에서 위치 10개 중 6개가 매칭되거나 상동이면, 2개의 서열은 60% 상동이다. 예로서, 단백질 서열 SGTSTD (서열식별번호: 421) 및 TGTSDA (서열식별번호: 422)는 50% 상동성을 공유한다. 일반적으로, 비교는 2개의 서열이 최대 상동성을 제공하도록 정렬된 경우에 이루어진다.

[0100] 용어 "불변 도메인"은 항원-결합 부위를 함유하는 이뮤노글로불린의 다른 부분인 가변 도메인에 비해 보다 보존된 아미노산 서열을 갖는 이뮤노글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 불변 도메인은 중쇄의 C_H1, C_H2 및 C_H3 도메인 (집합적으로, C_H) 및 경쇄의 CHL (또는 C_L) 도메인을 함유한다.

[0101] 임의의 포유동물 종으로부터의 항체 (이뮤노글로불린)의 "경쇄"는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파 ("κ") 및 람다 ("λ")로 불리는 2종의 명확하게 구분되는 유형 중 1종으로 배정될 수 있다.

[0102] "CH1 도메인" (또한 "H1" 도메인의 "C1"로도 지칭됨)은 통상적으로 약 아미노산 118에서 약 아미노산 215까지에 이른다 (EU 넘버링 시스템).

[0103] "힌지 영역"은 일반적으로 인간 IgG1의 Glu216에서 Pro230에 상응하는 IgG 내의 영역으로 정의된다 (Burton, Molec. Immunol.22:161-206 (1985)). 다른 IgG 이소형의 힌지 영역은 중쇄간 S-S 결합을 형성하는 제1 및 마지막 시스테인 잔기를 동일한 위치에 배치하는 것에 의해 IgG1 서열과 정렬될 수 있다.

[0104] 인간 IgG Fc 영역의 "CH2 도메인" (또한 "C2" 도메인으로도 지칭됨)은 통상적으로 약 아미노산 231에서 약 아미노산 340까지에 이른다. CH2 도메인은 또 다른 도메인과 밀접하게 쌍형성하지 않는다는 점에서 독특하다. 오히려, 2개의 N-연결된 분지형 탄수화물 쇄가 무손상 천연 IgG 분자의 2개의 CH2 도메인 사이에 개재된다. 탄수화물은 도메인-도메인 쌍형성에 대한 대체물을 제공하고 CH2 도메인의 안정화를 도울 수 있는 것으로 추측되었다. 문헌 [Burton, Molec Immunol. 22:161-206 (1985)].

[0105] "CH3 도메인" (또한 "C2" 도메인으로도 지칭됨)은 Fc 영역에서 CH2 도메인에 대해 C-말단인 잔기의 스트레치 (즉, 항체 서열의 약 아미노산 잔기 341에서 C-말단 단부, 전형적으로 IgG의 아미노산 잔기 446 또는 447까지)를 포함한다.

[0106] 본원에서 용어 "Fc 영역" 또는 "결정화가능 단편 영역"은 천연-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 위치 Cys226에서의 아미노산 잔기로부터 또는 Pro230으로부터 그의 카르복실-말단까지의 스트레치로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신 (EU 넘버링 시스템에 따라 잔기 447)은, 예를 들어 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 코딩하는 핵산을 재조합적으로 조작하는 것에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거

되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기를 갖는 항체와 갖지 않는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 항체에 사용하기에 적합한 천연-서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2 (IgG2A, IgG2B), IgG3 및 IgG4를 포함한다.

[0107] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체에 결합하는 것 (감마 수용체)이고, FcγRI, FcγRII, FcRN, 및 FcγRIII 하위부류의 수용체 (이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태 포함)를 포함하고, FcγRII 수용체는 FcγRIIA ("활성화 수용체") 및 FcγRIIB ("억제 수용체")를 포함하며, 이들은 주로 그의 세포질 도메인에서 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 FcγRIIA는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 FcγRIIB는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 (ITIM)를 함유한다. (문헌 [M. Daeeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)] 참조). FcRN은 항체의 증가된 혈청 반감기를 허용하는 혈액으로의 항체의 재순환에 중요하다. FcR은 문헌 [Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4: 25-34 (1994); 및 de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41 (1995)]에서 검토된다. 향후 확인될 것을 포함한 다른 FcR이 본원의 용어 "FcR"에 포괄된다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 항체 또는 항체 모이어티가 결합하는 항원 상의 특정 원자단 또는 아미노산을 지칭한다. 2개의 항체 또는 항체 모이어티는 이들이 항원에 대해 경쟁적 결합을 나타내는 경우에 항원 내의 동일한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같이, 제1 항체 또는 그의 단편은, 제1 항체 또는 그의 단편이 제2 항체 또는 그의 단편의 표적 항원 결합을 등몰 농도의 제1 항체 또는 그의 단편의 존재 하에 적어도 약 50% (예컨대 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 중 어느 하나) 억제하거나, 또는 그 반대의 경우에, 표적 항원에의 결합에 대해 제2 항체 또는 그의 단편과 "경쟁한다". 교차-경쟁에 기초하여 항체를 "비닝"하는 고처리량 공정은 PCT 공개 번호 WO 03/48731에 기재되어 있다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "특이적으로 결합한다", "특이적으로 인식하는" 및 "에 특이적이다"는 생물학적 분자를 포함하는 분자의 불균질 집단의 존재 하에 표적의 존재를 결정하는, 측정가능하고 재현가능한 상호작용, 예컨대 표적과 항체 또는 항체 모이어티 사이의 결합을 지칭한다. 예를 들어, 표적 (에피토프일 수 있음)을 특이적으로 인식하는 항체 또는 항체 모이어티는 다른 표적에 대한 그의 결합보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더 용이하게, 및/또는 더 큰 지속기간으로 이러한 표적에 결합하는 항체 또는 항체 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 비관련 표적에 대한 항체의 결합의 정도는, 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정 시에 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 10^{-5}$ M, $\leq 10^{-6}$ M, $\leq 10^{-7}$ M, $\leq 10^{-8}$ M, $\leq 10^{-9}$ M, $\leq 10^{-10}$ M, $\leq 10^{-11}$ M, 또는 $\leq 10^{-12}$ M의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 상이한 종으로부터의 단백질 사이에 보존된 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 특이적 결합은 배타적 결합을 포함할 수 있지만, 이를 필요로 하지 않는다. 항체 또는 항원-결합 도메인의 결합 특이성은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 이러한 방법은 웨스턴 블롯, ELISA-, BLI, RIA-, ECL-, IRMA-, EIA-, 비아코어(BIACORE)™-시험 및 펩티드 스캔을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0111] 본원에 사용된 분자 A (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-CD93 구축물)는 분자 B (예를 들어, CD93) 및 분자 C (예를 들어, IGFBP7 또는 MMRN2)의 결합을 "차단"하고, 이는 직접 차단 및 간접 차단 둘 다를 지칭한다. 예를 들어, IGFBP7 또는 MMRN2 결합을 담당하는 CD93 상의 결합 부위의 적어도 한 부분을 점유함으로써 CD93 및 IGFBP7 또는 MMRN2의 결합을 직접 차단하는 대신에, 본원에 기재된 바와 같은 항-CD93 구축물은 CD93 및 IGFBP7/MMRN2가 결합할 수 없도록 CD93의 구조를 변경시킴으로써 CD93 및 IGFBP7 또는 MMRN2의 결합을 차단할 수 있다.

[0112] "단리된" 또는 "정제된" 항체 (또는 구축물)는 그의 생산 환경의 성분 (예를 들어, 천연 또는 재조합)으로부터 확인, 분리 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩티드는 그의 생산 환경으로부터의 모든 다른 성분과의 회합이 존재하지 않는다.

[0113] 본원에 기재된 구축물, 항체, 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 "단리된" 핵산 분자는 그것이 생산된 환경에서 그와 통상적으로 회합되는 적어도 1종의 오염 핵산 분자로부터 확인 및 분리된 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은 생산 환경과 연관된 모든 성분과의 회합이 존재하지 않는다. 본원에 기재된 폴리펩티드

및 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 세팅 이외의 형태이다. 따라서, 단리된 핵산 분자는 세포에 자연적으로 존재하는 본원에 기재된 폴리펩티드 및 항체를 코딩하는 핵산과 구별된다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 통상적으로 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 또는 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

[0114] 용어 "제어 서열"은 특정한 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 지칭한다. 원핵생물에 적합한 제어 서열은 예를 들어 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열, 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 및 인핸서를 이용하는 것으로 공지되어 있다.

[0115] 핵산은 또 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들어, 프리서열 또는 분비 리더에 대한 DNA는 폴리펩티드의 분비에 참여하는 프리단백질로서 발현되는 경우에 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결되거나; 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결되거나; 또는 리보솜 결합 부위는 번역을 용이하게 하도록 위치하는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결되는 DNA 서열이 인접하고, 분비 리더의 경우에는 인접하고 리딩 프레임 내에 있다는 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 인접해야 하는 것은 아니다. 연결은 편리한 제한 부위에서의 라이게이션에 의해 달성된다. 이러한 부위가 존재하지 않는 경우에, 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커가 통상적인 실시에 따라 사용된다.

[0116] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 그에 연결된 또 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 벡터뿐만 아니라 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 혼입된 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 그것이 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로 지칭된다.

[0117] 본원에 사용된 용어 "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달 또는 도입된 과정을 지칭한다. "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 형질감염, 형질전환 또는 형질도입된 것이다. 세포는 1차 대상체 세포 및 그의 자손을 포함한다.

[0118] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환가능하게 사용되고, 외인성 핵산이 도입된 세포 (이러한 세포의 자손 포함)를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 이는 1차 형질전환된 세포 및 계대 횟수와 관계없이 그로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 모 세포와 핵산 함량이 완전히 동일하지 않을 수 있고, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에 대해 스크리닝 또는 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.

[0119] 용어 "면역접합체"는 항체, 예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티에 대한 치료제 또는 검출가능한 표지의 공유 연결에 대한 언급을 포함한다. 연결은 직접적일 수 있거나 또는 링커 (예컨대 펩티드 링커)를 통한 간접적일 수 있다.

[0120] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 출원의 목적상, 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 질환으로부터 발생하는 1종 이상의 증상을 완화시키는 것, 질환의 정도를 감소시키는 것, 질환을 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는 것), 질환의 확산 (예를 들어, 전이)을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 재발을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 진행을 지연 또는 둔화시키는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 (부분 또는 전체) 완화를 제공하는 것, 질환을 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가 또는 개선시키는 것, 체중 증가를 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것. 암의 병리학적 결과 (예컨대, 예를 들어, 종양 부피)의 감소가 또한 "치료"에 포괄된다. 본 출원의 방법은 이들 치료 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0121] 암과 관련하여, 용어 "치료하는"은 암 세포의 성장의 억제, 암 세포의 복제의 억제, 전체 종양 부담의 경감 및 질환과 연관된 1종 이상의 증상의 호전 중 어느 것 또는 모두를 포함한다.

[0122] 용어 "억제" 또는 "억제하다"는 임의의 표현형 특징의 감소 또는 중지, 또는 그러한 특징의 발생, 정도, 또는 가능성의 감소 또는 중지를 지칭한다. "감소시키다" 또는 "억제하다"는 참조와 비교하여 활성, 기능, 및/또는 양을 저감, 감소 또는 정지시키는 것이다. 특정 실시양태에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"는 20% 이상의 전체 저감을 유발하는 능력을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"는 50% 이상의 전체 저감을 유발하는 능력을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"는 75%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 초과의 전체 저감을 유발하는 능력을 의미한다.

[0123] 본원에 사용된 "참조물"은 비교 목적을 위해 사용되는 임의의 샘플, 표준물, 또는 수준을 지칭한다. 참조물은 건강한 및/또는 비-이환 샘플로부터 수득될 수 있다. 일부 예에서, 참조물은 비치료 샘플로부터 수득될 수 있다. 일부 예에서, 참조물은 개체의 비-이환 또는 비-치료 샘플로부터 수득된다. 일부 예에서, 참조물은 개체 또는 환자가 아닌 하나 이상의 건강한 개체로부터 수득된다.

[0124] 본원에 사용된 "질환의 발생을 지연시키는"은 질환 (예컨대 암)의 발생을 연기, 저해, 둔화, 지체, 안정화, 억제 및/또는 늦추는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료될 질환 및/또는 개체의 병력에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 사실상 개체에서 질환이 발생하지 않는다는 점에서 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들어, 후기 암, 예컨대 전이의 발생이 지연될 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 "예방하는"은 질환에 대한 소인이 있을 수 있지만 아직 질환으로 진단되지 않은 개체에서 질환의 발생 또는 재발과 관련하여 예방을 제공하는 것을 포함한다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 기능 또는 활성을 "억제하는" 것은 관심 조건 또는 파라미터를 제외한 다른 것은 동일한 조건과 비교하였을 때, 또는 대안적으로 또 다른 조건과 비교하여, 기능 또는 활성을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 항체는 항체의 부재 하의 종양의 성장 속도와 비교하여 종양의 성장 속도를 감소시킨다.

[0127] 용어 "대상체", "개체", 및 "환자"는 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물을 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0128] 작용제의 "유효량"은 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 목적하는 치료 또는 예방 결과를 달성하는데 효과적인 양을 지칭한다. 구체적 용량은 선택된 특정한 작용제, 이어질 투여 요법, 다른 화합물과 조합되어 투여되는지 여부, 투여 시기, 영상화될 조직, 및 수행될 물리적 전달 시스템 중 1종 이상에 따라 달라질 수 있다.

[0129] 본 출원의 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 "치료 유효량"은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 도출하는 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 임의의 독성 또는 유해 효과를 치료상 유익한 효과가 능가하는 양이다. 치료 유효량은 1회 이상의 투여로 전달될 수 있다.

[0130] "예방 유효량"은 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 목적하는 예방 결과를 달성하는데 효과적인 양을 지칭한다. 반드시는 아니지만 전형적으로, 예방 용량은 질환 전에 또는 질환의 보다 초기 단계에 대상체에서 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량 미만일 것이다.

[0131] 용어 "제약 제제" 및 "제약 조성물"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태로 존재하고, 제제가 투여될 개체에게 허용되지 않는 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 이러한 제제는 멸균성일 수 있다.

[0132] "제약상 허용되는 담체"는 개체에게 투여하기 위한 "제약 조성물"을 함께 구성하는, 치료제와 함께 사용하기 위한 관련 기술분야에서 통상적인 비-독성 고체, 반고체, 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제제 보조제, 또는 담체를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 제제의 다른 성분과 상용성이다. 제약상 허용되는 담체는 사용되는 제제에 적절하다.

[0133] "멸균" 제제는 무균성이거나 또는 살아있는 미생물 및 그의 포자가 본질적으로 없다.

[0134] 1종 이상의 추가의 치료제"와 조합하여" 투여하는 것은 동시 (공동) 투여 및 임의의 순서로의 연속 또는 순차적 투여를 포함한다.

[0135] 용어 "공동으로"는 투여의 적어도 일부가 시간상 중첩되거나 또는 하나의 치료제의 투여가 다른 치료제의 투여에 비해 단기간 내에 속하는 2종 이상의 치료제의 투여를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 예를 들어, 2종 이상의 치료제는 약 60분 이하, 예컨대 약 30, 15, 10, 5, 또는 1분 중 어느 것 이하의 시간 간격으로 투여된다.

[0136] 용어 "순차적으로"는 1종 이상의 작용제(들)의 투여가 1종 이상의 다른 작용제(들)의 투여를 중단한 후에 계속되는 2종 이상의 치료제의 투여를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 예를 들어, 2종 이상의 치료제의 투여는 약 15분 초과, 예컨대 약 20, 30, 40, 50, 또는 60분, 1일, 2일, 3일, 1주, 2주, 또는 1개월, 또는 그 초과 중

어느 것의 시간 간격으로 투여된다.

[0137] 본원에 사용된 "와 함께"는 하나의 치료 양식에 더하여 또 다른 치료 양식의 투여를 지칭한다. 따라서, "와 함께"는 하나의 치료 양식을, 개체에게 다른 치료 양식을 투여하기 전에, 그 동안 또는 그 후에 투여하는 것을 지칭한다.

[0138] 용어 "패키지 삽입물"은 이러한 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 조합 요법, 금기사항 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는, 치료 제품의 상업용 패키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 지칭하는데 사용된다.

[0139] "제조 물품"은 적어도 1종의 시약, 예를 들어 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 위한 의약, 또는 본원에 기재된 바이오마커를 특이적으로 검출하기 위한 프로브를 포함하는 임의의 제조품 (예를 들어, 패키지 또는 용기) 또는 키트이다. 특정 실시양태에서, 제조품 또는 키트는 본원에 기재된 방법을 수행하기 위한 유닛으로서 홍보, 유통, 또는 판매된다.

[0140] 본원에 기재된 본 출원의 실시양태는 실시양태로 "이루어진 것" 및/또는 "본질적으로 이루어진 것"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0141] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그러한 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 변동을 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0142] 본원에 사용된 값 또는 파라미터에 대해 언급된 "않는"은 일반적으로 값 또는 파라미터 "이외의 다른"을 의미하고 기재한다. 예를 들어, 방법이 유형 X의 암을 치료하는데 사용되지 않는다는 것은 방법이 X이외의 다른 유형의 암을 치료하는데 사용된다는 것을 의미한다.

[0143] 본원에 사용된 용어 "약 X-Y"는 "약 X 내지 약 Y"와 동일한 의미를 갖는다.

[0144] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0145] II. 항-CD93 구축물

[0146] 본 출원은 본원에 기재된 바와 같은 CD93에 특이적으로 결합하는 항-CD93 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물을 제공한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0148] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0149] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0150] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 13에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 14에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0151] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 13의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 14의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0152] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 28의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0154] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을

각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0156] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0158] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0159] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 45에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 46에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0161] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 45의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 46의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변

영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0163] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 61에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 62에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 61의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 62의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0167] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0168] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번

호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 71의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 77에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 78에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0171] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 78의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0173] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양

태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 93에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0176] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 93의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 94의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0177] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0179] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 109에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및

CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 110에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0181] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 109의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 110의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0183] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 121의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 122의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 123의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 124의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0184] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0185] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 125에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 126에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0186] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 125의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 126의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0187] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0188] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 141에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 142에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0191] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 141의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 142의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0193] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의

아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 151의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357, 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 157 및 360-362 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 158, 및 363-365 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0196] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 157 및 360-362 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 158, 및 363-365 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0197] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 157의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 158의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0198] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 360의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 363의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0199] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 360의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 364의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0200] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 360의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 365의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0201] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 361의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 363의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 361의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 364의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0203] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 361의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 365의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 362의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 363의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0205] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 362의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 364의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 362의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 365의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 167의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 170의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 171의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0209] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 173에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 174에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0211] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 173의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 174의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0213] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 180

의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 186의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 188의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0214] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 190, 및 350-352 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0216] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 190 및 350-352 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0217] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 189의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 190의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0218] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 347의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 350의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0219] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 347의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 351의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0220] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 347 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 352 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을

포함하는 변이체를 포함한다.

[0221] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 348의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 350의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0222] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 348의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 351의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0223] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 348의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 352의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0224] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 349의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 350의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0225] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 349의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 351의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0226] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 349의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 352의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0227] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0228] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의

아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 200의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 201의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0230] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 205에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 206에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0231] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 205의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 206의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0232] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0233] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 218의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 219의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 220의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0234] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0235] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 222에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0236] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 222의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 295의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 296의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 297의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 298의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 299의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 300의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0239] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0240] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번

호: 288, 및 322-324 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0241] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0242] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 287, 및 319-321 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 288, 및 322-324 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0243] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0244] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 319의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 322의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0245] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 319의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 323의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0246] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 319의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 324의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0247] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 320의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 322의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0248] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 320의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 323의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0249] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 320의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%,

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 324의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0250] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 321의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 322의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0251] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 321의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 323의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0252] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 321의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 324의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0253] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0254] 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0255] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0256] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 301의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을

포함한다.

[0257] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 302의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0258] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 303의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0259] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0260] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0261] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 301의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0262] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 302의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0263] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 303의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0264] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0265] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 서열식별번호: 29, 및 307-312 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영

역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0266] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307-312 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313-318 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0267] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0268] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 314의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0269] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 315의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0270] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 316의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0271] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 317의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0272] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 307의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 318의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0273] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 308의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0274] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 308의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 314의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0275] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 308의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 315의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0276] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 308의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 316의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0277] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 308의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 317의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0278] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 308의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 318의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0279] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 309의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0280] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 309의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 314의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0281] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 309의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 315의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0282] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 309의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이

체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 316의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0283] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 309의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 317의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0284] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 309의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 318의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0285] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 310의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0286] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 310의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 314의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0287] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 310의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 315의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0288] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 310의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 316의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0289] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 310의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 317의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0290] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 310의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 318의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0291] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 311의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0292] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 311의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 314의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0293] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 311의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 315의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0294] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 311의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 316의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0295] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 311의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 317의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0296] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 311의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 318의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0297] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 312의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 313의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0298] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 312의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 314의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0299] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 312의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이

체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 315의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0300] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 312의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 316의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0301] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 312의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 317의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0302] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 312의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 318의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0303] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 아미노산 서열 RIFPGDGDX$_1$X$_2$YX$_3$GKFKG (서열식별번호: 233)를 포함하며, 여기서 X$_1$X$_2$는 AN 또는 TD이고/거나, X$_3$은 N 또는 D인 HC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 TGAAYX$_1$FDPFPY (서열식별번호: 234)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 D 또는 E인 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 아미노산 서열 SSX$_1$KSLLHSX$_2$GX$_3$TYLY (서열식별번호: 235)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 S 또는 T이고/거나, X$_2$는 N 또는 S이고/거나, X$_3$은 V 또는 I인 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0304] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 아미노산 서열 X$_1$YWX$_2$N (서열식별번호: 236)을 포함하며, 여기서 X$_1$은 S 또는 T이고/거나, X$_2$는 L 또는 M인 HC-CDR1, ii) 아미노산 서열 RIX$_1$PGDGDX$_2$X$_3$YX$_4$GKFKG (서열식별번호: 237)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 Y 또는 F이고/거나, X$_2$X$_3$은 TD 또는 AN이고/거나, X$_4$는 N 또는 D인 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35, 163, 및 179로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고; V_L은 i) 아미노산 서열 X$_1$X$_2$X$_3$KSLLHSX$_4$GX$_5$TYLY (서열식별번호: 238)를 포함하며, 여기서 X$_1$X$_2$X$_3$은 SSS, SST, 또는 RFS이고/거나, X$_4$는 N 또는 S이고/거나, X$_5$=V 또는 I인 LC-CDR1, ii) 아미노산 서열 X$_1$MSNLAS (서열식별번호: 239)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 R 또는 Q인 LC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 AQX$_1$LEX$_2$PX$_3$T (서열식별번호: 240)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 M 또는 N이고/거나, X$_2$는 R 또는 L이고/거나, X$_3$은 F 또는 W인 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 38, 166, 및 182로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0305] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 아미노산 서열 X$_1$YVX$_2$H (서열식별번호: 241)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 A 또는 S이고/거나, X$_2$는 M 또는 I인 HC-CDR1, ii) 아미노산 서열 YIX$_1$PYX$_2$DX$_3$TX$_4$YNEKFKG (서열식별번호: 242)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 F 또는 N이고/거나, X$_2$는 N 또는 S이고/거나, X$_3$은 G 또는 Y이고/거나, X$_4$는 E 또는 Q인 HC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 RX$_1$DGNPYX$_2$MDY (서열식별번호: 243)를 포함하며, 여기서 X$_1$은 T 또는 A이고/거나, X$_2$는 T 또는 A인 HC-CDR3을 포함하고; V_L은 i) 아미노산 서열 KASQDVSTAVX$_1$ (서열식별번호: 244)을 포함하며, 여기서 X$_1$은 A 또는 V인 LC-

CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 115 또는 221에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0306] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; 여기서 V_L은 i) $KASQX_1VX_2TX_3VX_4$ (서열식별번호: 245)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 N 또는 D이고/거나, X_2는 G 또는 S이고/거나, X_3은 N 또는 A이고/거나, X_4는 A 또는 V인 LC-CDR1, ii) $SASYRX_1X_2$ (서열식별번호: 246)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 a) X_1은 F 또는 Y이고, X_2는 I 또는 T이거나, 또는 b) X_1X_2는 FI 또는 YT인 LC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 $QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$ (서열식별번호: 247)를 포함하며, 여기서 $X_1X_2X_3X_4$는 YNRN 또는 HYST이고/거나, X_5는 I 또는 F인 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 6, 118, 또는 214에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0307] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; 여기서 V_L은 i) $KASQX_1VX_2TX_3VX_4$ (서열식별번호: 245)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 N 또는 D이고/거나, X_2는 G 또는 S이고/거나, X_3은 N 또는 A이고/거나, X_4는 A 또는 V인 LC-CDR1, ii) $SASYRX_1X_2$ (서열식별번호: 246)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 a) X_1은 F 또는 Y이고, X_2는 I 또는 T이거나, 또는 b) X_1X_2는 FI 또는 YT인 LC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 $QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$ (서열식별번호: 247)를 포함하며, 여기서 $X_1X_2X_3X_4$는 YNRN 또는 HYST이고/거나, X_5는 I 또는 F인 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 6, 118, 또는 214에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 118에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0308] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; 여기서 V_L은 i) $KASQX_1VX_2TX_3VX_4$ (서열식별번호: 245)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 N 또는 D이고/거나, X_2는 G 또는 S이고/거나, X_3은 N 또는 A이고/거나, X_4는 A 또는 V인 LC-CDR1, ii) $SASYRX_1X_2$ (서열식별번호: 246)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 a) X_1은 F 또는 Y이고, X_2는 I 또는 T이거나, 또는 b) X_1X_2는 FI 또는 YT인 LC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 $QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$ (서열식별번호: 247)를 포함하며, 여기서 $X_1X_2X_3X_4$는 YNRN 또는 HYST이고/거나, X_5는 I 또는 F인 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 6, 118, 또는 214에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 214에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0309] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; 여기서 V_L은 i) $X_1ASQSVX_2X_3X_4X_5X_6SYMX_7$ (서열식별번호: 248)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 K 또는 R이고/거나, $X_2X_3X_4X_5X_6$은 DYAGD 또는 STSSY이고/거나, X_7은 N 또는 H인 LC-CDR1, ii) $X_1ASNLES$ (서열식별번호: 249)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 A 또는 Y인 LC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 $QX_1X_2X_3X_4X_5PX_6T$ (서열식별번호: 250)를 포함하며, 여기서 $X_1X_2X_3X_4X_5$는 QTNED 또는 HSWEI이고/거나, X_6은 R 또는 F인 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 22 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호:

22에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0310] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; 여기서 V_L은 i) X_1ASQSV$X_2X_3X_4X_5X_6$SYMX_7 (서열식별번호: 248)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 K 또는 R이고/거나, $X_2X_3X_4X_5X_6$은 DYAGD 또는 STSSY이고/거나, X_7은 N 또는 H인 LC-CDR1, ii) X_1ASNLES (서열식별번호: 249)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 A 또는 Y인 LC-CDR2, 및 iii) 아미노산 서열 Q$X_1X_2X_3X_4X_5$PX_6T (서열식별번호: 250)를 포함하며, 여기서 $X_1X_2X_3X_4X_5$는 QTNED 또는 HSWEI이고/거나, X_6은 R 또는 F인 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 22 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LC-CDR3은 서열식별번호: 54에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0311] 일부 실시양태에서, 구축물은 전장 항체, 이중특이적 항체, 단일-쇄 Fv (scFv) 단편, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2, Fv 단편, 디술피드 안정화된 Fv 단편 (dsFv), $(dsFv)_2$, V_HH, Fv-Fc 융합체, scFv-Fc 융합체, scFv-Fv 융합체, 디아바디, 트리바디, 및 테트라바디로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이거나 또는 이를 포함한다.

[0312] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 전장 항체이다.

[0313] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 scFv이다.

[0314] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 항-CD93 항체 모이어티는 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 및 그의 조합 및 하이브리드로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린의 Fc 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 항-CD93 항체 모이어티 또는 전장 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 그의 조합 및 하이브리드로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린의 Fc 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 감소된 이펙터 기능을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 증진된 이펙터 기능을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 증가된 혈청 반감기를 위해 변경되었다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 감소된 혈청 반감기를 위해 변경되었다.

[0315] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것의 인간화 항체를 포함한다.

[0316] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 항-CD93 융합 단백질이거나 또는 이를 포함한다.

[0317] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 다중특이적 항-CD93 구축물 (예컨대 이중특이적 항체)이거나 또는 이를 포함한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 항-CD93 면역접합체이거나 또는 이를 포함한다.

[0319] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 CD93 및 IGFBP7의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, IGFBP7은 인간 IGFBP7이다. 일부 실시양태에서, IGFBP7에 대한 CD93의 결합은 항-CD93 항체와 CD93 또는 CD93-발현 세포의 사전-인큐베이션 후에 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과만큼 차단된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 및 CD93의 용량은 약 1:10, 1:6, 1:3, 1:1.5, 1:1, 4:3, 2:1, 또는 5:1의 비이다. 일부 실시양태에서, IGFBP7에 대한 CD93의 결합은 약 50 μg/ml, 25 μg/ml, 10 μg/ml, 5 μg/ml, 2 μg/ml, 1 μg/ml, 0.8 μg/ml, 0.6 μg/ml, 또는 0.4 μg/ml의 농도에서의 항-CD93 항체의 사전-인큐베이션 후에 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과만큼 차단된다.

[0320] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 CD93 및 MMRN2의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, MMRN2는 인간 MMRN2이다. 일부 실시양태에서, MMRN2는 $MMRN2^{495-674}$ 단편이다. 일부 실시양태에서, MMRN2에 대한 CD93의 결합은 항-CD93 항체와 CD93 또는 CD93-발현 세포의 사전-인큐베이션 후에 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과만큼 차단된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 CD93 및 MMRN2의 결합을 차단하지 않는다.

[0321] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 IGFBP7 및 MMRN2 둘 다에 대한 CD93의 결합을 차단한다.

[0322] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 IGFBP7 또는 MMRN2 사이의 상호작용을 차단하지 않는다.

[0323] 일부 실시양태에서, CD93은 인간 CD93이다.

[0324] a) 항체 친화도

[0325] 항체 모이어티의 결합 특이성은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 이러한 방법은 웨스턴 블롯, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-, EIA-, BLI, 비아코어™-시험, 유동 세포측정법 및 펩티드 스캔을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0326] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_D는 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-12} M, 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-8} M, 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-9} M, 약 10^{-9} M 내지 약 10^{-10} M, 약 10^{-10} M 내지 약 10^{-11} M, 약 10^{-11} M 내지 약 10^{-12} M, 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-12} M, 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-12} M, 약 10^{-9} M 내지 약 10^{-12} M, 약 10^{-10} M 내지 약 10^{-12} M, 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-11} M, 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-11} M, 약 10^{-9} M 내지 약 10^{-11} M, 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-10} M, 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-10} M, 또는 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-9} M이다. 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_D는 약 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 또는 10^{-12} M 중 어느 하나보다 더 강하다. 일부 실시양태에서, CD93은 인간 CD93이다.

[0327] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_{on}은 약 10^{3} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{8} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{3} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{4} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{4} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{5} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{6} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{7} $M^{-1}s^{-1}$, 또는 약 10^{7} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{8} $M^{-1}s^{-1}$이다. 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_{on}은 약 10^{3} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{5} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{4} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{6} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{7} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{8} $M^{-1}s^{-1}$, 약 10^{4} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{7} $M^{-1}s^{-1}$, 또는 약 10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 10^{8} $M^{-1}s^{-1}$이다. 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_{on}은 약 10^{3} $M^{-1}s^{-1}$, 10^{4} $M^{-1}s^{-1}$, 10^{5} $M^{-1}s^{-1}$, 10^{6} $M^{-1}s^{-1}$, 10^{7} $M^{-1}s^{-1}$ 또는 10^{8} $M^{-1}s^{-1}$ 중 어느 하나 이하이다. 일부 실시양태에서, CD93은 인간 CD93이다.

[0328] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_{off}는 약 1 s^{-1} 내지 약 10^{-6} s^{-1}, 약 1 s^{-1} 내지 약 10^{-2} s^{-1}, 약 10^{-2} s^{-1} 내지 약 10^{-3} s^{-1}, 약 10^{-3} s^{-1} 내지 약 10^{-4} s^{-1}, 약 10^{-4} s^{-1} 내지 약 10^{-5} s^{-1}, 약 10^{-5} s^{-1} 내지 약 10^{-6} s^{-1}, 약 1 s^{-1} 내지 약 10^{-5} s^{-1}, 약 10^{-2} s^{-1} 내지 약 10^{-6} s^{-1}, 약 10^{-3} s^{-1} 내지 약 10^{-6} s^{-1}, 약 10^{-4} s^{-1} 내지 약 10^{-6} s^{-1}, 약 10^{-2} s^{-1} 내지 약 10^{-5} s^{-1}, 또는 약 10^{-3} s^{-1} 내지 약 10^{-5} s^{-1}이다. 일부 실시양태에서, 항체 모이어티와 CD93 사이의 결합의 K_{off}는 적어도 약 1 s^{-1}, 10^{-2} s^{-1}, 10^{-3} s^{-1}, 10^{-4} s^{-1}, 10^{-5} s^{-1} 또는 10^{-6} s^{-1} 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, CD93은 인간 CD93이다.

[0329] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티 또는 항-CD93 구축물의 결합 친화도는 기존 항-CD93 항체 (예를 들어, 항-인간 CD93 항체, 예를 들어 MM01)보다 더 높다 (예를 들어, 더 작은 K_D 값을 가짐).

[0330] b) 키메라 또는 인간화 항체

[0331] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 것으로부터 변화된 "부류 전환된" 항체이다. 키메라 항체는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0332] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화도를 보유하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR

에서 예를 들어 CDR (또는 그의 부분)이 비-인간 항체로부터 유래되고 FR (또는 그의 부분)이 인간 항체 서열로부터 유래된 것인 1개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체 내의 일부 FR 잔기는, 예를 들어 항체 특이성 또는 친화도를 회복 또는 개선시키기 위해 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0333] 인간화 항체 및 그의 제조 방법은 예를 들어 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에서 검토되고, 예를 들어 문헌 [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; [Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) 그라프팅 기재); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) ("재표면화" 기재); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) ("FR 셔플링" 기재); 및 Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) and Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대한 "유도 선택" 접근법 기재)]에 추가로 기재되어 있다.

[0334] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 "최적-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993)] 참조); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정한 하위군의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조); 인간 성숙 (체세포 성숙) 프레임워크 영역 또는 인간 배선 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)] 참조); 및 FR 라이브러리 스크리닝으로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0335] 마우스 유래 항체의 인간화는 통상적이고 상용적으로 사용되는 기술인 것으로 이해된다. 따라서, 서열 표에 개시된 항-CD93 항체 중 어느 것 및 모든 것의 인간화 포맷은 전임상 또는 임상 세팅에 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 언급된 항-CD93 항체 또는 그의 항원-결합 영역 중 어느 것의 인간화 포맷이 이러한 전임상 또는 임상 세팅에서 사용되는 경우에, 인간화 포맷은 원래의 비-인간화 포맷과 동일하거나 유사한 생물학적 활성 및 프로파일을 보유할 것으로 예상된다.

[0336] c) 인간 항체

[0337] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 인간 항체 (인간 도메인 항체 또는 인간 DAb로 공지됨)이다. 인간 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌 [van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001), Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008), 및 Chen, Mol. Immunol. 47(4):912-21 (2010)]에 기재되어 있다. 완전 인간 단일-도메인 항체 (또는 DAb)를 생산할 수 있는 트랜스제닉 마우스 또는 래트는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, US20090307787A1, 미국 특허 번호 8,754,287, US20150289489A1, US20100122358A1, 및 WO2004049794를 참조한다.

[0338] 인간 항체 (예를 들어, 인간 DAb)는 항원 챌린지에 반응하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여하는 것에 의해 제조될 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체외에 존재하거나 또는 동물의 염색체 내로 무작위로 통합된 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 이러한 트랜스제닉 마우스에서, 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되었다. 트랜스제닉 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 문헌 [Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들어 제노마우스(XENOMOUSE)™ 기술을 기재한 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HuMab® 기술을 기재한 미국 특허 번호 5,770,429; K-M 마우스® 기술을 기재한 미국 특허 번호 7,041,870, 및 벨로시마우스(VelociMouse)® 기술을 기재한 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900을 참조한다. 이러한 동물에 의해 생성된 무손상 항체로부터의 인간 가변 영역은, 예를 들어 상이한 인간 불변 영역과의 조합에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0339] 인간 항체 (예를 들어, 인간 DAb)는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., J. Immunol., 147: 86

(1991)] 참조). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 또한 문헌 [Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)]에 기재되어 있다. 추가의 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터의 모노클로날 인간 IgM 항체의 생산을 기재함) 및 문헌 [Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)] (인간-인간 하이브리도마를 기재함)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (트리오마 기술)은 또한 문헌 [Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)]에 기재되어 있다.

[0340] 인간 항체 (예를 들어, 인간 DAb)는 또한 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 이어서, 이러한 가변 도메인 서열은 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기술은 하기에 기재된다.

[0341] d) 라이브러리-유래 항체

[0342] 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 이러한 라이브러리를 목적하는 결합 특징을 보유하는 항체에 대해 스크리닝하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 예를 들어 문헌 [Hoogenboom et al., in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에서 검토되고, 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., Nature 348:552-554; Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)]에 추가로 기재되어 있다. 단일-도메인 항체 라이브러리를 구축하는 방법이 기재되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 7371849를 참조한다.

[0343] 특정 파지 디스플레이 방법에서, V_H 및 V_L 유전자의 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)에 의해 개별적으로 클로닝되고, 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이는 이어서 문헌 [Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)]에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파지는 전형적으로 항체 단편을 scFv 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구축할 필요 없이 면역원에 대한 고친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브 레퍼토리가 문헌 [Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)]에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비-자기 및 또한 자기-항원에 대한 항체의 단일 공급원을 제공하기 위해 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝될 수 있다. 최종적으로, 나이브 라이브러리는 또한 문헌 [Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)]에 기재된 바와 같이, 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 절편을 클로닝하고, 고도로 가변성인 CDR3 영역을 코딩하고 시험관내 재배열을 달성하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용하는 것에 의해 합성적으로 제조될 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재하는 특허 공개는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360을 포함한다.

[0344] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0345] e) 치환, 삽입, 결실 및 변이체

[0346] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위한 관심 부위는 HVR (또는 CDR) 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 표 2에 "바람직한 치환"의 표제 하에 제시된다. 보다 실질적인 변화는 표 2에 "예시적인 치환"의 표제 하에 제공되고, 아미노산 측쇄 부류와 관련하여 하기 추가로 기재된 바와 같다. 아미노산 치환은 관심 항체에 도입될 수 있고, 생성물은 목적하는 활성, 예를 들어 보유/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0347] 표 2. 아미노산 치환

원래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0348]

[0349] 아미노산은 공통적인 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇄 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0350] 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 또 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0351] 치환 변이체의 한 유형은 모 항체 (예를 들어, 인간화 또는 인간 항체)의 1개 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 수반한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택된 생성된 변이체(들)는 모 항체에 비해 특정 생물학적 특성 (예를 들어, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)의 변형 (예를 들어, 개선)을 가질 것이고/거나 모 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 예를 들어 본원에 기재된 것과 같은 파지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙 항체이다. 간략하게, 1개 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변이체 항체가 파지 상에 디스플레이되고, 특정한 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

[0352] 변경 (예를 들어, 치환)은 예를 들어 항체 친화도를 개선시키기 위해 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟", 즉 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 코딩된 잔기 (예를 들어, 문헌 [Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)] 참조), 및/또는 SDR (a-CDR)에서 이루어질 수 있으며, 생성된 변이체 V_H 또는 V_L은 결합 친화도에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터의 구축 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 문헌 [Hoogenboom et al., in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))]에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 일부 실시양태에서, 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류-유발 PCR, 쇄 셔플링, 또는 올리고뉴클레오티드-지정 돌연변이유발)에 의한 성숙을 위해 선택된 가변 유전자 내로 다양성이 도입된다. 이어서, 2차 라이브러리가 생성된다. 이어서, 라이브러리는 목적하는 친화도 또는 분자 거동을 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하기 위해 스크리닝된다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지정 접근법을 수반하며, 여기서 여러 HVR 잔기 (예를 들어, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 수반되는 HVR 잔기는, 예를 들어 알라닌 또는 히스티딘 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 확인될 수 있다. 특히 HC-CDR3 및 LC-CDR3이 종종 표적화된다.

[0353] 일부 실시양태에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 이러한 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 1개 이상의 HVR 내에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟" 또는 CDR의 외부일 수 있다.

[0354] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인에 유용한 방법은 문헌 [Cunningham and

Wells (1989) Science, 244:1081-1085]에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이러한 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군 (예를 들어, 하전된 잔기, 예컨대 Arg, Asp, His, Lys, 및 Glu)을 확인하고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체하여 항체와 항원의 상호작용에 영향을 미치는지 여부를 결정한다. 초기 치환에 대한 기능적 감수성을 입증하는 아미노산 위치에 추가의 치환이 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항체와 항원 사이의 접촉점을 확인하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 이러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기는 치환을 위한 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체가 항체에 대한 목적하는 특성을 함유하는지 결정하기 위해 변이체가 스크리닝될 수 있다.

[0355] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 효소 (예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드가 항체의 N- 또는 C-말단에 융합된 것을 포함한다.

[0356] f) 글리코실화 변이체

[0357] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 구축물이 글리코실화되는 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 1개 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0358] 항체 모이어티가 Fc 영역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 C_H2 도메인의 Asn297에 N-연결에 의해 일반적으로 부착된 분지형, 이중안테나 올리고사카라이드를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997)]을 참조한다. 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예를 들어 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산, 뿐만 아니라 이중안테나 올리고사카라이드 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 모이어티 내의 올리고사카라이드의 변형은 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 이루어질 수 있다.

[0359] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들어 WO 2008/077546에 기재된 바와 같이 MALDI-TOF 질량분광측정법에 의해 측정된 바와 같이, Asn 297에 부착된 모든 당구조물 (예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 고만노스 구조물)의 합과 비교하여 Asn297에서 당 쇄 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내의 약 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; Asn297은 또한 항체에서의 부차적 서열 변이로 인해 위치 297의 약 ± 3개 아미노산 상류 또는 하류, 즉 위치 294와 300 사이에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (교와 핫코 고교 캄파니, 리미티드(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd))을 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체에 관한 간행물의 예는 US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; 문헌 [Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)]을 포함한다. 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1 (Presta, L); 및 WO 2004/056312 A1 (Adams et al.), 특히 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (예를 들어, 문헌 [Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)]; 및 WO2003/085107 참조)를 포함한다.

[0360] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 이등분된 올리고사카라이드를 갖고, 예를 들어 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 이중안테나 올리고사카라이드가 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는, 예를 들어 WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 내에 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는, 예를 들어 WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재되어 있다.

[0361] g) Fc 영역 변이체

[0362] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 Fc 단편을 포함한다.

[0363] 용어 "Fc 영역", "Fc 도메인", "Fc 단편" 또는 "Fc"는 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 비-항원 결합 영역을 지칭한다. 상기 용어는 천연 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터 중쇄의 카르복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 Fc 영역의 구조 또는 안정성에 영향을 미치지 않으면서 존재할 수 있거나 또는 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, IgG 또는 Fc 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같은, EU 인덱스로도 불리는 항체에 대한 EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0364] 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 및 그의 조합 및 하이브리드로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린으로부터의 것이다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 그의 조합 및 하이브리드로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린으로부터의 것이다.

[0365] 일부 실시양태에서, Fc 단편은 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 감소된 이펙터 기능 (항체-의존성 세포성 세포독성 (ADCC)의 수준에 의해 측정된 바와 같은, 예컨대 적어도 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 감소된 이펙터 기능)을 갖는다.

[0366] 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG1 Fc 단편이다. 일부 실시양태에서, IgG1 Fc 단편은 L234A 돌연변이 및/또는 L235A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG2 또는 IgG4 Fc 단편이다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 S228P, F234A, 및/또는 L235A 돌연변이를 포함하는 IgG4 Fc 단편이다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 N297A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 N297G 돌연변이를 포함한다.

[0367] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 변형이 항체 모이어티의 Fc 영역 내로 도입될 수 있고, 그에 의해 Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다. Fc 영역 변이체는 1개 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0368] 일부 실시양태에서, Fc 단편은 전부는 아니지만 일부 이펙터 기능을 보유하며, 이는 항체 모이어티의 생체내 반감기가 중요하지만 특정 이펙터 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 해로운 적용에 대해 바람직한 후보가 되게 한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들어, 항체가 FcγR 결합이 결여되어 있지만 (따라서 ADCC 활성이 결여될 가능성이 있지만), FcRn 결합 능력은 보유한다는 것을 확실하게 하기 위해 Fc 수용체 (FcR) 결합 검정이 수행될 수 있다. ADCC를 매개하는 1차 세포인 NK 세포는 FcγRIII만을 발현하는 반면, 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII을 발현한다. 조혈 세포 상에서의 FcR 발현은 문헌 [Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)]의 페이지 464의 표 2에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적 예는 미국 특허 번호 5,500,362 (예를 들어, 문헌 [Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)] 참조) 및 [Hellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)]; 5,821,337 (문헌 [Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)] 참조)에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정 방법이 이용될 수 있다 (예를 들어, 유동 세포측정법을 위한 ACTI™ 비-방사성 세포독성 검정 (셀테크놀로지, 인크.(CellTechnology, Inc.), 캘리포니아주 마운틴 뷰); 및 시토톡스(CytoTox) 96® 비-방사성 세포독성 검정 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨) 참조). 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어 문헌 [Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)]에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다. C1q 결합 검정은 또한 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 결여되어 있음을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)] 참조). FcRn 결합 및 생체내 클리어런스/반감기 결정이 또한 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)] 참조).

[0369] 감소된 이펙터 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 1개 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 6,737,056). 이러한 Fc 돌연변이체는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체, 예컨대 잔기 265 및 297이 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581). 일부 실시양태에서, Fc 단편은 N297A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 N297G 돌연변이를 포함한다.

[0370] FcR에 대한 결합이 개선되거나 감소된 특정 항체 변이체가 기재된다. (예를 들어, 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 문헌 [Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)] 참조).

[0371] 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG1 Fc 단편이다. 일부 실시양태에서, IgG1 Fc 단편은 L234A 돌연변이 및/또는 L235A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, IgG1 Fc 단편은 L235A 돌연변이 및/또는 G237A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 IgG2 또는 IgG4 Fc 단편이다. 일부 실시양태에서, Fc 단편은 S228P, F234A, 및/또는 L235A 돌연변이를 포함하는 IgG4 Fc 단편이다.

[0372] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 ADCC를 개선시키는 1개 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 위치 298, 333, 및/또는 334 (잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0373] 일부 실시양태에서, 예를 들어 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 문헌 [Idusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 발생시키는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다.

[0374] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티 변이체는 반감기를 변경시키고/거나 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 결합을 변화시키는 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함한다. 증가된 반감기 및 모체 IgG의 태아로의 전달을 담당하는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에 기재되어 있다. 그러한 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 변경시키는 1개 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기 중 1개 이상에서 치환, 예를 들어 Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 7,371,826).

[0375] Fc 영역 변이체의 다른 예에 관해서는 또한 문헌 [Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 참조한다.

[0376] h) 시스테인 조작된 항체 변이체

[0377] 일부 실시양태에서, 항체의 1개 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된 시스테인 조작된 항체 모이어티, 예를 들어 "티오MAb"를 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 그러한 잔기를 시스테인으로 치환하는 것에 의해 반응성 티올 기가 항체의 접근가능한 부위에 위치하고, 이를 사용하여 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합시켜 면역접합체를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하기 잔기 중 어느 하나 이상이 시스테인으로 치환될 수 있다: 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체 모이어티는 예를 들어 미국 특허 번호 7,521,541에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0378] i) 항체 유도체

[0379] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 모이어티는 관련 기술분야에 공지되고 용이하게 입수가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수용성 중합체의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥시드/에틸렌 옥시드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에서의 그의 안정성으로 인해 제조에서 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있고, 1개 초과의 중합체가 부착된 경우에, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선될 항체의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 규정된 조건 하에 진단에 사용될 것인지 여부 등을 포함하나 이에 제한되지

는 않는 고려사항에 기초하여 결정될 수 있다.

[0380] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 1개 이상의 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 그의 단편을 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 "생물활성" 또는 "생물학적 활성"은 구체적 기능을 수행하기 위해 체내에서 생물학적 활성을 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, 이는 특정한 생체분자, 예컨대 단백질, DNA 등과의 조합, 및 이어서 이러한 생체분자의 활성의 촉진 또는 억제를 의미할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물활성 단백질 또는 그의 단편은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 활성 약물 물질로서 환자에게 투여되는 단백질 및 폴리펩티드, 뿐만 아니라 진단 목적으로 사용되는 단백질 및 폴리펩티드, 예컨대 진단 시험 또는 시험관내 검정에 사용되는 효소, 뿐만 아니라 질환을 예방하기 위해 환자에게 투여되는 단백질 및 폴리펩티드, 예컨대 백신을 포함한다.

[0381] 다중특이적 항-CD93 구축물

[0382] 일부 실시양태에서 항-CD93 구축물은 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 하나에 따른 항-CD93 항체 모이어티, 및 제2 항원을 특이적으로 인식하는 제2 결합 모이어티 (예컨대 제2 항체 모이어티)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물을 포함한다.

[0383] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 분자는 항-CD93 항체 모이어티 및 제2 항원을 특이적으로 인식하는 제2 모이어티 (예컨대 제2 항체 모이어티)를 포함한다.

[0384] 일부 실시양태에서, 제2 항원은 면역 체크포인트 분자이다. 일부 실시양태에서, 제2 항원은 PD-1 또는 PD-L1이다.

[0385] 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 PD-1 또는 PD-L1의 세포외 도메인 (ECD)이다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 PD-L1 트랩 또는 PD-1 트랩이다. 예를 들어, 문헌 [Nat Commun. 2018 Jun 8;9(1):2237]을 참조한다.

[0386] 일부 실시양태에서, 제2 항원은 종양 항원이다.

[0387] 일부 실시양태에서, 제2 항원은 혈관신생제이다. 일부 실시양태에서, 혈관신생제는 VEGF (예를 들어, 인간 VEGF) 항체이다. 일부 실시양태에서, 혈관신생제는 VEGF 수용체이다. 일부 실시양태에서, 혈관신생제는 VEGFR1 (예를 들어, 인간 VEGFR1)이다. 일부 실시양태에서, 혈관신생제는 VEGFR2 (예를 들어, 인간 VEGFR2)이다.

[0388] 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 VEGF 수용체의 세포외 도메인 (ECD)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 VEGFR1 및/또는 VEGFR2의 ECD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 VEGF-트랩을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Aug 20;99(17):11393-8]을 참조한다.

[0389] 일부 실시양태에서, 제2 항체 모이어티 및 항-CD93 항체 모이어티는 링커, 예컨대 본원에 기재된 링커 중 어느 것을 통해 결합 모이어티의 적절한 기능을 가능하게 하는 임의의 작동가능한 형태로 서로 융합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 GS 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 서열식별번호: 225-232 및 338로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0390] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 하나에 따른 항-CD93 항체 모이어티; b) PD-L1을 특이적으로 인식하는 제2 항체 모이어티 (항-PD-L1 항체 모이어티)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다.

[0391] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, b) 항-CD93 전장 항체의 중쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-PD-L1 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다.

[0392] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 전장 항체를 포함하는 항-PD-L1 항체 모이어티, b) 항-PD-L1 전장 항체의 중쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 N-말단에 융합된다.

일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다.

[0393] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, b) 항-CD93 전장 항체의 경쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-PD-L1 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 C-말단에 융합된다.

[0394] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 전장 항체를 포함하는 항-PD-L1 항체 모이어티, b) 항-PD-L1 전장 항체의 경쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 C-말단에 융합된다.

[0395] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 하나에 따른 항-CD93 항체 모이어티; b) PD-1을 특이적으로 인식하는 제2 항체 모이어티 (항-PD-1 항체 모이어티)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다.

[0396] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, b) 항-CD93 전장 항체의 중쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-PD- 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다.

[0397] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 전장 항체를 포함하는 항-PD-1 항체 모이어티, b) 항-PD-1 전장 항체의 중쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다.

[0398] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, b) 항-CD93 전장 항체의 경쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 C-말단에 융합된다.

[0399] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 전장 항체를 포함하는 항-PD-1 항체 모이어티, b) 항-PD-1 전장 항체의 경쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 C-말단에 융합된다.

[0400] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 하나에 따른 항-CD93 항체 모이어티; b) VEGF를 특이적으로 인식하는 제2 결합 모이어티를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다.

[0401] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, b)

항-CD93 전장 항체의 중쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 VEGF를 특이적으로 인식하는 제2 결합 모이어티를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 제2 결합 모이어티는 둘 다의 중쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 제2 결합 모이어티는 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다.

[0402] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 전장 항체를 포함하는 항-VEGF 항체 모이어티, b) 항-VEGF 전장 항체의 중쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다.

[0403] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, b) 항-CD93 전장 항체의 경쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 VEGF를 특이적으로 인식하는 제2 결합 모이어티를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 제2 결합 모이어티는 둘 다의 경쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, VEGF를 특이적으로 인식하는 제2 결합 모이어티는 둘 다의 경쇄의 C-말단에 융합된다.

[0404] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인 전장 항체를 포함하는 항-VEGF 항체 모이어티, b) 항-VEGF 전장 항체의 경쇄 중 적어도 1개 또는 둘 다에 융합된 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것)를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 둘 다의 경쇄의 C-말단에 융합된다.

[0405] 일부 실시양태에서, a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 여기서 2개의 경쇄는 각각 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인, CD93을 특이적으로 인식하는 전장 항체, 및 b) 서열식별번호: 325의 아미노산 서열을 포함하는 VEGF 결합 모이어티를 포함하며, 여기서 VEGF 결합 모이어티는 전장 항체의 중쇄 중 하나 또는 둘 다에 융합된 것인 항-CD93 구축물이 제공된다. 일부 실시양태에서, VEGF 결합 모이어티는 전장 항체의 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, VEGF 결합 모이어티는 링커 없이 전장 항체에 융합된다. 일부 실시양태에서, VEGF 결합 모이어티는 링커를 통해 전장 항체에 융합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 GS 링커이거나 또는 서열식별번호: 225-232 및 338로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 링커는 서열식별번호: 338의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 서열식별번호: 287, 및 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 288, 및 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 전장 항체는 IgG1 이소형 (예컨대 인간 IgG1 이소형)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 342의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 343의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 366에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 융합 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체, 및 서열식별번호: 367에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 항-CD93 구축물이 제공된다.

[0406] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0407] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0408] 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 295의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 296의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 297의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 298의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 299의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 300의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0409] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0410] 예시적인 항-PD-L1 항체 모이어티

[0411] 예시적인 항-PD-L1 항체 모이어티는 WO2019228514A1, WO2019227490A1 및 WO2020019232A1에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0412] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-L1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 PD-L1의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 251의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 252의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0413] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 모이어티는 서열식별번호: 281, 282, 또는 283에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 284, 285, 또는 286에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0414] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-L1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변

영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하며, 여기서: a) V_H는 서열식별번호: 251의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 252의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; b) V_L은 서열식별번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 255 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 256 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0415] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0416] 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 281, 282, 또는 283의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 284, 285 또는 286의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 281의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 284의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 282의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 285의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 283의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 286의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0417] 일부 실시양태에서, 제2 항체 모이어티 및 항-CD93 항체 모이어티는 링커, 예컨대 본원에 기재된 링커 중 어느 것을 통해 결합 모이어티의 적절한 기능을 가능하게 하는 임의의 작동가능한 형태로 서로 융합된다.

[0418] 예시적인 항-PD-1 항체 모이어티

[0419] 예시적인 항-PD-1 항체 모이어티는 WO2018133842 및 WO2018133837에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0420] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 PD-1의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 258의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 259의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 261의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0421] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모이어티는 서열식별번호: 275에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 276에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0422] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하며, 여기서: a) V_H는 서열식별번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는

HC-CDR1, 서열식별번호: 258의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 259의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; b) V_L은 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 261 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 262 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0423] 일부 실시양태에서, 제2 항체 모이어티는 서열식별번호: 275에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 서열식별번호: 276에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 뮤린 항체로부터 유래된 인간화 항체 모이어티를 포함한다.

[0424] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 PD-1의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 264의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 266의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 267의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 268의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0425] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모이어티는 서열식별번호: 277에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 278에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다.

[0426] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하며, 여기서: a) V_H는 서열식별번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 264의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; b) V_L은 서열식별번호: 266의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 267 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 268 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0427] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 모이어티는 서열식별번호: 277에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 서열식별번호: 278에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 뮤린 항체로부터 유래된 인간화 항체 모이어티를 포함한다.

[0428] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하며, 여기서 항체 모이어티는 PD-1의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 269의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 270의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 271의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0429] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모이어티는 서열식별번호: 279에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3; 및 서열식별번호: 280에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-

CDR3을 포함한다.

[0430] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 항-PD-1 항체 모이어티 (예컨대 scFv)는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하며, 여기서: a) V_H는 서열식별번호: 269의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 270의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 271의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; b) V_L은 서열식별번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 273 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 274 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 총 약 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0431] 일부 실시양태에서, 제2 항체 모이어티는 서열식별번호: 279에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 서열식별번호: 280에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 뮤린 항체로부터 유래된 인간화 항체 모이어티를 포함한다.

[0432] 일부 실시양태에서, 제2 항체 모이어티 및 항-CD93 항체 모이어티는 링커, 예컨대 본원에 기재된 링커 중 어느 것을 통해 결합 모이어티의 적절한 기능을 가능하게 하는 임의의 작동가능한 형태로 서로 융합된다.

[0433] VEGF를 특이적으로 인식하는 예시적인 결합 모이어티

[0434] VEGF를 특이적으로 인식하는 예시적인 결합 모이어티는 아바스틴, 라무시루맙, 또는 VEGF-트랩 (아플리베르셉트), 또는 그의 변이체 또는 기능적 부분을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0435] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 VEGF를 특이적으로 인식하는 결합 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항체 모이어티 (예컨대 scFv)이며, 여기서 V_H는 서열식별번호: 326의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 327의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 328의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 서열식별번호: 329의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 330의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 331의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0436] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 VEGF를 특이적으로 인식하는 결합 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항체 모이어티 (예컨대 scFv)이며, 여기서 V_H는 서열식별번호: 332의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 333의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 334의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 서열식별번호: 335의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 336의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 337의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0437] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 VEGF를 특이적으로 인식하는 결합 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항체 모이어티 (예컨대 scFv)이며, 여기서 V_H는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 VEGF를 특이적으로 인식하는 결합 모이어티는 서열식별번호: 325의 아미노산 서열을 포함한다.

[0439] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 2개의 경쇄는 각각 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하고, 여기서 V_H는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열

을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 것인 항-CD93 전장 항체, 및 b) 항-CD93 전장 항체의 2개의 중쇄의 C-말단에 융합된 VEGF를 특이적으로 인식하는 결합 모이어티를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항-CD93 구축물이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물에 사용된 VEGF를 특이적으로 인식하는 결합 모이어티는 서열식별번호: 325의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 366에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 융합 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체, 및 서열식별번호: 367에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 항-CD93 구축물이 제공된다.

[0440] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 차단할 수 있다.

[0441] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 차단할 수 있다.

[0442] 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 1 nM 미만, 약 1 nM, 약 2nM, 약 3nM, 약 4nM, 약 5nM, 약 10nM, 약 20nM, 약 30nM, 약 40 nM, 약 50 nM, 또는 약 50 nM 초과의 생물층 간섭측정법에 의한 해리 상수 측정치로 VEGFA에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 약 2nM의 생물층 간섭측정법에 의한 해리 상수 측정치로 VEGFA에 결합할 수 있다.

[0443] 추가의 항-CD93 융합 단백질

[0444] 일부 실시양태에서 항-CD93 구축물은 항-CD93 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 scFv) 및 제2 모이어티를 포함한다.

[0445] 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 반감기 연장 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 반감기 연장 모이어티는 알부민 결합 모이어티 (예를 들어, 알부민 결합 항체 모이어티)이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티 및 반감기 연장 모이어티는 링커 (예컨대 "링커" 섹션에 기재된 링커 중 어느 것)를 통해 연결된다.

[0446] 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 수용체의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 PD-1 또는 PD-L1의 세포외 도메인 (ECD)이다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 PD-L1 트랩 또는 PD-1 트랩이다. 예를 들어, 문헌 [Nat Commun. 2018 Jun 8;9(1):2237]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 VEGF 수용체의 세포외 도메인 (ECD)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 VEGFR1 및/또는 VEGFR2의 ECD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 모이어티는 VEGF-트랩을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Aug 20;99(17):11393-8]을 참조한다.

[0447] 항-CD93 면역접합체

[0448] 본 출원은 또한 항-CD93 항체 모이어티 (예컨대 본원에 기재된 CD93 항체 모이어티 중 어느 것) 및 제2 작용제를 포함하는 항-CD93 면역접합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 표지이다.

[0449] 링커

[0450] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD93 구축물은 2개의 모이어티 (예를 들어, 상기 기재된 다중특이적 구축물에서 항-CD93 항체 모이어티 및 반감기 연장 모이어티, 항-CD93 항체 모이어티 및 제2 결합 모이어티) 사이에 1개 이상의 링커를 포함한다. 항-CD93 구축물에 사용된 링커(들)의 길이, 가요성의 정도 및/또는 다른 특성은 1종 이상의 특정한 항원 또는 에피토프에 대한 친화도, 특이성 또는 결합력을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특성에 일부 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 보다 긴 링커는 2개의 인접한 도메인이 서로 입체적으로 간섭하지 않는 것을 확실하게 하기 위해 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커 (예컨대 펩티드 링커)는 인접한 도메인이 서로에 대해 자유롭게 이동하도록 가요성 잔기 (예컨대 글리신 및 세린)를 포함한다. 예를 들어, 글리신-세린 이중체가 적합한 펩티드 링커일 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 비-펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 비-절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에

서, 링커는 절단가능한 링커이다.

[0451] 다른 링커 고려사항은 생성된 화합물의 물리적 또는 약동학적 특성, 예컨대 용해도, 친지성, 친수성, 소수성, 안정성 (다소 안정한 분해뿐만 아니라 계획된 분해), 강성, 가요성, 면역원성, 항체 결합의 조정, 미셀 또는 리포솜 내로 혼입되는 능력 등에 대한 효과를 포함한다.

[0452] 펩티드 링커

[0453] 펩티드 링커는 자연 발생 서열, 또는 비-자연 발생 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 중쇄 단독 항체의 힌지 영역으로부터 유래된 서열이 링커로서 사용될 수 있다. 예를 들어, WO1996/34103을 참조한다.

[0454] 펩티드 링커는 임의의 적합한 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩티드 링커는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, 100개 중 어느 것 또는 그 초과의 아미노산 길이이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 링커는 약 100, 75, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5개 중 어느 것 이하 또는 그 미만의 아미노산 길이이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 링커의 길이는 약 1개 아미노산 내지 약 10개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 20개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 15개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 30개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 50개 아미노산 내지 약 100개 아미노산, 또는 약 1개 아미노산 내지 약 100개 아미노산 중 어느 것이다.

[0455] 이러한 펩티드 링커의 본질적인 기술적 특색은 상기 펩티드 링커가 임의의 중합 활성을 포함하지 않는다는 것이다. 2차 구조의 촉진의 부재를 포함하는 펩티드 링커의 특징은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Dall'Acqua et al., (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al., (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) 및 Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80)]에 기재되어 있다. "펩티드 링커"의 맥락에서 특히 바람직한 아미노산은 Gly이다. 또한, 어떠한 2차 구조도 촉진하지 않는 펩티드 링커가 바람직하다. 도메인의 서로에 대한 연결은 예를 들어 유전 공학에 의해 제공될 수 있다. 융합되고 작동가능하게 연결된 이중특이적 단일 쇄 구축물을 제조하고, 이들을 포유동물 세포 또는 박테리아에서 발현시키는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, WO 99/54440, Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N. Y. 1989 and 1994 또는 Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 2001).

[0456] 펩티드 링커는 프로테아제, 특히 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)에 의해 절단가능하지 않은 안정한 링커일 수 있다.

[0457] 링커는 또한 가요성 링커일 수 있다. 예시적인 가요성 링커는 글리신 중합체 $(G)_n$ (서열식별번호: 225), 글리신-세린 중합체 (예를 들어, $(GS)_n$ (서열식별번호: 226), $(GSGGS)_n$ (서열식별번호: 227), $(GGGGS)_n$ (서열식별번호: 228), 및 $(GGGS)_n$ (서열식별번호: 229) 포함, 여기서 n은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 가요성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 상대적으로 비구조화되고, 따라서 성분들 사이의 중성 테더로서의 역할을 할 수 있다. 글리신은 심지어 알라닌보다 유의하게 더 많이 phi-psi 공간에 접근하고, 보다 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한된다 (문헌 [Scheraga, Rev. Computational Chem. 11 173-142 (1992)] 참조). 통상의 기술자는 항체 융합 단백질의 설계가 모두 또는 부분적으로 가요성인 링커를 포함할 수 있으므로, 링커가 가요성 링커 부분뿐만 아니라 덜 가요성인 구조를 부여하는 1개 이상의 부분을 포함하여 목적하는 항체 융합 단백질 구조를 제공할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0458] 또한, 예시적인 링커는 예컨대 n이 1 내지 8의 정수인 $(GGGGS)_n$ (서열식별번호: 228), 예를 들어 $(GGGGS)_3$ (서열식별번호: 230; 이하 "(G4S)3" 또는 "GS3"으로 지칭됨), 또는 $(GGGGS)_6$ (서열식별번호: 231; 이하 "(G4S)6" 또는 "GS6"으로 지칭됨)의 아미노산 서열을 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩티드 링커는 $(GSTSGSGKPGSGEGS)_n$ (서열식별번호: 232)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 3의 정수이다.

[0459] 비-펩티드 링커

[0460] 2개의 모이어티의 커플링은 둘 다의 성분이 그의 각각의 활성, 예를 들어 항-CD93 다중특이적 항체에서 각각 CD93 및 제2 작용제에 대한 결합을 보유하는 한, 2개의 분자에 결합할 임의의 화학 반응에 의해 달성될 수

있다. 이러한 연결은 많은 화학적 메카니즘, 예를 들어 공유 결합, 친화도 결합, 삽입, 배위 결합 및 복합체화를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합은 공유 결합이다. 공유 결합은 기존 측쇄의 직접 축합에 의해 또는 외부 가교 분자의 혼입에 의해 달성될 수 있다. 많은 2가 또는 다가 연결제가 이러한 맥락에서 단백질 분자를 커플링시키는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 대표적인 커플링제는 유기 화합물, 예컨대 티오에스테르, 카르보디이미드, 숙신이미드 에스테르, 디이소시아네이트, 글루타르알데히드, 디아조벤젠 및 헥사메틸렌 디아민을 포함할 수 있다. 이러한 목록은 관련 기술분야에 공지된 다양한 부류의 커플링제를 포괄하는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 보다 통상적인 커플링제의 예이다 (문헌 [Killen and Lindstrom, Jour. Immun. 133:1335-2549 (1984); Jansen et al., Immunological Reviews 62:185-216 (1982); 및 Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)] 참조).

[0461] 본 출원에 적용될 수 있는 링커는 문헌에 기재되어 있다 (예를 들어, MBS (M-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르)의 사용을 기재한 문헌 [Ramakrishnan, S. et al., Cancer Res. 44:201-208 (1984)] 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 비-펩티드 링커는 (i) EDC (1-에틸-3-(3-디메틸아미노-프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드; (ii) SMPT (4-숙신이미딜옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)-톨루엔 (피어스 켐. 캄파니(Pierce Chem. Co.), Cat. (21558G); (iii) SPDP (숙신이미딜-6 [3-(2-피리딜디티오) 프로피온아미도] 헥사노에이트 (피어스 켐. 캄파니, Cat #21651G); (iv) 술포-LC-SPDP (술포숙신이미딜 6 [3-(2-피리딜디티오)-프로피안아미드] 헥사노에이트 (피어스 켐. 캄파니, Cat. #2165-G); 및 (v) EDC에 접합된 술포-NHS (N-히드록시술포-숙신이미드: 피어스 켐. 캄파니, Cat. #24510)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 PEG 함유 링커이다.

[0462] 상기 기재된 링커는 상이한 속성을 갖는 성분을 함유하고, 따라서 상이한 물리화학적 특성을 갖는 이중특이적 항체로 이어질 수 있다. 예를 들어, 알킬 카르복실레이트의 술포-NHS 에스테르는 방향족 카르복실레이트의 술포-NHS 에스테르보다 더 안정하다. NHS-에스테르 함유 링커는 술포-NHS 에스테르보다 덜 가용성이다. 추가로, 링커 SMPT는 입체 장애 디술피드 결합을 함유하고, 증가된 안정성을 갖는 항체 융합 단백질을 형성할 수 있다. 디술피드 연결은 시험관내 절단되기 때문에, 디술피드 연결은 일반적으로 다른 연결보다 덜 안정하여 이용가능한 항체 융합 단백질을 덜 생성한다. 술포-NHS는 특히 카르보디이미드 커플링의 안정성을 증진시킬 수 있다. 카르보디이미드 커플링 (예컨대 EDC)은, 술포-NHS와 함께 사용되는 경우에, 카르보디이미드 커플링 반응 단독보다 가수분해에 대해 더 저항성인 에스테르를 형성한다.

[0463] III. 제조 방법

[0464] 일부 실시양태에서, CD93에 특이적으로 결합하는 항-CD93 구축물 또는 항체 모이어티를 제조하는 방법, 및 항-CD93 구축물 또는 항체 모이어티의 제조 동안 생산되는 조성물, 예컨대 폴리뉴클레오티드, 핵산 구축물, 벡터, 숙주 세포, 또는 배양 배지가 제공된다. 본원에 기재된 항-CD93 구축물 또는 항체 모이어티 또는 조성물은 일반적으로 하기 및 보다 구체적으로 실시예에 기재된 바와 같은 다수의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0465] 항체 발현 및 생산

[0466] 본원에 기재된 항체 (항-CD93 모노클로날 항체, 항-CD93 이중특이적 항체, 및 항-CD93 항체 모이어티 포함)는 하기 및 실시예에 기재된 것을 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0467] 모노클로날 항체

[0468] 모노클로날 항체는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 수득되며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형 (예를 들어, 이성질화, 아미드화)을 제외하고는 동일하다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 별개의 항체의 혼합물이 아닌 것으로서 항체의 특징을 나타낸다. 예를 들어, 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법 (미국 특허 번호 4,816,567)에 의해 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 햄스터 또는 라마는 면역화에 사용되는 단백질에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 도출하기 위해 상기 기재된 바와 같이 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내 면역화될 수 있다. 이어서, 림프구를 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다 (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986). 낙타에서의 면역화에 대해서는 또한 실시예 1을 참조한다.

[0469] 면역화제는 전형적으로 항원 단백질 또는 그의 융합 변이체를 포함할 것이다. 일반적으로, 인간 기원의 세포를

원하는 경우에는 말초 혈액 림프구 ("PBL")가 사용되거나, 또는 비-인간 포유동물 공급원을 원하는 경우에는 비장 세포 또는 림프절 세포가 사용된다. 이어서, 림프구를 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 불멸화 세포주와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다. 문헌 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press (1986), pp. 59-103].

[0470] 불멸화 세포주는 통상적으로 형질전환된 포유동물 세포, 특히 설치류, 소 및 인간 기원의 골수종 세포이다. 통상적으로, 래트 또는 마우스 골수종 세포주가 사용된다. 이와 같이 제조된 하이브리도마 세포는, 바람직하게는 융합되지 않은 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 1종 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에 시딩되고 성장된다. 예를 들어, 모 골수종 세포에 효소 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT)가 결여된 경우에, 하이브리도마용 배양 배지는 전형적으로 HGPRT-결핍 세포의 성장을 막는 물질인 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘 (HAT 배지)을 포함할 것이다.

[0471] 바람직한 불멸화 골수종 세포는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 안정한 높은-수준의 생산을 지지하고, 배지, 예컨대 HAT 배지에 감수성인 것이다. 이들 중에서, 뮤린 골수종 세포주, 예컨대 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 솔크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터(Salk Institute Cell Distribution Center)로부터 입수가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유래된 것, 및 미국 버지니아주 마나사스 소재의 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection)으로부터 입수가능한 SP-2 세포 (및 그의 유도체, 예를 들어, X63-Ag8-653)가 바람직하다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주도 또한 인간 모노클로날 항체의 생산에 대해 기재되었다 (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).

[0472] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 항원에 대해 지시된 모노클로날 항체의 생산에 대해 검정된다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 결합 특이성이 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 유동 세포측정법, 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정된다.

[0473] 하이브리도마 세포가 배양되는 배양 배지는 목적하는 항원에 대해 지시된 모노클로날 항체의 존재에 대해 검정될 수 있다. 바람직하게는, 모노클로날 항체의 결합 친화도 및 특이성은 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA), 효소-연결 검정 (ELISA), 또는 BLI에 의해 결정될 수 있다. 이러한 기술 및 검정은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 결합 친화도는 문헌 [Munson et al., Anal. Biochem., 107:220 (1980)]의 스캐차드 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0474] 목적하는 특이성, 친화도, 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 확인한 후, 클론을 제한 희석 절차에 의해 서브클로닝하고, 표준 방법에 의해 성장시킬 수 있다 (Goding, 상기 문헌). 이러한 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어 D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포는 포유동물에서 종양으로서 생체내 성장시킬 수 있다.

[0475] 서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체는 통상적인 이뮤노글로불린 정제 절차, 예컨대 예를 들어 단백질 A-세파로스, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 배양 배지, 복수액, 또는 혈청으로부터 적합하게 분리된다.

[0476] 모노클로날 항체는 또한 재조합 DNA 방법, 예컨대 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 것에 의해, 상기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 모노클로날 항체를 코딩하는 mRNA는 통상적인 절차를 사용하여 (예를 들어, 뮤린 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 cDNA에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고 서열분석된다. 하이브리도마 세포는 이러한 mRNA의 바람직한 공급원으로서의 역할을 한다. 일단 단리되면, cDNA를 발현 벡터 내로 넣을 수 있고, 이어서 이를 달리 이뮤노글로불린 단백질을 생산하지 않는 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이(E. coli) 세포, 원숭이 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 골수종 세포 내로 형질감염시켜, 이러한 재조합 숙주 세포에서 모노클로날 항체를 합성한다. 항체를 코딩하는 DNA의 박테리아에서의 재조합 발현에 대한 종설 논문은 문헌 [Skerra et al., Curr. Opinion in Immunol., 5:256-262 (1993) 및 Pluecthun, Immunol. Revs. 130:151-188 (1992)]을 포함한다.

[0477] 추가 실시양태에서, 항체는 문헌 [McCafferty et al., Nature, 348:552-554 (1990)]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 항체 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 문헌 [Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991) 및 Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991)]은 파지 라이브러리를 사용한 뮤린 및 인간 항체의 단리를

각각 기재한다. 후속 간행물은 쇄 셔플링에 의한 고친화도 (nM 범위) 인간 항체의 생산 (Marks et al., Bio/Technology, 10:779-783 (1992)), 뿐만 아니라 매우 큰 파지 라이브러리를 구축하기 위한 전략으로서 조합 감염 및 생체내 재조합 (Waterhouse et al., Nucl. Acids Res., 21:2265-2266 (1993))을 기재한다. 따라서, 이들 기술은 모노클로날 항체의 단리를 위한 전통적인 모노클로날 항체 하이브리도마 기술에 대한 실행가능한 대안이다.

[0478] DNA는 또한, 예를 들어 상동 뮤린 서열 대신 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열을 치환시키거나 (미국 특허 번호 4,816,567; 문헌 [Morrison, et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 81:6851 (1984)]), 또는 이뮤노글로불린 코딩 서열에 비-이뮤노글로불린 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 공유 연결시킴으로써 변형시킬 수 있다. 전형적으로, 이러한 비-이뮤노글로불린 폴리펩티드는 항체의 불변 도메인을 치환시키거나, 또는 항체의 하나의 항원-결합 부위의 가변 도메인을 치환시켜 항원에 대한 특이성을 갖는 하나의 항원-결합 부위 및 상이한 항원에 대한 특이성을 갖는 또 다른 항원-결합 부위를 포함하는 키메라 2가 항체를 생성한다.

[0479] 본원에 기재된 모노클로날 항체는 1가일 수 있으며, 그의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 하나의 방법은 이뮤노글로불린 경쇄 및 변형된 중쇄의 재조합 발현을 수반한다. 중쇄는 중쇄 가교를 방지하도록 일반적으로 Fc 영역 내의 임의의 지점에서 말단절단된다. 대안적으로, 관련 시스테인 잔기는 또 다른 아미노산 잔기로 치환될 수 있거나 또는 가교를 방지하도록 결실된다. 시험관내 방법이 또한 1가 항체를 제조하는데 적합하다. 그의 단편, 특히 Fab 단편을 생산하기 위한 항체의 소화는 관련 기술분야에 공지된 상용 기술을 사용하여 달성될 수 있다.

[0480] 키메라 또는 하이브리드 항체는 또한 가교제를 수반하는 것을 비롯한 합성 단백질 화학에 공지된 방법을 사용하여 시험관내 제조될 수 있다. 예를 들어, 디술피드-교환 반응을 사용하여 또는 티오에테르 결합을 형성하는 것에 의해 면역독소를 구축될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-메르캅토부티르이미데이트를 포함한다.

[0481] 항체 모이어티를 코딩하는 핵산 분자

[0482] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD93 구축물 또는 항체 모이어티 중 어느 하나를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 중 어느 하나를 사용하여 제조된 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 항체 모이어티)의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 항체 모이어티)의 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 핵산 분자는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 핵산 분자는 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0483] 일부 이러한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는 1개의 핵산 분자로부터, 또는 2개의 별개의 핵산 분자로부터, 2개의 별개의 폴리펩티드로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 예컨대 항체가 scFv인 경우에, 단일 폴리뉴클레오티드는 함께 연결된 중쇄 및 경쇄 둘 다를 포함하는 단일 폴리펩티드를 코딩한다.

[0484] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 항체 모이어티)의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 번역되는 경우에 중쇄 또는 경쇄의 N 말단에 위치하는 리더 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 상기 논의된 바와 같이, 리더 서열은 천연 중쇄 또는 경쇄 리더 서열일 수 있거나, 또는 또 다른 이종 리더 서열일 수 있다.

[0485] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 DNA이다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 RNA이다. 일부 실시양태에서, RNA는 mRNA이다.

[0486] 핵산 분자는 관련 기술분야에서 통상적인 재조합 DNA 기술을 사용하여 구축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 선택된 숙주 세포에서의 발현에 적합한 발현 벡터이다.

[0487] 핵산 구축물

[0488] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나를 포함하는 핵산 구축물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 제조된 핵산 구축물이 제공된다.

[0489] 일부 실시양태에서, 핵산 구축물은 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 유전자에 상응하며, 여기서 프로모터는 유전자에 대한 야생형 프로모터이

다.

[0490] 벡터

[0491] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 항체 모이어티) 또는 본원에 기재된 핵산 구축물 중 어느 하나의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 제조된 벡터가 제공된다. 항-CD93 구축물, 예컨대 항체, scFv, 융합 단백질 또는 본원에 기재된 구축물의 다른 형태 (예를 들어, 항-CD93 scFv) 중 어느 것을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 또한 제공된다. 이러한 벡터는 DNA 벡터, 파지 벡터, 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 벡터는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열 및 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는 벡터로부터 2개의 별개의 폴리펩티드로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는, 예컨대 예를 들어 항체가 scFv인 경우에 단일 폴리펩티드의 일부로서 발현된다.

[0492] 일부 실시양태에서, 제1 벡터는 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 벡터는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 벡터 및 제2 벡터는 유사한 양 (예컨대 유사한 몰량 또는 유사한 질량)으로 숙주 세포 내로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 5:1 내지 1:5의 몰 비 또는 질량 비의 제1 벡터 및 제2 벡터가 숙주 세포 내로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 중쇄를 코딩하는 벡터 및 경쇄를 코딩하는 벡터에 대해 1:1 내지 1:5의 질량 비가 사용된다. 일부 실시양태에서, 중쇄를 코딩하는 벡터 및 경쇄를 코딩하는 벡터에 대해 1:2의 질량 비가 사용된다.

[0493] 일부 실시양태에서, CHO 또는 CHO-유래 세포에서, 또는 NSO 세포에서 폴리펩티드의 발현을 위해 최적화된 벡터가 선택된다. 예시적인 이러한 벡터는, 예를 들어 문헌 [Running Deer et al., Biotechnol. Prog. 20:880-889 (2004)]에 기재되어 있다.

[0494] 숙주 세포

[0495] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 폴리펩티드, 핵산 구축물 및/또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 제조된 숙주 세포가 제공된다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 발효 조건 하에 본원에 기재된 항체 모이어티 중 어느 것을 생산할 수 있다.

[0496] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 항체 모이어티)는 원핵 세포, 예컨대 박테리아 세포에서; 또는 진핵 세포, 예컨대 진균 세포 (예컨대 효모), 식물 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포에서 발현될 수 있다. 이러한 발현은, 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 절차에 따라 수행될 수 있다. 폴리펩티드를 발현하는데 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포는 COS 세포, 예컨대 COS 7 세포; 293 세포, 예컨대 293-6E 세포; CHO 세포, 예컨대 CHO-S, DG44. Lec13 CHO 세포, CHOZN® 및 FUT8 CHO 세포; PER.C6® 세포 (크루셀); 및 NSO 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 모이어티 (예를 들어, 항-CD93 항체 모이어티)는 효모에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 US 2006/0270045 A1을 참조한다. 일부 실시양태에서, 특정한 진핵 숙주 세포는 항체 모이어티의 중쇄 및/또는 경쇄에 목적하는 번역후 변형을 만드는 그의 능력에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CHO 세포는 293 세포에서 생산된 동일한 폴리펩티드보다 더 높은 수준의 시알릴화를 갖는 폴리펩티드를 생산한다.

[0497] 목적하는 숙주 세포 내로의 1개 이상의 핵산의 도입은 인산칼슘 형질감염, DEAE-덱스트란 매개 형질감염, 양이온성 지질-매개 형질감염, 전기천공, 형질도입, 감염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 비제한적인 예시적인 방법은 예를 들어 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)]에 기재되어 있다. 핵산은 임의의 적합한 방법에 따라 목적하는 숙주 세포에서 일시적으로 또는 안정하게 형질감염될 수 있다.

[0498] 본 출원은 또한 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 벡터 중 어느 것을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 항-CD93 항체를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 이종 DNA를 과다발현할 수 있는 임의의 숙주 세포가 관심 항체, 폴리펩티드 또는 단백질을 코딩하는 유전자를 단리하기 위한 목적으로 사용될 수 있다. 포유동물 숙주 세포의 비제한적 예는 COS, HeLa, 및 CHO 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, PCT 공개 번호 WO 87/04462를 참조한다. 적합한 비-포유동물 숙주 세포는 원핵생물 (예컨대 이. 콜라이 또는 비. 서브틸리스(B. subtillis)) 및 효모 (예컨대 에스. 세레비지아에(S. cerevisiae), 에스. 폼베(S. pombe); 또는 케이. 락티스(K. lactis))를 포함한다.

[0499] 일부 실시양태에서, 항체 모이어티는 무세포 시스템에서 생산된다. 비제한적인 예시적인 무세포 시스템은, 예를 들어 문헌 [Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo et al., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003)]에 기재되어 있다.

[0500] 배양 배지

[0501] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 항체 모이어티, 폴리뉴클레오티드, 핵산 구축물, 벡터, 및/또는 숙주 세포를 포함하는 배양 배지가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 제조된 배양 배지가 제공된다.

[0502] 일부 실시양태에서, 배지는 하이포크산틴, 아미노프테린, 및/또는 티미딘을 포함한다 (예를 들어, HAT 배지). 일부 실시양태에서, 배지는 혈청을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 배지는 혈청을 포함한다. 일부 실시양태에서, 배지는 D-MEM 또는 RPMI-1640 배지이다. 일부 실시양태에서, 배지는 화학적으로 규정된 배지이다. 일부 실시양태에서, 화학적으로 규정된 배지는 숙주 세포주에 대해 최적화된다.

[0503] 항체 모이어티의 정제

[0504] 항-CD93 구축물 (예를 들어, 항-CD93 모노클로날 항체 또는 다중특이적 항체)은 임의의 적합한 방법에 의해 정제될 수 있다. 이러한 방법은 친화성 매트릭스 또는 소수성 상호작용 크로마토그래피의 사용을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 친화성 리간드는 ROR1 ECD 및 항체 불변 영역에 결합하는 리간드를 포함한다. 예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 또는 항체 친화성 칼럼은 불변 영역에 결합하고 Fc 단편을 포함하는 항-CD93 구축물을 정제하는데 사용될 수 있다. 소수성 상호작용 크로마토그래피, 예를 들어 부틸 또는 페닐 칼럼이 또한 일부 폴리펩티드, 예컨대 항체를 정제하는데 적합할 수 있다. 이온 교환 크로마토그래피 (예를 들어 음이온 교환 크로마토그래피 및/또는 양이온 교환 크로마토그래피)는 또한 일부 폴리펩티드, 예컨대 항체를 정제하는데 적합할 수 있다. 혼합-모드 크로마토그래피 (예를 들어 역상/음이온 교환, 역상/양이온 교환, 친수성 상호작용/음이온 교환, 친수성 상호작용/양이온 교환 등)도 또한 일부 폴리펩티드, 예컨대 항체를 정제하는데 적합할 수 있다. 폴리펩티드를 정제하는 많은 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0505] V. 치료 방법

[0506] 또한, 개체에서 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 개체에서 면역 반응을 조정하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 본원에 기재된 항-CD93 구축물을 개체 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 본 섹션에서의 항-CD93 구축물에 관한 논의는 본 출원에 기재된 임의의 항-CD93 구축물, 예컨대 다중특이적 항-CD93 구축물, 예컨대 항-CD93 융합 단백질, 예컨대 항-CD93/아플리베르셉트 융합 단백질을 포함한 항-CD93/VEGFR 융합 단백질에 적용되는 것으로 이해되어야 한다.

[0507] 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 본원에 기재된 항-CD93 구축물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 면역 반응을 조정하는 방법이 제공된다. 예시적인 질환 또는 상태는 연령-관련 황반 변성 (AMD), 당뇨병성 황반 부종 (DME), 맥락막 신생혈관화 (CNV) 및 암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0508] 일부 실시양태에서, 개체에게 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티

는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 13의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 14의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0509] 일부 실시양태에서, 개체에게 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 i) 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, 항-CD93 V_L은 i) 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.

[0510] 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0511] 일부 실시양태에서, 개체에게 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산

서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 45의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 46의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0512] 일부 실시양태에서, 개체에게 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 78의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0513] 일부 실시양태에서, 개체에게 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서 V_{H-2}는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-

CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 항체 모이어티는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항-CD93 항체로부터 유래된 인간화 항체이며, 여기서 V_H는 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_L은 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다.

[0514] 일부 실시양태에서, a) 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하며, 여기서 2개의 중쇄는 각각 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H)을 포함하고, 여기서 2개의 경쇄는 각각 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 것인, CD93을 특이적으로 인식하는 전장 항체, 및 b) 서열식별번호: 325의 아미노산 서열을 포함하는 VEGF 결합 모이어티를 포함하며, 여기서 VEGF 결합 모이어티는 전장 항체의 중쇄 중 하나 또는 둘 다에 융합된 것인 항-CD93 구축물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, VEGF 결합 모이어티는 전장 항체의 둘 다의 중쇄의 C-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, VEGF 결합 모이어티는 링커를 통해 전장 항체에 융합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 GS 링커이거나 또는 서열식별번호: 225-232 및 338로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 링커는 서열식별번호: 338의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 V_H는 서열식별번호: 287, 및 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L은 서열식별번호: 288, 및 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 전장 항체는 IgG1 이소형 (예컨대 인간 IgG1 이소형)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 342의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 343의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 366에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 융합 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체, 및 서열식별번호: 367에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 항-CD93 구축물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태 (예컨대 AMD, DME, CNV, 또는 암)를 치료하는 방법이 제공된다.

[0515] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "예시적인 치환"으로 제한된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 본 출원의 표 2에 제시된 "바람직한 치환"으로 제한된다.

[0516] 일부 실시양태에서, 대상체에게 본원에 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 종양 성장을 항-CD93 구축물의 부재 하에서의 종양 성장과 비교하여 적어도 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 90% 초과만큼 지연시킨다.

[0517] 일부 실시양태에서, 대상체에게 본원에 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양의 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기를 감소시키는 것은 대상체

에서 종양 부피를 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기를 감소시키는 것은 대상체에서 종양 치수 (예를 들어, 직경)를 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 항-CD93 구축물의 투여가 없는 대상체에서의 대응물 종양의 크기와 비교하여 적어도 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 90% 초과만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 항-CD93 구축물의 투여가 없는 대상체에서의 대응물 종양의 크기와 비교하여 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 90%로 감소된다.

[0518] 일부 실시양태에서, 대상체에게 본원에 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 1종 이상의 종양을 제거하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 제거는 항-CD93 구축물 후 약 3일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 또는 약 8주 초과 후에 발생한다.

[0519] 일부 실시양태에서, 대상체에게 본원에 기재된 항-CD93 구축물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 내로의 면역 세포 침윤을 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 종양 내로의 면역 세포 침투를 항-CD93 구축물의 투여가 없는 대상체에서의 것과 비교하여 적어도 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 90% 초과만큼 증가시킨다.

[0520] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 366에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 융합 폴리펩티드, 또는 적어도 약 80% (예컨대 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체, 및 서열식별번호: 367에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항-CD93 구축물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 1개 이상의 종양을 제거하고/거나, 종양의 크기를 감소시키고/거나, 대상체에서 종양 내로의 면역 세포 침윤을 촉진하는 방법이 제공된다.

[0521] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예를 들어, 본원에 기재된 다중특이적 항-CD93 구축물 중 어느 하나)을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 1개 이상의 종양을 제거하고/거나, 종양의 크기를 감소시키고/거나, 대상체에서 종양 내로의 면역 세포 침윤을 촉진하는 방법이 제공되며, 여기서 항-CD93 구축물은 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 차단할 수 있다.

[0522] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항-CD93 구축물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 1개 이상의 종양을 제거하고/거나, 종양의 크기를 감소시키고/거나, 대상체에서 종양 내로의 면역 세포 침윤을 촉진하는 방법이 제공되며, 여기서 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 CD93과 MMRN2 사이의 상호작용을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 차단할 수 있다.

[0523] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항-CD93 구축물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 1개 이상의 종양을 제거하고/거나, 종양의 크기를 감소시키고/거나, 대상체에서 종양 내로의 면역 세포 침윤을 촉진하는 방법이 제공되며, 여기서 다중특이적 항-CD93 구축물은 1 nM 미만, 약 1 nM, 약 2nM, 약 3nM, 약 4nM, 약 5nM, 약 10nM, 약 20nM, 약 30nM, 약 40 nM, 약 50 nM, 또는 약 50 nM 초과의 생물층 간섭측정법에 의한 해리 상수 측정치로 VEGFA에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항-CD93 구축물은 약 2nM의 생물층 간섭측정법에 의한 해리 상수 측정치로 VEGFA에 결합할 수 있다.

[0524] 질환 또는 상태

[0525] 본원에 기재된 방법은 비정상적 혈관 구조와 연관된 임의의 질환 또는 상태에 적용가능하다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 신생혈관화와 연관된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 피부 건선이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 양성 종양이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다.

[0526] 신생혈관화와 연관된 질환

[0527] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 신생혈관화와 연관된다. 본원에 기재된 "신생혈관화"는 새로운 혈관계가 기존 혈관계로부터 발생되는 현상을 지칭한다.

[0528] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 눈의 신생혈관화와 연관된다.

[0529] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 습성 AMD로도 공지된 맥락막 신생혈관화 (CNV)이다. 맥락막 신생혈관화

는 맥락막에서 기원한 새로운 혈관이 브루크 막의 파괴를 통해 망막 색소 상피-하 (RPE-하) 또는 망막하 공간으로 성장하는 것을 수반할 수 있고, 이는 시각 상실의 주요 원인일 수 있다. CNV는 수주 내에 눈에 띄는 중심 시각의 갑작스러운 저하를 일으킬 수 있다. 발생할 수 있는 다른 증상은 색 장애 및 변시증 (직선이 파상선으로 보이는 왜곡)을 포함한다. 새로운 혈관의 출혈은 CNV의 증상의 개시를 가속화할 수 있다. CNV는 또한 눈 뒤의 압박감을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 제약 조성물은 CNV 또는 신생혈관화와 연관된 눈 상태를 치료하는데 사용된다.

[0530] 진행성 "습성" 형태 (신생혈관성 또는 삼출성)의 AMD는 덜 흔하지만, 빈번하게는 환자에서 중심 시각의 신속하고 종종 실질적인 상실을 유발할 수 있다. 습성 형태의 AMD에서, 맥락막 신생혈관화는 망막 색소 상피 아래에서 및 이를 통해 성장할 수 있는 혈관망을 형성하고 발달한다. 이는 망막하 공간으로의 혈장의 누출 및/또는 출혈을 동반하기 때문에, 이것이 황반에서 발생하는 경우에 중심 시각의 심각한 갑작스런 상실이 있을 수 있다. 용어 "AMD"는, 달리 명시되지 않는 한, 건성 AMD 또는 습성 AMD일 수 있다. 본 출원은 AMD, 습성 AMD 및/또는 건성 AMD의 치료 또는 예방을 고려한다.

[0531] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 망막 정맥 폐쇄 (RVO) 후 황반 부종이다.

[0532] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 당뇨병성 황반 부종 (DME)이다. 당뇨병성 황반 부종 (DME)은 황반 내의 혈관으로부터의 유체의 누출로 인한 당뇨병에서의 망막의 팽윤이다. 황반은 망막의 중심 부분으로, 원추가 풍부한 작은 영역이며, 색을 검출하고 주간 시각이 그에 의존하는 특수화된 신경 말단이다. 황반 부종이 발생함에 따라, 중심 시야의 중간 또는 바로 옆에서 흐려짐이 발생한다. 당뇨병성 황반 부종으로부터의 시각 상실은 수개월의 기간에 걸쳐 진행될 수 있고, 분명하게 초점을 맞추는 것을 불가능하게 한다. DME의 흔한 증상은 흐린 시각, 비문증, 복시, 및 치료되지 않는 경우 최종적으로는 실명이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 제약 조성물은 DME를 치료하는데 사용된다.

[0533] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 망막 정맥 폐쇄이다. 망막 정맥 폐쇄는 망막으로부터 혈액을 운반하는 작은 정맥의 차단이다. 망막은 빛 영상을 신경 신호로 전환시키고 이를 뇌로 보내는 내부 눈 뒤쪽의 조직 층이다. 망막 정맥 폐쇄는 동맥의 경화 (아테롬성동맥경화증) 및 혈병의 형성에 의해 가장 종종 유발된다. 망막에서 보다 작은 정맥 (분지 정맥 또는 BRVO)의 차단은 종종, 아테롬성동맥경화증에 의해 비후되거나 경화된 망막 동맥이 교차하여 망막 정맥에 압력을 가하는 위치에서 발생한다. 망막 정맥 폐쇄의 증상은 한쪽 눈의 전부 또는 일부에서의 갑작스러운 흐려짐 또는 시각 상실을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 제약 조성물은 망막 정맥 폐쇄를 치료하는데 사용된다.

[0534] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 DME를 갖는 환자에서의 당뇨병성 망막병증 (DR)이다.

[0535] 암

[0536] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질환 또는 상태는 암이다. 본원에 기재된 방법 중 어느 것을 사용하여 치료될 수 있는 암은 임의의 유형의 암을 포함한다. 본 출원에 기재된 바와 같은 작용제로 치료될 암의 유형은 암종, 모세포종, 육종, 양성 및 악성 종양, 및 악성종양, 예를 들어 육종, 암종, 및 흑색종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 성인 종양/암 및 소아 종양/암이 또한 포함된다.

[0537] 다양한 실시양태에서, 암은 초기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국부 진행성 암, 전이성 암, 완화 상태의 암, 재발성 암, 보조 세팅의 암, 신보조 세팅의 암, 또는 요법에 실질적으로 불응성인 암이다.

[0538] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다.

[0539] 일부 실시양태에서, 암은 CD93+ 종양 내피 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 내 내피 세포의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%는 CD93 양성이다. 일부 실시양태에서, 암은 대상체에서 정상 조직의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 CD93+ 내피 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 암을 갖지 않는 대상체 또는 대상체의 군에서 상응하는 기관의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 CD93+ 내피 세포를 포함한다.

[0540] 일부 실시양태에서, 암은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 대상체에서 정상 조직의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 암을 갖지 않는 대상체 또는 대상체의 군에서 상응하는 기관의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다.

[0541] 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 고형 종양)은 종양 저산소증을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 암은

적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5%의 피모니다졸 양성 백분율 (즉, 피모니다졸 양성 면적을 총 종양 면적으로 나눈 것)을 특징으로 한다.

[0542] 본 출원의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 항문암, 성상세포종 (예를 들어, 소뇌 및 뇌), 기저 세포 암종, 방광암, 골암, (골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌 종양 (예를 들어, 신경교종, 뇌간 신경교종, 소뇌 또는 뇌 성상세포종 (예를 들어, 성상세포종, 악성 신경교종, 수모세포종, 및 교모세포종), 유방암, 자궁경부암, 결장암, 뇌암, 결장직장암, 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암), 식도암, 안암 (예를 들어, 안내 흑색종 및 망막모세포종), 위 (위의) 암, 위장 기질 종양 (GIST), 두경부암, 간세포 (간) 암 (예를 들어, 간 암종 및 간세포암), 간암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평세포 암종), 수모세포종, 흑색종, 중피종, 골수이형성 증후군, 비인두암, 신경모세포종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 복막암, 뇌하수체 종양, 직장암, 신암, 신우 및 요관암 (이행 세포암), 횡문근육종, 피부암 (예를 들어, 비-흑색종 (예를 들어, 편평 세포 암종), 흑색종, 및 메르켈 세포 암종), 소장암, 편평 세포암, 고환암, 갑상선암, 및 결절성 경화증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 암의 추가의 예는 문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 19th Edition, § on Hematology and Oncology, published by Merck Sharp & Dohme Corp., 2011 (ISBN 978-0-911910-19-3); The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 20th Edition, § on Hematology and Oncology, published by Merck Sharp & Dohme Corp., 2018 (ISBN 978-0-911-91042-1) (2018 digital online edition at internet website of Merck Manuals); 및 SEER Program Coding and Staging Manual 2016]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다.

[0543] 대상체

[0544] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물 (예컨대 인간)이다.

[0545] 일부 실시양태에서, 대상체는 CD93+ 내피 세포를 포함하는 비정상적 혈관을 포함하는 조직을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관을 갖는 조직 내의 내피 세포의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%은 CD93 양성이다. 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관을 갖는 조직은 대상체에서 정상 조직의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 CD93+ 내피 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관을 갖는 조직은 비정상적 혈관을 갖지 않는 대상체 또는 대상체 군에서 상응하는 기관의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 CD93+ 내피 세포를 포함한다.

[0546] 일부 실시양태에서, 대상체는 IGFBP7+ 혈관을 포함하는 비정상적 혈관을 포함하는 조직을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조직은 대상체에서 정상 조직의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조직은 비정상적 혈관을 갖지 않는 대상체 또는 대상체의 군에서 상응하는 기관의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다.

[0547] 일부 실시양태에서, 대상체는 비정상적 혈관 구조에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관 구조는 CD93+ 내피 세포를 특징으로 한다 (예를 들어, CD93+ CD31+ 세포를 측정하는 것에 의함). 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관을 갖는 조직 내의 내피 세포의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%은 CD93 양성이다. 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관을 갖는 조직은 대상체에서 정상 조직의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 CD93+ 내피 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관을 갖는 조직은 비정상적 혈관을 갖지 않는 대상체 또는 대상체 군에서 상응하는 기관의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 CD93+ 내피 세포를 포함한다.

[0548] 일부 실시양태에서, 비정상적 혈관 구조는 IGFBP7+ 혈관의 비정상적 수준을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 조직은 대상체에서 정상 조직의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조직은 비정상적 혈관을 갖지 않는 대상체 또는 대상체의 군에서 상응하는 기관의 것보다 적어도 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100% 더 많은 IGFBP7+ 혈관을 포함한다.

[0549] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1종의 선행 요법을 받는다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 방사선 요법, 화학요법 및/또는 면역요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 선행 요법에 대해 저항성, 불응성, 또는 재발성이다.

[0550] 항-CD93 구축물의 투여 및 투여 방법

[0551] 개체에게 투여되는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는 항-CD93 구축물의 투여 요법 (예컨대 구체적 투여량 및 빈도)은 특정한 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체, 예컨대 항-CD93 융합 단백질), 투여 방식, 및 치료될 질환 또는 상태의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부

실시양태에서, 질환 또는 상태의 유형은 암이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 객관적 반응 (예컨대 부분 반응 또는 완전 반응)을 발생시키는데 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 개체에서 완전 반응을 발생시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 개체에서 부분 반응을 발생시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)로 치료된 개체의 집단 중에서 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 중 어느 것 초과의 전체 반응률을 생성하기에 충분한 양이다. 본원에 기재된 치료 방법에 대한 개체의 반응은, 예를 들어 RECIST 수준에 기초하여 결정될 수 있다.

[0552] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 개체의 무진행 생존을 연장시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 개체의 전체 생존을 연장시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)로 치료된 개체의 집단 중에서 약 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 것 초과의 임상 이익을 생성하기에 충분한 양이다.

[0553] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체) 단독의 또는 제2, 제3, 및/또는 제4 작용제와 조합된 것의 유효량은 치료 전 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기, 암 세포의 수, 또는 종양 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 (예를 들어, 위약 치료를 받은) 다른 대상체에서의 상응하는 활성과 비교하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 것 만큼 종양의 크기를 감소시키거나, 암 세포의 수를 감소시키거나, 또는 종양의 성장 속도를 감소시키기에 충분한 양이다. 표준 방법, 예컨대 정제된 효소를 사용한 시험관내 검정, 세포-기반 검정, 동물 모델, 또는 인간 시험이 이러한 효과의 크기를 측정하는데 사용될 수 있다.

[0554] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 조성물이 개체에게 투여되는 경우에 독성학적 효과 (즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준 초과의 효과)를 유도하는 수준 미만이거나 또는 잠재적 부작용이 제어 또는 허용될 수 있는 수준인 양이다.

[0555] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 동일한 투여 요법에 따른 조성물의 최대 허용 용량 (MTD)에 가까운 양이다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 MTD의 약 80%, 90%, 95%, 또는 98% 중 어느 것 초과이다.

[0556] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 치료를 받지 않은 개체의 것과 비교하여 질환 또는 상태의 진행을 (예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%만큼) 둔화시키거나 억제하는 양이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 자가면역 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 감염이다.

[0557] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 치료를 받지 않은 개체의 것과 비교하여 상태 (예를 들어, 이식)의 부작용 (자가면역 반응)을 (예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%만큼) 감소시키는 양이다.

[0558] 상기 측면 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물 (예컨대 항-CD93 모노클로날 또는 다중특이적 항체)의 유효량은 약 0.001 μg/kg 내지 약 100mg/kg 총 체중의 범위, 예를 들어, 약 0.005 μg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.01 μg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 0.01 μg/kg 내지 약 1 mg/kg이다.

[0559] 일부 실시양태에서, 치료는 항-CD93 구축물의 1회 초과의 투여 (예컨대 항-CD93 구축물의 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9회, 또는 10회 투여)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2회 투여는 약 1주 내에 수행된다. 일부 실시양태에서, 제2 투여는 제1 투여의 완료의 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 후에 수행된다. 일부 실시양태에서, 제2 투여는 제1 투여의 완료의 약 1-14일, 1-10일, 1-7일, 2-6일, 또는 3-5일 후에 수행된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 1주 약 1-3회 (예컨대 1주 약 1회, 1주 약 2회, 또는 1주 약 3회) 투여된다.

[0560] 항-CD93 구축물은 개체 (예컨대 인간)에게, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 경점막, 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 실

시양태에서, 항-CD93 구축물은 개체에게 투여되는 동안 제약 조성물에 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지속 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 근육내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구로 투여된다.

[0561] 조합 요법

[0562] 본 출원은 또한 질환 또는 상태 (예컨대 암)를 치료하기 위해 개체에게 항-CD93 구축물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 방법은 제2 작용제 또는 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 질환 또는 상태를 치료하기 위한 표준 또는 통상적으로 사용되는 작용제 또는 요법이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 화학요법제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 수술을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 방사선 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 면역요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 세포 요법 (예컨대 면역 세포 (예를 들어, CAR T 세포)를 포함하는 세포 요법)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 또는 요법은 혈관신생 억제제를 포함한다.

[0563] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항대사물 작용제는 5-FU이다.

[0564] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역 체크포인트 조정제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 조정제는 PD-L1, PD-L2, CTLA4, PD-L2, PD-1, CD47, TIGIT, GITR, TIM3, LAG3, CD27, 4-1BB, 및 B7H4로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 단백질의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 단백질은 PD-1이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항-PD-1 항체 또는 그의 단편이다.

[0565] 일부 실시양태에서, 제2 요법은 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 키메라 항원 수용체를 발현하는 면역 세포를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 T 세포 (예컨대 CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포)이다. 일부 실시양태에서, 키메라 항원 수용체는 종양 항원에 결합한다.

[0566] 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 동일한 단위 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 상이한 단위 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 동일한 단위 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD93 구축물은 제2 작용제 또는 요법과 상이한 단위 투여 형태로 투여된다.

[0567] VI. 조성물, 키트 및 제조 물품

[0568] 또한, 본원에 기재된 항-CD93 구축물 또는 항-CD93 항체 모이어티, 항체 모이어티를 코딩하는 핵산, 항체 모이어티를 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포 중 어느 하나를 포함하는 조성물 (예컨대 제제)이 본원에 제공된다.

[0569] 본원에 기재된 항-CD93 구축물의 적합한 제제는 목적하는 정도의 순도를 갖는 항-CD93 구축물 또는 항-CD93 항체 모이어티를 임의적인 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합하는 것에 의해 동결건조 제제 또는 수용액의 형태로 수득될 수 있다. 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린을 포함한 다른 탄수화물; 킬레이트화제 예컨대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르

비돌; 염-형성 반대-이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어 Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 트윈(TWEEN)™, 플루로닉스(PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 피하 투여에 적합화된 동결건조 제제는 WO97/04801에 기재되어 있다. 이러한 동결건조 제제는 적합한 희석제를 사용하여 높은 단백질 농도로 재구성될 수 있고, 재구성된 제제는 본원에서 영상화, 진단, 또는 치료될 개체에게 피하로 투여될 수 있다.

[0570] 생체내 투여에 사용되는 제제는 멸균되어야 한다. 이는, 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0571] 또한, 본원에 기재된 항-CD93 구축물 또는 항-CD93 항체 모이어티 중 어느 하나를 포함하는 키트가 제공된다. 키트는 본원에 기재된 세포 조성물 또는 치료를 조정하는 방법 중 어느 것에 유용할 수 있다.

[0572] 일부 실시양태에서, CD93에 특이적으로 결합하는 항-CD93 구축물을 포함하는 키트가 제공된다.

[0573] 일부 실시양태에서, 키트는 항-CD93 구축물을 개체 내로 전달할 수 있는 장치를 추가로 포함한다. 비경구 전달과 같은 적용을 위한 하나의 유형의 장치는 조성물을 대상체의 신체 내로 주사하는데 사용되는 시린지이다. 흡입 장치가 또한 특정 적용에 사용될 수 있다.

[0574] 일부 실시양태에서, 키트는 질환 또는 상태, 예를 들어 암, 감염성 질환, 자가면역 질환, 또는 이식을 치료하기 위한 치료제를 추가로 포함한다.

[0575] 본 출원의 키트는 적합한 포장 내에 있다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지, 가요성 포장 (예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충제 및 설명 정보를 제공할 수 있다.

[0576] 따라서, 본 출원은 또한 제조 물품을 제공한다. 제조 물품은 용기, 및 용기 상에 있거나 용기와 회합된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기는 바이알 (예컨대 밀봉된 바이알), 병, 단지, 가요성 포장 등을 포함한다. 일반적으로, 용기는 조성물을 수용하고, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 개체에서 특정한 상태를 영상화, 진단, 또는 치료하는데 사용된다는 것을 나타낸다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 개체에게 조성물을 투여하고 개체를 영상화하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함할 것이다. 라벨은 재구성 및/또는 사용에 대한 지시를 나타낼 수 있다. 조성물을 수용하는 용기는 재구성된 제제의 반복 투여 (예를 들어, 2-6회 투여)를 가능하게 하는 다중-사용 바이알일 수 있다. 패키지 삽입물은 이러한 진단 제품의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 금기사항 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는, 진단 제품의 상업용 패키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 지칭한다. 추가적으로, 제조 물품은 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 및 시린지를 추가로 포함할 수 있다.

[0577] 키트 또는 제조 물품은 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서 저장 및 사용하기에 충분한 양으로 포장된 다중 단위 용량의 조성물 및 사용에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0578] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 범주 및 취지 내에서 여러 실시양태가 가능하다는 것을 인식할 것이다. 본 발명은 이제 하기 비제한적 실시예를 참조하여 보다 상세히 기재될 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0579] 예시적인 실시양태

[0580] 실시양태 1. 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물로서, 여기서 항체 모이어티는 CD93의 결합 에피토프에 대해 제2 중쇄 가변 영역 (V_{H-2}) 및 제2 경쇄 가변 영역 (V_{L-2})을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 경쟁하고, 여기서:

[0581] a) V_{H-2}는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0582] b) V_{H-2}는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0583] c) V_{H-2}는 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0584] d) V_{H-2}는 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0585] e) V_{H-2}는 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0586] f) V_{H-2}는 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0587] g) V_{H-2}는 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0588] h) V_{H-2}는 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0589] i) V_{H-2}는 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0590] j) V_{H-2}는 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0591] k) V_{H-2}는 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0592] l) V_{H-2}는 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함

하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0593] m) V_{H-2}는 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0594] n) V_{H-2}는 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나;

[0595] o) V_{H-2}는 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하거나; 또는

[0596] p) V_{H-2}는 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3을 포함하고, V_{L-2}는 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3을 포함하는 것인

[0597] 항-CD93 구축물.

[0598] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서,

[0599] a) V_H가 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0600] b) V_H가 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0601] c) V_H가 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0602] d) V_H가 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 52의 아미노산

서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0603] e) V_H가 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0604] f) V_H가 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0605] g) V_H가 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0606] h) V_H가 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0607] i) V_H가 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0608] j) V_H가 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0609] k) V_H가 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을

포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0610] l) V_H가 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0611] m) V_H가 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0612] n) V_H가 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나,

[0613] o) V_H가 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하거나, 또는

[0614] p) V_H가 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인

[0615] 항-CD93 구축물.

[0616] 실시양태 3. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0617] 실시양태 4. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 17 또는 304의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 18 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 20, 301, 302, 303, 또는 306의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것

인 항-CD93 구축물.

[0618] 실시양태 5. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고; V_L이 i) 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0619] 실시양태 6. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0620] 실시양태 7. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0621] 실시양태 8. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0622] 실시양태 9. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0623] 실시양태 10. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0624] 실시양태 11. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 129의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0625] 실시양태 12. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 148, 355, 또는 358의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 149 또는 356의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 150, 357 또는 359의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0626] 실시양태 13. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0627] 실시양태 14. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 180 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 181 또는 354의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0628] 실시양태 15. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0629] 실시양태 16. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0630] 실시양태 17. 실시양태 2에 있어서, V_H가 i) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR1, ii) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HC-CDR3, 또는 HC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, V_L이 i) 서열식별번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR1, ii) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR2, 및 iii) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 LC-CDR3, 또는 LC-CDR에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0631] 실시양태 18. 하기를 포함하는, CD93에 특이적으로 결합하는 항체 모이어티를 포함하는 항-CD93 구축물:

[0632] a) 서열식별번호: 13에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 14에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0633] b) 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 30, 및 313-318 중 어느 것에

제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0634] c) 서열식별번호: 45에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 46에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0635] d) 서열식별번호: 61에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 62에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0636] e) 서열식별번호: 77에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 78에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0637] f) 서열식별번호: 93에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0638] g) 서열식별번호: 109에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 110에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0639] h) 서열식별번호: 125에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 126에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0640] i) 서열식별번호: 141에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 142에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0641] j) 서열식별번호: 157 및 360-362 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 158, 및 363-365 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0642] k) 서열식별번호: 173에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 174에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0643] l) 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 190, 및 350-352 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0644] m) 서열식별번호: 205에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 206에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0645] n) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 222에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1,

CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0646] o) 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 288, 및 322-324 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3;

[0647] p) 서열식별번호: 307-312 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 313-318 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3; 또는

[0648] q) 서열식별번호: 319-321 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_H 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC-CDR1, HC-CDR2, 및 HC-CDR3, 및 서열식별번호: 322-324 중 어느 것에 제시된 서열을 갖는 V_L 쇄 영역 내의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3.

[0649] 실시양태 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, V_H가 서열식별번호: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 287, 307-312 및 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고/거나; V_L이 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 288, 313-318 및 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 것인 항-CD93 구축물.

[0650] 실시양태 20. 실시양태 19에 있어서,

[0651] a) V_H가 서열식별번호: 13의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 14의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0652] b) V_H가 서열식별번호: 29 및 307-312 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 30 및 313-318 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0653] c) V_H가 서열식별번호: 45의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 46의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0654] d) V_H가 서열식별번호: 61의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 62의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0655] e) V_H가 서열식별번호: 77의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 78의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0656] f) V_H가 서열식별번호: 93의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 94의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0657] g) V_H가 서열식별번호: 109의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 110의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0658] h) V_H가 서열식별번호: 125의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 126의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0659] i) V_H가 서열식별번호: 141의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 142의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0660] j) V_H가 서열식별번호: 157의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 158의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0661] k) V_H가 서열식별번호: 173의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 174의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0662] l) V_H가 서열식별번호: 189 및 347-349 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 190 및 350-352 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0663] m) V_H가 서열식별번호: 205의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 206의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0664] n) V_H가 서열식별번호: 221의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 222의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0665] o) V_H가 서열식별번호: 287 및 319-321 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 288 및 322-324 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나,

[0666] p) V_H가 서열식별번호: 307-312 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 313-318 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하거나, 또는

[0667] q) V_H가 서열식별번호: 319-321 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하고; V_L이 서열식별번호: 322-324 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 적어도 약 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체를 포함하는 것인

[0668] 항-CD93 구축물.

[0669] 실시양태 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 항체 모이어티가 전장 항체, 이중특이적 항체, 단일-쇄 Fv (scFv) 단편, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2, Fv 단편, 디술피드 안정화된 Fv 단편 (dsFv), (dsFv)2, Fv-Fc 융합체, scFv-Fc 융합체, scFv-Fv 융합체, 디아바디, 트리바디, 및 테트라바디로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항-CD93 구축물.

[0670] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서, 항체 모이어티가 전장 항체인 항-CD93 구축물.

[0671] 실시양태 23. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, 항체 모이어티가 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 및 그의 조합 및 하이브리드로부터의 Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 Fc 단편을 갖는 것인 항-CD93 구축물.

[0672] 실시양태 24. 실시양태 23에 있어서, Fc 단편이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 그의 조합 및 하이브리드로부터의

Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항-CD93 구축물.

[0673] 실시양태 25. 실시양태 23 또는 실시양태 24에 있어서, Fc 단편이 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 감소된 이펙터 기능을 갖는 것인 항-CD93 구축물.

[0674] 실시양태 26. 실시양태 23 또는 실시양태 24에 있어서, Fc 단편이 상응하는 야생형 Fc 단편과 비교하여 증진된 이펙터 기능을 갖는 것인 항-CD93 구축물.

[0675] 실시양태 27. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, 항체 모이어티가 IGFBP7에 대한 CD93의 결합을 차단하는 것인 항-CD93 구축물.

[0676] 실시양태 28. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, 항체 모이어티가 MMRN2에 대한 CD93의 결합을 차단하는 것인 항-CD93 구축물.

[0677] 실시양태 29. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, CD93이 인간 CD93인 항-CD93 구축물.

[0678] 실시양태 30. 실시양태 1-29 중 어느 하나의 항-CD93 구축물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0679] 실시양태 31. 실시양태 1-28 중 어느 하나의 항-CD93 구축물을 코딩하는 단리된 핵산.

[0680] 실시양태 32. 실시양태 31의 단리된 핵산을 포함하는 벡터.

[0681] 실시양태 33. 실시양태 31의 단리된 핵산 또는 실시양태 32의 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

[0682] 실시양태 34. 치료제 또는 표지에 연결된 실시양태 1-29 중 어느 하나의 항-CD93 구축물을 포함하는 면역접합체.

[0683] 실시양태 35.

[0684] a) 실시양태 33의 단리된 숙주 세포를 항-CD93 구축물을 발현하는데 효과적인 조건 하에 배양하는 단계; 및

[0685] b) 발현된 항-CD93 구축물을 숙주 세포로부터 수득하는 단계

[0686] 를 포함하는, 항-CD93 구축물을 생산하는 방법.

[0687] 실시양태 36. 개체에게 유효량의 실시양태 1-29 중 어느 하나의 항-CD93 구축물 또는 실시양태 30의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

[0688] 실시양태 37. 실시양태 36에 있어서, 질환 또는 상태가 비정상적 혈관 구조와 연관된 것인 방법.

[0689] 실시양태 38. 실시양태 36 또는 실시양태 37에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 방법.

[0690] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

[0691] 실시양태 40. 실시양태 38 또는 실시양태 39에 있어서, 암이 CD93+ 내피 세포를 포함하는 것인 방법.

[0692] 실시양태 41. 실시양태 38-40 중 어느 하나에 있어서, 암이 IGFBP7+ 혈관을 포함하는 것인 방법.

[0693] 실시양태 42. 실시양태 38-41 중 어느 하나에 있어서, 암이 MMRN2+ 혈관을 포함하는 것인 방법.

[0694] 실시양태 43. 실시양태 38-42 중 어느 하나에 있어서, 암이 종양 저산소증을 특징으로 하는 것인 방법.

[0695] 실시양태 44. 실시양태 38-43 중 어느 하나에 있어서, 암이 국부 진행성 또는 전이성 암인 방법.

[0696] 실시양태 45. 실시양태 38-44 중 어느 하나에 있어서, 암이 림프종, 결장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 식도암, 전립선암, 자궁경부암, 신암, 방광암, 위암, 비소세포 폐암, 흑색종, 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0697] 실시양태 46. 실시양태 36-45 중 어느 하나에 있어서, 항-CD93 구축물이 개체 내로 비경구로 투여되는 것인 방법.

[0698] 실시양태 47. 실시양태 36-46 중 어느 하나에 있어서, 제2 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0699] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, 제2 요법이 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 동결요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및 화학요법으로 이루어진 군으로부터

선택된 것인 방법.

[0700] 실시양태 49. 실시양태 48에 있어서, 제2 요법이 면역요법인 방법.

[0701] 실시양태 50. 실시양태 49에 있어서, 면역요법이 면역조정제를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

[0702] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 면역조정제가 면역 체크포인트 억제제인 방법.

[0703] 실시양태 52. 실시양태 51에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 항-PD-L1 항체 또는 항-PD-1 항체를 포함하는 것인 방법.

[0704] 실시양태 53. 실시양태 36-52 중 어느 하나에 있어서, 개체가 인간인 방법.

[0705] 실시예

[0706] 하기 실시예는 순수하게 본 출원의 예시인 것으로 의도되며, 따라서 어떠한 방식으로도 본 출원을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 하기 실시예 및 상세한 설명은 예시로서 제한 없이 제공된다.

[0707] 실시예 1. 마우스 항-인간 CD93 모노클로날 항체의 생성

[0708] 4마리의 NZBWF1 마우스를 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼스(Sino Biologicals))로 면역화시켰다. 마우스에게 100ug 항원 및 100㎕L 완전 프로인트 아주반트의 혼합물에 의한 1회 프라임 면역화를 복강내로 제공하고, 이어서 100㎕L의 불완전 프로인트 아주반트와 혼합된 100ug 항원의 2회 부스트를 복강내로 제공하였다. 혈청 역가를 ELISA 및 FACS 검정에 의해 시험하고 확인하였다. 비장 수거 5일 전에 80ug의 항원으로의 최종 IP 부스트를 마우스에게 전달하였다. 면역화된 마우스로부터의 비장 세포의 단일 세포 현탁액을 마우스 골수종 세포주에 융합시켰다. 융합된 하이브리도마 상청액을 ELISA 검정에 의해 인간 CD93 단백질에 대한 특이적 결합에 대해 스크리닝한 후, CD93 발현 CHO 세포를 사용하여 FACS 스크리닝하였다. 간략하게, FACS 스크리닝의 경우, 하이브리도마 상청액 중 CD93 결합 항체의 존재를 PE로 표지된 염소 항-마우스 폴리클로날 항체에 의해 밝혀내었다. FACS-양성 CD93 특이적 하이브리도마를 서브클로닝하고, ELISA 및 FACS 검정에 의해 추가로 확인하였다. 정제된 모노클로날 항체를 기능적 IGFBP7/CD93 차단 및 HUVEC 튜브 형성 검정에 의해 특징화하였다. 생성된 하이브리도마 16E4, 17B10 및 7F3을 대표적인 항체 클론으로서 확인하였다.

[0709] 실시예 2. CD93 모노클로날 항체의 클로닝 및 서열분석

[0710] 샘플 제조

[0711] 전체 RNA를 하이브리도마 세포주 배양물 (2 x 10^6개 세포)로부터 단리하였다. RNA를 처리하여 이상 전사체를 제거하고, 올리고 (dT) 프라이머를 사용하여 역전사시켰다. 생성된 cDNA의 샘플을 중쇄 또는 경쇄에 특이적인 프레임워크 1 및 불변 영역 프라이머 쌍을 사용하여 별개의 PCR에서 증폭시켰다. 반응 생성물을 아가로스 겔 상에서 분리하고, 크기-평가하고, 회수하였다. 일부 경우에, 제2 네스티드 PCR을 수행하여 목적하는 단편(들)의 수율을 증가시켰다. TA 클로닝 전략을 사용하여 앰플리콘을 pCR®4-TOPO 벡터 내로 클로닝하였다. 15개의 콜로니를 선택하고, 플라스미드 DNA를 벡터 DNA 서열에 특이적인 프라이머를 사용하여 증폭시켰다. 각각의 클로닝된 삽입물에 대한 PCR 생성물 크기를 겔 전기영동에 의해 평가하였고, PCR 클린 업 키트를 사용하고 형광 염료 종결제 및 모세관-기반 전기영동에 의하는 사이클 서열분석을 사용하는 서열분석을 위해 6개의 반응물을 제조하였다. PCR 생성물 및 TA 클로닝된 다중 플라스미드 DNA 둘 다를 생어 서열분석에 적용하였다.

[0712] 서열 분석

[0713] 모든 구축물로부터의 DNA 서열 데이터를 분석하고, 중쇄 및 경쇄에 대한 컨센서스 서열을 결정하였다. 카바트 넘버링에 따른, 또는 VBASE2 도구에 기초하여 결정된 V_H 및 V_L CDR의 정렬에 대해 도 7a-7b 및 8a-8b를 참조한다. 표 3 및 4는 다양한 항체의 V_H 및 V_L CDR 및 컨센서스 서열을 열거한다.

[0714] 표 3. 다양한 항체의 V_H CDR 및 컨센서스 서열.

	CDRH1	CDRH2	CDRH3
10B1	SFGVN (SEQ ID NO: 1)	VIWSGGSTDYNVAFIS (SEQ ID NO: 2)	NWRYDGYFYAMDY (SEQ ID NO: 3)
19B5	NYYMS (SEQ ID NO: 193)	TISNNGDSTYYLDTV KG (SEQ ID NO: 194)	VGTGFTY (SEQ ID NO: 195)
16G9	DYYMN (SEQ ID NO: 49)	RVNPNNGGKTYNQKF KG (SEQ ID NO: 50)	WRLRP-VDYGMDY (SEQ ID NO: 51)
16A1	DHGIH (SEQ ID NO: 145)	NISPGNGDIKYNEKFK G (SEQ ID NO: 146)	YFVD (SEQ ID NO: 147)
20C7	AYVMH (SEQ ID NO: 113)	YIFPYNDGTEYNEKFK G (SEQ ID NO: 114)	RTDGNPYTMDY (SEQ ID NO: 115)
17E6	SYVIH (SEQ ID NO: 209)	YINPYSDYTQYNEKF KG (SEQ ID NO: 210)	RADGNPYAMDY (SEQ ID NO: 211)
16E4	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFK G (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)
12H4	DYYIH (SEQ ID NO: 129)	EIYPGSDDAYYNEKF KG (SEQ ID NO: 130)	ETTATAY (SEQ ID NO: 131)
5H9	TYWMN (SEQ ID NO: 33)	RIFPGDGDANYNGKF KG (SEQ ID NO: 34)	TGAAYDFDPFPY (SEQ ID NO: 35)
17A7	TYWMN (SEQ ID NO: 161)	RIFPGDGDTDYDGKF KG (SEQ ID NO: 162)	TGAAYEFDPFPY (SEQ ID NO: 163)
16B6	RSWMN (SEQ ID NO: 97)	WIYPGDGDTNYNGKF KG (SEQ ID NO: 98)	SATLPYWYFDV (SEQ ID NO: 99)
17B10	SYWLN (SEQ ID NO: 177)	RIYPGDGDTDYNGKF KG (SEQ ID NO: 178)	GDGYWAMDY (SEQ ID NO: 179)
19E12	DYEMH (SEQ ID NO: 65)	GIDPETGGTAYNQKF KG (SEQ ID NO: 66)	GAWFAY (SEQ ID NO: 67)
17G11	SYWMH (SEQ ID NO: 81)	AIYPGNSDTSYNQKF KG (SEQ ID NO: 82)	GGFDYSNYWFAY (SEQ ID NO: 83)
7F3	DYEMH (SEQ ID NO: 289)	GIDPETGDTAYNQNF KG (SEQ ID NO: 290)	YGNLYYYAMDY (SEQ ID NO: 291)

[0715]

	CDRH1	CDRH2	CDRH3
5H9/17A7에 기초한 컨센서스 서열	TYWMN (SEQ ID NO: 33)	RIFPGDGDX$_1$X$_2$YX$_3$GK FKG X$_1$X$_2$ = AN 또는 TD, X$_3$ = N 또는 D (SEQ ID NO: 233)	TGAAYX$_1$FDPFPY X$_1$ = D 또는 E (SEQ ID NO: 234)
5H9/17A7/17B10에 기초한 컨센서스 서열	X$_1$YWX$_2$N X$_1$=S 또는 T, X$_2$=L 또는 M (SEQ ID NO: 236)	RIX$_1$PGDGDX$_2$X$_3$YX$_4$G KFKG X$_1$=Y 또는 F, X$_2$X$_3$=TD 또는 AN, X$_4$=N 또는 D (SEQ ID NO: 237)	
20C7/17E6에 기초한 컨센서스 서열	X$_1$YVX$_2$H X$_1$ = A 또는 S, X$_2$ = M 또는 I (SEQ ID NO: 241)	YIX$_1$PYX$_2$DX$_3$TX$_4$YNE KFKG X$_1$ = F 또는 N, X$_2$ = N 또는 S, X$_3$ = G 또는 Y, X$_4$ = E 또는 Q (SEQ ID NO: 242)	RX$_1$DGNPYX$_2$MDY X$_1$ = T 또는 A, X$_2$ = T 또는 A (SEQ ID NO: 243)

[0716]

[0717] 표 4. 다양한 항체의 V_L CDR 및 컨센서스 서열.

	CDRL1	CDRL2	CDRL3
19E12	RSSTGAVTTSNSAN (SEQ ID NO: 68)	GTNNRAP (SEQ ID NO: 69)	ALWYNNHFV (SEQ ID NO: 70)
19B5	RASQSINNYLH (SEQ ID NO: 196)	FASQSIS (SEQ ID NO: 197)	QQSNSWPLT (SEQ ID NO: 198)
5H9	SSSKSLLHSNGVTYLY (SEQ ID NO: 36)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 37)	AQMLERPFT (SEQ ID NO: 38)
17A7	SSTKSLLHSSGITYLY (SEQ ID NO: 164)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 165)	AQMLERPFT (SEQ ID NO: 166)
17B10	RFSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 180)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 181)	AQNLELPWT (SEQ ID NO: 182)
16A1	KSSQSLLNSNNQKNCLA (SEQ ID NO: 148)	FACTRES (SEQ ID NO: 149)	QQHCNTPLT (SEQ ID NO: 150)
17G11	KASQSVSNDVA (SEQ ID NO: 84)	YASNRYT (SEQ ID NO: 85)	QQDYSSYT (SEQ ID NO: 86)
10B1	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 4)	SASYRFI (SEQ ID NO: 5)	QQYNRNPIT (SEQ ID NO: 6)
20C7	KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 116)	SASYRYT (SEQ ID NO: 117)	QQHYSTPFT (SEQ ID NO: 118)
17E6	KASQDVSTAVV (SEQ ID NO: 212)	SASYRYT (SEQ ID NO: 213)	QQHYSTPFT (SEQ ID NO: 214)
16B6	KASQDIKSYLS (SEQ ID NO: 100)	YATNLAD (SEQ ID NO: 101)	LQHVESPWT (SEQ ID NO: 102)
12H4	SASSSVSLIY (SEQ ID NO: 132)	STSNLAS (SEQ ID NO: 133)	QQRSGYPPT (SEQ ID NO: 134)
16E4	KASQSVDYAGDSYMN (SEQ ID NO: 20)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)
16G9	RASQSVSTSSYSYMH (SEQ ID NO: 52)	YASNLES (SEQ ID NO: 53)	QHSWEIPFT (SEQ ID NO: 54)
7F3	RASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 292)	STSNLAF (SEQ ID NO: 293)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 294)
5H9/17A7에 기초한 컨센서스 서열	$SSX_1KSLLHSX_2GX_3TYLY$ X_1 = S 또는 T, X_2 = N 또는 S, X_3 = V 또는 I (SEQ ID NO: 235)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 37)	AQMLERPFT (SEQ ID NO: 38)
5H9/17A7/17B10에 기초한 컨센서스 서열	$X_1X_2X_3KSLLHSX_4GX_5TYLY$ $X_1X_2X_3$=SSS, SST, 또는 RFS, X_4=N 또는 S, X_5=V 또는 I (SEQ ID NO: 238)	X_1MSNLAS X_1=R 또는 Q (SEQ ID NO: 239)	$AQX_1LEX_2PX_3T$ X_1=M 또는 N, X_2=R 또는 L, X_3=F 또는 W (SEQ ID NO: 240)
20C7/17E6에 기초한 컨센서스 서열	$KASQDVSTAVX_1$ X_1 = A 또는 V (SEQ ID NO: 244)	SASYRYT (SEQ ID NO: 117)	QQHYSTPFT (SEQ ID NO: 118)

[0718]

	CDRL1	CDRL2	CDRL3
10B1/20C7/17E6에 기초한 컨센서스 서열	$KASQX_1VX_2TX_3VX_4$ X_1=N 또는 D, X_2=G 또는 S, X_3 = N 또는 A, X_4=A 또는 V (SEQ ID NO: 245)	$SASYRX_1X_2$ X_1=F 또는 Y, X_2=I 또는 T X_1X_2=FI 또는 YT (SEQ ID NO: 246)	$QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$ $X_1X_2X_3X_4$=YNRN 또는 HYST, X_5=I 또는 F (SEQ ID NO: 247)
16E4/16G9에 기초한 컨센서스 서열	$X_1ASQSVX_2X_3X_4X_5X_6SYMX_7$ X_1 = K 또는 R, $X_2X_3X_4X_5X_6$=DYAGD 또는 STSSY, X_7=N 또는 H (SEQ ID NO: 248)	X_1ASNLES X_1=A 또는 Y (SEQ ID NO: 249)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PX_6T$ $X_1X_2X_3X_4X_5$=QTNED 또는 HSWEI, X_6=R 또는 F (SEQ ID NO: 250)

[0719]

[0720] 컨센서스 서열을 공지된 가변 영역 서열과 비교하여 인공물 및/또는 공정 오염을 제거한다. 이어서, 컨센서스 서열을 온라인 도구를 사용하여 분석하여 서열이 생산적 이뮤노글로불린을 코딩할 수 있는지 확인한다.

[0721] 실시예 3. 생물층 간섭측정 (BLI) 검정에 의해 측정된 인간 및 시노몰구스 CD93에 대한 항-CD93 항체의 결합 친화도

[0722] 항-CD93 항체의 결합 친화도를 옥텟 QKe (포르테바이오(Fortebio))를 사용하여 생물층 간섭측정법으로 결정하였다. 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-H08H) 또는 시노몰구스 CD93 단백질

(사내 제조됨)을 EZ-링크(EZ-LINK) NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오)를 사용하여 비오티닐화된 CD93 단백질을 로딩하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1X 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 연속 희석된 항-CD93 항체를 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. 센서를 1X 동역학 완충제 중에서 600초 동안 해리시켰다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다.

[0723] 도 1 및 도 9에 제시된 바와 같이, 16E4, 10B1, 7F3, 및 참조 항체 MM01은 모두 인간 CD93에 효과적으로 결합한다. 16E4 및 MM01은 시노몰구스 CD93에도 또한 결합한다 (도 1). 10B1 및 7F3도 또한 시노몰구스 CD93에 결합한다 (데이터는 제시되지 않음).

[0724] 실시예 4. 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정된 세포 표면 발현 인간 CD93 CHO 세포에 대한 항-CD93 항체의 결합

[0725] 인간 CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모스 피셔(Thermos Fisher))과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 항-CD93 항체 및 참조 항체 MM01 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-MM01) 10μg/ml와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 488 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트(NovoCyte) 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스(NovoExpress) 소프트웨어에 의해 분석하였다. 항체 16E4, 10B1, 및 7F3을 CHO-K1 세포에 대한 결합에 대해 유사하게 시험하였다.

[0726] 도 2 및 도 10에 제시된 바와 같이, 모든 15개의 하이브리도마 클론, 뿐만 아니라 상업적으로 입수가능한 항체 MM01이 hCD93 발현 CHO 세포에 결합하고 (항-CD93 mAb 및 대조군에 상응하는 피크의 분리에 의해 증명된 바와 같음), CHO-K1 세포와 16E4, 10B1, 또는 7F3 사이에는 결합이 존재하지 않는다 (피크의 분리가 없는 것에 의해 증명된 바와 같음).

[0727] 실시예 5. 항-CD93 항체 처리에 의한 인간 CD93 발현 CHO 세포에서의 IGFBP7/CD93 차단 검정

[0728] 인간 CD93 발현 CHO 세포 (웰당 1 x 10^5개)를 항-CD93 항체 또는 이소형 대조군으로 연속 농도로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 이어서, 세포를 HIS 태그부착된 인간 IGFBP7 재조합 단백질 (0.1 μg/ml)과 함께 4℃에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, 토끼 항-IGFBP7 항체 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 13100-R003) 1 μg/ml와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, PE-접합된 항-토끼 IgG 항체 (바이오레전드)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우(NovoCyte Flow)에서 데이터를 획득하였다.

[0729] 도 3a-3d에 제시된 바와 같이, 16E4 mAb는 0.4 μg/ml의 최저 농도를 포함한 다양한 농도에서 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 효과적으로 차단한다 (항-CD93 mAb 및 음성 대조군에 상응하는 피크 사이의 분리의 감소에 의해 증명된 바와 같음). 도 14는 7F3이 50 μg/ml에서 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 효과적으로 차단한다는 것을 보여준다 (대조군 피크에 대한 "숄더"의 소멸에 의해 증명된 바와 같음).

[0730] 실시예 6. 항-CD93 항체 처리에 의한 인간 CD93 발현 CHO 세포에서의 MMRN2/CD93 차단 검정

[0731] 인간 CD93 발현 CHO 세포 (웰당 1 x 10^5개)를 항-CD93 항체 (16E4, 10B1, 및 7F3) 또는 이소형 대조군으로 50 μg/ml로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 이어서, 세포를 His-태그부착된 MMRN2 재조합 단백질 또는 비오티닐화된 MMRN2 단백질 (0.1~0.5μg/ml)과 함께 4℃에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, 항-His 접합된 APC 또는 스트렙타비딘 접합된 APC와 함께 1:500의 비로 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우에서 데이터를 획득하였다.

[0732] 도 11a-11b에 제시된 바와 같이, 7F3 mAb는 MMRN2와 CD93 사이의 상호작용을 효과적으로 차단한다 (7F3 mAb 및 대조군에 상응하는 피크 사이의 분리의 감소에 의해 증명된 바와 같음; 도 11a: 0.5 μg/ml의 MMRN2; 도 11b: 0.1 μg/ml). 16E4 및 10B1은 MMRN2와 CD93 사이의 상호작용의 유의한 차단을 나타내지 않는다.

[0733] 7F3 mIgG1, 5H9 mIgG2a, 및 16E4 mIgG2a에 의한 CD93/MMRN2의 차단을 상기 기재된 바와 같이 0.1 μg/ml $MMRN2^{495-674}$ 및 0.5 μg/ml $MMRN2^{495-674}$ (사내 생산됨)에서, IgG2a를 음성 대조군으로 사용하여 추가로

시험하였다.

[0734] 도 12에 제시된 바와 같이, 7F3은 0.1 μg/ml MMRN2$^{495-674}$ 및 0.5 μg/ml만큼 높은 MMRN2$^{495-674}$에서 CD93/MMRN2 상호작용을 효과적으로 차단한다 (7F3 피크의 좌측으로의 이동에 의해 증명된 바와 같음). 도 13에 제시된 바와 같이, 7F3은 또한 0.1 μg/ml MMRN2에서 CD93/MMRN2 상호작용을 효과적으로 차단한다 (7F3 피크의 좌측으로의 이동에 의해 증명된 바와 같음).

[0735] 실시예 7. HUVEC 튜브 형성 억제 검정

[0736] 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)를 저혈청 성장 보충물 (LSGS, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)이 보충된 배지 200에서 5% CO_2 하에 37℃에서 배양하였다. 96 웰 플레이트를 50 μl의 겔트렉스(Geltrex) 감소된 성장 인자 기저막 매트릭스 (써모 피셔 사이언티픽)로 코팅하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 튜브 형성에 대한 하이브리도마 항체의 효과를 조사하기 위해, 2 x 10^4 개의 HUVEC 세포를 매트릭스-코팅된 플레이트 상에 시딩하고, 정제된 하이브리도마 항체의 존재 또는 부재 하에 5% CO_2 하에 37℃에서 18시간 동안 인큐베이션하였다. 아바스틴-IL10 융합 단백질을 대조군으로서 사용하였다. 광학 현미경을 사용하여 영상을 수득하였다.

[0737] 도 4a-4f 및 도 15a-15b에 제시된 바와 같이, 10B1, 16E4, 5H9, 16G9, 19E12 및 7F3을 포함한 하이브리도마 항체는 4 μg/ml 및/또는 8 μg/ml의 농도에서 튜브 형성을 효과적으로 억제한다. 구체적으로, 10B1 또는 16E4로 처리된 HUVEC의 총 튜브 길이는 음성 대조군의 것과 비교하여 45% 및 61.5%로 감소한다. 8 μg/ml의 7F3으로 처리된 HUVEC의 총 튜브 길이는 음성 대조군의 것과 비교하여 71.7%로 감소하고, 4 μg/ml에서는 73.5%로 감소한다. 10B1은 동일한 용량에서 아바스틴과 대등한 억제 효과를 달성하였다.

[0738] 실시예 8. 옥텟 경쟁에 의한 항-CD93 항체의 에피토프 비닝 검정

[0739] 항-CD93 항체 에피토프 빈을 옥텟 QKe (포르테바이오)를 사용하여 결정하였다. 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-H08H)을 EZ-링크 NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 팁 (포르테바이오)을 사용하여 비오티닐화된 인간 CD93 단백질을 포획하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1X 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 1차 항-CD93 항체 (10 μg/ml)를 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. 이어서, 2차 항-CD93 항체 (10 μg/ml)의 패널을 항원 및 1차 항체 복합체와 추가로 300초 동안 회합되도록 하였다. 신호를 각각의 결합 사건에 대해 기록하고, 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다.

[0740] 도 5a-5b에 제시된 바와 같이, 5H9, 10B1, 16E4, 16G9, 19E12, 16B6, 및 MM01은 서로 간에 결합 쌍으로서의 역할을 하며, 이는 이들이 CD93 상의 상이한 에피토프에 결합한다는 것을 나타낸다.

[0741] 실시예 9. 생물층 간섭측정 (BLI) 검정에 의해 측정된 항-CD93 mAb의 인간 및 시노몰구스 CD93 항원 교차-결합 활성

[0742] 항-CD93 항체의 결합 친화도를 옥텟 QKe (포르테바이오)를 사용하여 생물층 간섭측정법으로 결정하였다. 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-H08H) 또는 시노몰구스 CD93 단백질 (사내 제조됨)을 EZ-링크 NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오)를 사용하여 비오티닐화된 CD93 단백질을 로딩하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1X 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 항-CD93 항체를 연속 희석물로, 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. 이어서, 센서를 1X 동역학 완충제 중에서 600초 동안 해리시켰다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다.

[0743] 도 6a-6b에 제시된 바와 같이, 5H9, 12H4, 16B6, 16E4, 16G9, 17A7, 17B10, 17E6, 19B5, 19E12, 20C7뿐만 아니라 MM01은 시노몰구스 CD93과 교차-반응한 반면, 7C10, 16A1, 및 17G11은 시노몰구스 CD93과 교차-반응하지 않았다.

[0744] 표 5는 다양한 항-CD93 항체의 특성의 요약이다.

[0745] 표 5. 다양한 항-CD93 항체의 특성의 요약.

클론명	결합	CD93과 IGFBP7 사이의 차단 (FACS)	CD93과 MNRN2 사이의 차단 (FACS)	HUVEC 튜브 억제	시노 교차 (ELISA)
10B1	+++	+	-	+++	+
16E4	+++	+++	-	+++	+
5H9	+++	+	N.D.	+	+
19E12	++	+	N.D.	+	+
16B6	+++	-	N.D.	+	+
17G11	+++	-	N.D.	++	+
20C7	+++	-	N.D.	++	+
16G9	++	+	N.D.	+	+
12H4	+++	+	N.D.	+	+
16A1	++	-	N.D.	+	+
17A7	+++	-	N.D.	-	+
17B10	+++	+	N.D.	+	+
17E6	+++	-	N.D.	++	+
19B5	++	-	N.D.	-	+
7F3	+++	+++	+++	+++	+

[0746]

[0747] 실시예 10. 항-CD93 항체의 인간화 및 VEGF를 억제하는 항-CD93 구축물의 생성

[0748] 예시적인 인간화 항-CD93 중쇄 가변 서열 및 경쇄 가변 서열을 생성하였다. 서열 표의 서열식별번호: 307-324 및 347-365를 참조한다. 16E4, 17B10, 16A1 및 7F3 인간화 중쇄 가변 영역 서열 및 경쇄 가변 영역 서열의 CDR 서열을 분석하여, 표 6-7에 제시하였다.

[0749] 표 6. 항-CD93 항체 및 인간화 서열의 중쇄 CDR.

	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3	HC 가변 영역 서열
16E4 (모)	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 29
16E4 VH1	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 307
16E4 VH2	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 308
16E4 VH3	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 309
16E4 VH4	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 310
16E4 VH5	SYWIH (SEQ ID NO: 304)	EIEPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 305)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 311
16E4 VH6	SYWMH (SEQ ID NO: 17)	EIDPSASYTYYNQKFKG (SEQ ID NO: 18)	SVYYGNKYFDV (SEQ ID NO: 19)	SEQ ID NO: 312
17B10 (모)	SYWLN (SEQ ID NO: 177)	RIYPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 178)	GDGYWAMDY (SEQ ID NO: 179)	SEQ ID NO: 189
17B10 VH1	SYWLN (SEQ ID NO: 177)	RIYPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 178)	GDGYWAMDY (SEQ ID NO: 179)	SEQ ID NO: 347
17B10 VH2	SYWLN (SEQ ID NO: 177)	RIYPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 178)	GDGYWAMDY (SEQ ID NO: 179)	SEQ ID NO: 348
17B10 VH3	SYWLN (SEQ ID NO: 177)	RIYPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 178)	GDGYWAMDY (SEQ ID NO: 179)	SEQ ID NO: 349
16A1 (모)	DHGIH (SEQ ID NO: 145)	NISPGNGDIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 146)	YFVD (SEQ ID NO: 147)	SEQ ID NO: 157
16A1 VH1	DHGIH (SEQ ID NO: 145)	NISPGNGDIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 146)	YFVD (SEQ ID NO: 147)	SEQ ID NO: 360
16A1 VH2	DHGIH (SEQ ID NO: 145)	NISPGNGDIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 146)	YFVD (SEQ ID NO: 147)	SEQ ID NO: 361

[0750]

	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3	HC 가변 영역 서열
16A1 VH3	DHGIH (SEQ ID NO: 145)	NISPGNGDIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 146)	YFVD (SEQ ID NO: 147)	SEQ ID NO: 362
7F3 (모)	DYEMH (SEQ ID NO: 289)	GIDPETGDTAYNQNFKG (SEQ ID NO: 290)	YGNLYYYAMDY (SEQ ID NO: 291)	SEQ ID NO: 287
7F3 VH1	DYEMH (SEQ ID NO: 289)	GIDPETGDTAYNQNFKG (SEQ ID NO: 290)	YGNLYYYAMDY (SEQ ID NO: 291)	SEQ ID NO: 319
7F3 VH2	DYEMH (SEQ ID NO: 289)	GIDPETGDTAYNQNFKG (SEQ ID NO: 290)	YGNLYYYAMDY (SEQ ID NO: 291)	SEQ ID NO: 320
7F3 VH3	DYEMH (SEQ ID NO: 289)	GIDPETGDTAYNQNFKG (SEQ ID NO: 290)	YGNLYYYAMDY (SEQ ID NO: 291)	SEQ ID NO: 321

[0751]

[0752] 표 7. 항-CD93 항체 및 인간화 서열의 경쇄 CDR.

	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3	LC 가변 영역 서열
16E4	KASQSVDYAGDSYMN (SEQ ID NO: 20)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 30
16E4 VL1	KASQSVDYAGDSYLN (SEQ ID NO: 301)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 313
16E4 VL2	RASQSVDYAGDSYMN (SEQ ID NO: 302)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 314
16E4 VL3	RASQSVDYAGDSYLA (SEQ ID NO: 303)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 315
16E4 VL4	RASQSVDYAGDSYMN (SEQ ID NO: 302)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 316
16E4 VL5	RASQSVDYAGDSYLN (SEQ ID NO: 306)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 317
16E4 VL6	KASQSVDYAGDSYMN (SEQ ID NO: 20)	AASNLES (SEQ ID NO: 21)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO: 22)	SEQ ID NO: 318
17B10 (모)	RFSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 180)	QMSNLAS (SEQ ID No:181)	AQNLELPWT (SEQ ID NO: 182)	SEQ ID NO: 190
17B10 VL1	RFSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 353)	QMSNLAS (SEQ ID No:181)	AQNLELPWT (SEQ ID NO: 182)	SEQ ID NO: 350
17B10 VL2	RFSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 353)	TMSNLAS (SEQ ID No:354)	AQNLELPWT (SEQ ID NO: 182)	SEQ ID NO: 351
17B10 VL3	RFSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 180)	QMSNLAS (SEQ ID No:181)	AQNLELPWT (SEQ ID NO: 182)	SEQ ID NO: 352
16A1 (모)	KSSQSLLNSNNQKNCL A (SEQ ID NO: 148)	FACTRES (SEQ ID NO: 149)	QQHCNTPLT (SEQ ID NO: 150)	SEQ ID NO: 158
16A1 VL1	KSSQSLLNSNNQKNYL A (SEQ ID NO: 355)	FASTRES (SEQ ID NO: 356)	QQHYNTPLT (SEQ ID NO: 357)	SEQ ID NO: 363
16A1 VL2	KSSQSLLNSNNQKNSL A (SEQ ID NO: 358)	FASTRES (SEQ ID NO: 356)	QQHSNTPLT (SEQ ID NO: 359)	SEQ ID NO: 364
16A1 VL3	KSSQSLLNSNNQKNCL A (SEQ ID NO: 148)	FASTRES (SEQ ID NO: 356)	QQHCNTPLT (SEQ ID NO: 150)	SEQ ID NO: 365
7F3 (모)	RASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 292)	STSNLAF (SEQ ID NO: 293)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 294)	SEQ ID NO: 288

[0753]

	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3	LC 가변 영역 서열
7F3 VL1	RASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 292)	STSNLAF (SEQ ID NO: 293)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 294)	SEQ ID NO: 322
7F3 VL2	RASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 292)	STSNLAF (SEQ ID NO: 293)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 294)	SEQ ID NO: 323
7F3 VL3	RASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 292)	STSNLAF (SEQ ID NO: 293)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 294)	SEQ ID NO: 324

[0754]

[0755] 표 6 및 7에 제시된 인간화 중쇄 가변 영역 서열 중 1개를 인간화 경쇄 가변 영역 서열 중 1개와 쌍형성시켜 다양한 인간화 16E4, 17B10, 16A1 및 7F3을 생성하였다.

[0756] 인간화 16E4 및 7F3의 SDS-PAGE 안정성 분석을 도 29에 제시한다. SDS-PAGE를 환원 및 비-환원 조건 하에 수행하여 인간화 16E4 및 7F3 항체의 안정성을 평가하였다. 인간화 16E4 및 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2주 및 4주 동안 인큐베이션하였다. 최종 샘플을 SDS-PAGE 상에서 전개시키고, 쿠마시 블루로 염색하여, 인큐베이션 동안 발생할 수 있었던 항체에서의 임의의 시각적 변화를 평가하였다. 모 하이브리도마 16E4를 양성 대조군으로서 전개시켰다. 제0일, 인큐베이션 2주 또는 4주 후에 이러한 SDS-PAGE 분석에 의해 관찰된 재조합 인간화 16E4 및 7F3에서 유의한 변화는 존재하지 않았다.

[0757] 또한 VEGF를 표적화하는 항-CD93 구축물을 설계하고 생성하였다. 도 16을 참조한다. 예를 들어, VEGF-트랩(아플리베르셉트, 예를 들어, 서열식별번호: 325)을 링커 GSDKTHT (서열식별번호: 338)를 통해 7F3 및 그의 인간화 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 287, 288 및 319-324) 중 어느 것의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 전장 인간 IgG1 항체의 2개의 중쇄의 C-말단에 융합시켰다. 예시적인 중쇄 및 경쇄 서열에 대해서는 서열식별번호: 342 및 343을 참조한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 또는 경쇄는 중쇄 또는 경쇄의 N-말단에 융합된 신호 펩티드 (예컨대 서열식별번호: 344, 345, 또는 346)를 추가로 갖는다.

[0758] 실시예 11. 17B10 항체를 사용한 동물 연구

[0759] 1. 동계 B16F10 모델

[0760] 항-CD93 17B10 항체의 항종양 효과를 바이오시토겐(Biocytogen)에서 B16F10 흑색종의 동계 마우스 모델에서 평가하였다. 17B10 항체는 옥텟 및 FACS 분석에 기초하면 마우스 CD93과 강하게 교차-반응하지 않았지만, 높은 단백질 농도에서 CD93-HEK 세포에 대해 일부 결합을 나타내었다.

[0761] 동계 마우스 모델을 위해, 암컷 C57BL/6J 마우스에 무혈청 배지 중 B16F10 종양 세포의 뮤린 세포주 ($0.2x10^6$개)를 이식하였다. 종양이 40-50 mm^3에 도달하였을 때, 마우스 (시험 물품당 n=8)를 무작위로 군으로 배정하였다. 항-CD93 항체 (및 이소형 대조군)를 0.3 mg/마우스로 제0일, 제3일, 제7일, 및 제10일에 복강내로 투여하였다. 효능을 전체 종양 부피에 기초하여 평가하였다. 체중을 측정하여 동물의 전반적 건강이 시험 물품에 의해 영향을 받지 않았음을 확실하게 하였다. 본 연구에 사용된 17B10을 하이브리도마 세포에서 발현시키고, 단백질 G 칼럼 상에서 정제하였다. 16G9 및 16A1을 비교로서 사용하였다. 각각의 군에서의 종양 부피를 도 17에 제시한다. 17B10 및 16G9 군의 마우스는 16A1 군 및 IgG1 대조군의 마우스와 비교하여 보다 작은 종양 부피를 나타내었으며, 이는 보다 우수한 항종양 효과를 시사한다.

[0762] 2. 루이스 폐 암종

[0763] 인간화 항-CD93 17B10 항체의 항종양 효과를 루이스 폐 암종 (LLC)의 동계 마우스 모델에서 평가하였다. 마우스 IgG1 Fc를 함유하는 인간화 17B10을 ExpiHEK 세포에서 재조합적으로 생산하였다. 항체를 단백질 G 칼럼을 사용하여 정제한 다음, 농축시키고, 1X PBS로 완충제 교환하였다. 인간화 17B10 항체는 옥텟 및 FACS 분석에 기초하면 마우스 CD93과 강하게 교차-반응하지 않았지만, 높은 단백질 농도에서 결합을 나타내었다.

[0764] 동계 마우스 모델을 위해, 암컷 C57BL/6J 마우스에 무혈청 배지 중 LLC 종양 세포의 뮤린 세포주 ($0.2x10^6$개)를 이식하였다. 종양이 40-50 mm^3에 도달하였을 때, 마우스 (시험 물품당 n=7)를 무작위로 군으로 배정하였다. 항-CD93 항체 (및 이소형 대조군)를 0.3 mg/마우스로 제0일, 제3일, 제7일, 및 제10일에 복강내로 투여하였다. 효능을 전체 종양 부피에 기초하여 평가하였다. 체중을 측정하여 동물의 전반적 건강이 시험 물품에 의해 영향을 받지 않았음을 확실하게 하였다.

[0765] 도 18은 종양 부피 +/- 기준선으로부터의 SEM을 보여준다. 도 18은 17B10 군의 마우스가 이소형 대조군의 마우스와 비교하여 더 낮은 종양 부피를 나타내었음을 입증한다.

[0766] 3. 녹-인 마우스 모델 개발

[0767] 녹-인 마우스 모델을 2가지 방법을 사용하여 개발하였다. 녹-인 모델을 마우스 CD93 단백질을 인간 CD93 단백질로 대체하도록 설계하였다.

[0768] CRISPR/Cas9를 이용하여 마우스 CD93의 5'UTR에서 ATG 근처를 표적화하는 가이드 RNA #1 및 3'UTR의 시작 근처를 표적화하는 가이드 RNA #2로 2개의 절단부를 만들었다. 상동성 지정 복구는 마우스 5'UTR을 CD93 인간 cDNA와 인-프레임으로 융합시키고 내인성 CD93 프로모터로부터의 발현을 가능하게 하기 위해 공여자를 사용하였다. 정지 코돈 하류의 복구는 CD93 하이브리드 전사체가 마우스 3'UTR을 함유하는 것을 확실하게 하였다. 순수한 C57BL/6N 마우스를 녹인 모델에 대한 배경으로서 사용하였다. 배아 줄기 세포 클론을 생산하고, 녹-인 인간 CD93 유전자로 확장시켰다. 서열 확인 후, 배반포 주사를 수행하여 키메라 창시자를 확립하였다. 그로부터 육종을 진행시켰고, 유전자형결정하여 이형접합체 및 동형접합체 새끼를 확인하였다.

[0769] 대안적으로, CRISPR/Cas9를 이용하여 CD93의 세포외 도메인에 상응하는 CD93의 마우스 엑손 1 (S25-N572)을 제거하였다. 상동성 지정 복구에서, 공여자 DNA는 T26-K580으로부터의 CD93의 인간 서열을 함유하였다. 생성된 구축물은 마우스 막횡단 및 세포내 도메인과 함께 CD93의 인간화 세포외 도메인을 함유하는 단백질을 발현하였다. C57BL/6 마우스 배아 줄기 세포를 서열 확인 후 녹-인 모델에 이용하였다. 오젠(Ozgene)은 키메라 창시자

를 확립하기 위해 주사에 그의 독점적인 고-게르밀린(Go-Germiline) 배반포를 사용하였다. 유전자형결정 및 표현형결정을 수행하여 이형접합체 및 동형접합체 마우스를 확실하게 하였다.

[0770] 실시예 12. 유동 세포측정법에 의해 결정된 CD93 발현 세포에 결합하는 항-CD93 항체

[0771] 재조합 모 항-CD93 항체를 인간 혈청의 존재 또는 부재 하에 HUVEC 세포에 결합하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 하이브리도마 세포로부터 수득된 16E4, 7F3, 16A1, 및 17B10 서열을 인간 CH1 도메인 및 마우스 IgG1 CH2 및 CH3 Fc 도메인과 재조합적으로 발현시켰다. 항체를 단백질 G 세파로스를 사용하여 정제하였다. 생성된 항체를 CD93을 발현하는 다양한 세포에 대한 그의 결합 능력에 대해 시험하였다. HUVEC 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (깁코(Gibco) cat# 12604-013)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 세포를 배지로 켄칭한 다음, 카운팅하였다. 세포를 FACS 완충제 (0.5% BSA를 함유하는 빙냉 PBS) 중에 재현탁시키고, 인간 혈청을 20% (10% 최종 부피)로 첨가하고, 얼음 상에 대략 20분 동안 두었다. $5x10^4$개 세포를 웰당 100 μL 배지에 시딩하고, 100 μL 중 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 얼음 상에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 1200rpm에서 5분 동안 회전시켜 세포를 세척하였다. 배지를 폐기하고, 세포를 200 μL 빙냉 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. 세척 단계를 반복하고, 세포를 FACS 완충제 중에 1:500으로 희석된 2차 항체, 알렉사플루오르647 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치) 100 μL 중에 재현탁시켰다. 플레이트를 빛으로부터 차단하고, 4℃에서 1시간 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 다시 세척한 다음, 200 μL 빙냉 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. 세포를 다시 세척하고, 200 μL 고정 용액 (1% 포름알데히드를 함유하는 PBS) 중에 재현탁시켰다. 샘플을 호일로 덮어 4℃에서 저장한 후, 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 혈청 함유 샘플로 수득된 결과를 도 19에 제시한다. 무혈청 샘플로부터의 결과를 도 20에 제시한다.

[0772] 도 19 및 20은 16E4, 7F3, 및 17B10이 실험 조건 하에 HUVEC 세포에 성공적으로 결합하였음을 보여준다. 혈청 함유 샘플 (도 19)은 혈청이 존재하지 않는 실행 (도 20)과 유사한 결합 능력을 나타냈고, 이는 HUVEC 세포에 대해 이들 항체에 대한 Fc 결합의 효과가 거의 없었음을 시사한다.

[0773] CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (깁코 cat# 12604-013)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 세포를 배지로 켄칭한 다음, 카운팅하였다. 세포를 FACS 완충제 (0.5% BSA를 함유하는 빙냉 PBS) 중에 재현탁시키고, 인간 혈청을 20% (10% 최종 부피)로 첨가하고, 얼음 상에 대략 20분 동안 두었다. 5 x 10^4개 세포를 웰당 100 μL에 시딩하고, 100 μL 중 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 얼음 상에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 샘플을 1200 rpm에서 5분 동안 회전시켜 샘플을 세척하였다. 배지를 폐기하고, 세포를 200 μL 빙냉 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. 세포를 다시 세척하고, FACS 완충제 중에 1:500으로 희석된 2차 항체, 알렉사플루오르647 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치) 100 μL 중에 재현탁시켰다. 플레이트를 호일로 덮어 빛으로부터 보호하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 다시 세척하고, 200 μL 빙냉 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. 세포를 다시 세척하고, 200 μL 고정 용액 (1% 포름알데히드를 함유하는 PBS) 중에 재현탁시켰다. 샘플을 호일로 덮어 4℃에서 저장한 후, 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 결과를 도 21에 제시한다.

[0774] 도 21은 16E4, 7F3, 16A1 및 17B10이 실험 조건 하에 인간 CD93 CHO 세포에 성공적으로 결합하였음을 보여준다. 16E4, 7F3, 및 17B10은 hCD93 CHO 세포에 대해 유사한 결합 친화도를 갖는 반면, 16A1은 다른 항체와 비교하여 인간 CD93에 대해 상대적으로 감소된 친화도를 가졌다.

[0775] U937 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (깁코 cat# 12604-013)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 세포를 배지로 켄칭한 다음, 카운팅하였다. 세포를 FACS 완충제 (0.5% BSA를 함유하는 빙냉 PBS) 중에 재현탁시키고, 얼음 상에 ~20분 두었다. 5 x 10^4개 세포를 웰당 100 μL에 시딩하고, 100 μL 중 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 얼음 상에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 샘플을 1200rpm에서 5분 동안 회전시켜 샘플을 세척하였다. 배지를 폐기하고, 세포를 200 μL 빙냉 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. 세포를 다시 세척하고, FACS 완충제 중에 1:500으로 희석된 2차 항체, 알렉사플루오르647 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치) 100 μL 중에 재현탁시켰다. 플레이트를 호일로 덮어 빛으로부터 보호하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 샘플을 다시 세척하고, 200 μL 빙냉 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. 세포를 다시 세척하고, 200 μL 고정 용액 (1% 포름알데히드를 함유하는 PBS) 중에 재현탁시켰다. 샘플을 호일로 덮어 4℃에서 저장하고, 후속적으로 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고,

노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다.

[0776] 도 22는 16E4, 7F3, 및 17B10이 실험 조건 하에 U937 세포에 성공적으로 결합하였음을 보여준다.

[0777] 실시예 13. 17B10 항체의 세포 기반 검정 분석

[0778] 1. 과다발현 인간 CD93 CHO 세포에 대한 인간화 17B10의 결합

[0779] 마우스 IgG1 CH2 및 CH3 도메인 및 인간 CH1 도메인을 함유하는 키메라 Fc를 포함하는 다양한 인간화 17B10 항체를 ExpiHEK에서 3개의 인간화 중쇄 중 1개를 3개의 인간화 경쇄 중 1개와 조합함으로써 제조하였다 (실시예 10, 표 6-7 참조). 생성된 항체를 FACS 분석을 사용하여 인간 CD93을 과다발현하는 CHO 세포에 대한 결합에 대해 시험하였다. 결과를 도 25a-25b에 제시한다. 제시된 바와 같이, 모든 시험된 항체 (즉, H1L1, H1L2, H1L3, H2L1, H2L2, H2L3, H3L1, H3L2, H3L3)는 인간 CD93을 과다발현하는 CHO 세포에 효과적으로 결합한다.

[0780] 2. KG1a 및 U937 세포에 대한 인간화 17B10의 결합

[0781] KG1a 및 U937 세포에 대한 인간화 17B10 (VH3VL3, 즉, H3L3)의 결합을 실시예 12에 기재된 바와 같이 시험하였다. 17B10 항체의 2개의 배치를 사용하여 실험을 반복하였다. 도 26a-26b는 17B10이 KG1a 및 U937 둘 다에 높은 친화도로 결합하였음을 보여준다.

[0782] 3. 마우스 CHO 세포에 대한 인간화 17B10 (VH3VL3)의 결합

[0783] 모 17B10 항체, 및 서열식별번호: 349의 VH 서열 및 서열식별번호: 352의 VL 서열, 및 마우스 IgG1 CH2 및 CH3 도메인 및 인간 CH1 도메인을 함유하는 키메라 Fc를 갖는 인간화 17B10을 ExpiHEK에서 제조하였다. 마우스 CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 모 17B10 항체 또는 인간화 17B10 항-CD93 항체 (50 μg/mL)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 488 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다.

[0784] 도 27은 인간화 17B10이 50 μg/mL에서 마우스 CD93 발현 세포에 결합하였음을 보여준다.

[0785] 4. mCD93 HEK에 대한 인간화 17B10 (VH3VL3)의 결합

[0786] 마우스 CD93 발현 HEK 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 모 17B10 및 인간화 17B10 ((H3L3) 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 488 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다.

[0787] 도 28은 모 17B10 및 인간화 17B10 (H3L3) 둘 다가 50 μg/mL에서 마우스 CD93 발현 HEK 세포에 결합하였음을 보여준다.

[0788] 4. HUVEC 튜브 형성 검정

[0789] 인간화 17B10 항-CD93 항체 (H3L3)에 의한 혈관신생의 억제를 HUVEC 튜브 형성 검정에서 시험하였다. 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)를 저혈청 성장 보충물 (LSGS, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)이 보충된 배지 200에서 5% CO_2 하에 37℃에서 배양하였다. 96 웰 플레이트를 50 μl의 겔트렉스 감소된 성장 인자 기저막 매트릭스 (써모 피셔 사이언티픽)로 코팅하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 튜브 형성에 대한 인간화 17B10 항체의 효과를 조사하기 위해, 1 x 10^4개의 HUVEC 세포를 매트릭스-코팅된 플레이트 상에 시딩하고, 다양한 농도의 정제된 항체의 존재 또는 부재 하에 5% CO_2 하에 37℃에서 18시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 칼세인 AM으로 염색하고, 영상을 수집하였다. 도 23-24는 인간화 17B10이 대조군과 비교하여 특정 농도에서 튜브 형성을 억제하였음을 보여준다.

[0790] 4. 17B10 항체의 차단 능력

[0791] 17B10 항체 (모 및 인간화)를 세포 기반 검정에서 시험하였다.

[0792] 모 및 인간화 17B10 항체는 CD93에 대한 IGFBP7 결합 또는 CD93에 대한 MMRN2 결합을 유의하게 차단하지 않았다

(데이터는 제시되지 않음).

[0793] 실시예 14. 항-CD93 항체의 ELISA 결합 분석

[0794] 하이브리도마 생산된 모 16E4 및 7F3을 항체의 재조합 키메라 버전과 비교하였다. His-태그부착된 인간 CD93을 96 웰 플레이트 상에 1X PBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.(Boston BioProduct, Inc.))로 세척하고, 웰을 ELISA 차단 완충제로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 정제된 항체를 ELISA 차단 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.) 중에 연속 희석하고, 수용체 상에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. HRP 접합된 항-마우스 Fc를 ELISA 차단 완충제 중에 희석하고, 하이브리도마 생산된 16E4 및 7F3 (도 30에서 16E4-Hyb 및 7F3-Hyb)을 함유하는 웰에 첨가하였다. HRP 접합된 항-인간 Fc를 인간화 16E4 및 7F3 항체 (도 30에서 16E4-hIgG1 및 7F3-hIgG1)를 함유하는 웰에 37℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. CD93에 결합하는 항체의 간접적 검출을 위해 HRP 기질을 첨가하였다. 도 30은 재조합 키메라 항체가 본 방법 하에서 모 항체보다 CD93에 대해 더 강한 친화도를 갖는다는 것을 보여준다.

[0795] 인간화 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. His-태그부착된 인간 CD93을 96 웰 플레이트 상에 1XPBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.)로 세척하고, 웰을 ELISA 차단 완충제로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 정제된 7F3 항체를 ELISA 차단 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.) 중에 연속 희석하고, 수용체 상에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. HRP-접합된 항-인간 Fc 항체를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. CD93에 대한 항체 결합의 간접적 검출을 위해 HRP 기질을 첨가하였다. 도 31은 처리 또는 비처리 샘플 중 어떠한 것에 대해서도 ELISA에 의해 차이가 관찰되지 않았음을 보여준다.

[0796] 인간화 16E4 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. His-태그부착된 인간 CD93을 96 웰 플레이트 상에 1XPBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.)로 세척하고, 웰을 ELISA 차단 완충제로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 정제된 16E4 항체를 ELISA 차단 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.) 중에 연속 희석하고, 수용체 상에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. HRP-접합된 항-인간 Fc 항체를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. CD93에 대한 항체 결합의 간접적 검출을 위해 HRP 기질을 첨가하였다. 도 32는 처리 또는 비처리 샘플 중 어떠한 것에 대해서도 ELISA에 의해 차이가 관찰되지 않았음을 보여준다.

[0797] 하이브리도마에 의해 생산된 17B10 항체 (도 33에서 17B10-Hyb)를 재조합 모 17B10-hFc (도 33에서 17B10-hIgG1) 및 인간화 17B10-mFc (도 33에서 h17B10-H3L3)와 비교하여 인간 CD93에 대한 결합을 결정하였다. His-태그부착된 인간 CD93을 96 웰 플레이트 상에 1XPBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.)로 세척하고, 웰을 ELISA 차단 완충제로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 정제된 17B10 항체를 ELISA 차단 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.) 중에 연속 희석하고, 수용체 상에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. HRP 접합된 항-마우스 Fc를 ELISA 차단 완충제 중에 희석하고, 하이브리도마 생산된 17B10을 함유하는 웰에 첨가하였다. HRP 접합된 항-인간 Fc를 재조합 17B10 항체를 함유하는 웰에 37℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. CD93에 결합하는 항체의 간접적 검출을 위해 HRP 기질을 첨가하였다. 도 33은 마우스 Fc 함유 분자가 인간 Fc를 갖는 재조합 모 17B10보다 인간 CD93에 대해 더 약한 결합을 갖는다는 것을 보여준다.

[0798] 인간화 CDR 및 인간 CH1 도메인을 갖지만 마우스 IgG1 CH2 및 CH3 도메인을 갖는 키메라 17B10 분자를 제조하였다. 이러한 분자를 마우스 MMRN2-mFc와 인간 CD93에 결합하는 그의 능력에 대해 비교하였다. His-태그부착된 인간 CD93을 96 웰 플레이트 상에 1XPBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (트윈을 함유하는 PBS; 보스톤 바이오프로덕트 cat# BB-171)로 3회 세척한 다음, 웰을 200μL ELISA 차단 완충제 (PBS 중 5% BSA (VWR cat# 0332))로 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 3회 세척한 다음, 정제된 17B10 항체 및 마우스 MMRN2-mFc를 ELISA 차단 완충제 (PBS 중 BSA 5%) 중에 연속 희석하고, 100rpm의 오비탈 진탕기 상에서 실온에서 2시간 동안 수용체 상에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 3회 세척한 다음, HRP-접합된 항-마우스 Fc 항체 (잭슨 이뮤노리서치 cat# 115-035-164)를 100rpm의 오비탈 진탕기 상에서 실온에서 1시간 동안 17B10 및 마우스 MMRN2-mFc에 첨가하였다.

HRP-접합된 항-마우스 Fc 항체 (잭슨 이뮤노리서치 cat# 115-035-164)를 100rpm의 오비탈 진탕기 상에서 실온에서 1시간 동안 웰에 첨가하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 3회 세척한 다음, 웰당 100 μL TMB (세라케어(SeraCare) cat# 5120-0077)를 첨가하고, 1-5분 혼합되도록 한 다음, 100 μL 황산 1.0N (VWR cat# BDH7232-1)을 첨가하여 정지시켰다. 흡광도를 450nm에서 측정하였다. 2차 HRP Ab만을 함유하는 대조군 웰로부터 평균 배경 신호를 차감하여 흡광도 신호를 보정하였다. 도 34는 17B10이 ELISA에 의하면 마우스 MMRN2-mFc보다 더 우수하게 인간 CD93-his에 결합하였음을 보여준다.

[0799] 실시예 15. 항-CD93 항체의 FACS 세포-기반 결합 분석

[0800] 세포 표면 발현 인간 CD93 CHO 세포에 대한 항-CD93 항체 7F3 및 16E4의 결합을 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정하였다. 인간 CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 647 접합된 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 재조합 16E4는 0.24 nM의 EC50으로 세포에 결합한 반면, 재조합 7F3 항체는 0.4 nM의 EC50으로 결합하였다 (도 35).

[0801] 세포 표면 발현 인간 CD93 CHO 세포에 대한 인간화 7F3 항-CD93 항체의 결합을 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정하였다. 인간화 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. 인간 CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 647 접합된 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 고온 처리로 인한 CD93에 대한 7F3 항체의 친화도에는 변화가 없었다 (도 36).

[0802] 인간화 16E4 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. 인간 CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 647 접합된 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 40℃에서의 인간화 16E4의 인큐베이션은 CD93 발현 세포에 대한 항체의 결합을 감소시키지 않았다 (도 37).

[0803] 인간화 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. HUVEC 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 647 접합된 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 40℃에서 인간화 7F3의 인큐베이션은 HUVEC 세포에 대한 항체의 결합을 감소시키지 않았다 (도 38).

[0804] KG1a 세포에 대한 7F3 항-CD93 항체의 결합을 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정하였다. 인간화 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. KG1a 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 647 접합된 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 40℃에서 7F3의 인큐베이션은 KG1a 세포에 대한 항체의 결합을 감소시키지 않았다 (도 39).

[0805] 인간화 16E4 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. KG1a 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 연속 희석된 항-CD93 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 647 접합된 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다. 40℃에서 16E4의 인큐베이션은 KG1a 세포에 대한 항체의 결합을 감소시키지 않았다 (도 40).

[0806] 실시예 16. 항-CD93 항체 옥텟 결합 분석

[0807] 항-CD93 항체의 결합 친화도를 옥텟 QKe (포르테바이오)를 사용하여 생물층 간섭측정법으로 결정하였다. 인간화 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-H08H)을 EZ-링크 NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오)를 사용하여 비오티닐화된 CD93 단백질을 로딩하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1X 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 항-CD93 항체를 연속 희석물로, 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. 이어서, 센서를 1X 동역학 완충제 중에서 600초 동안 해리시켰다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다. CD93에 대한 인간화 7F3 항체의 결합 친화도는 40℃에서의 인큐베이션에 의해 영향을 받지 않았다 (도 41).

[0808] 항-CD93 항체의 결합 친화도를 옥텟 QKe (포르테바이오)를 사용하여 생물층 간섭측정법으로 결정하였다. 인간화 16E4 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-H08H)을 EZ-링크 NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오)를 사용하여 비오티닐화된 CD93 단백질을 로딩하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1X 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 항-CD93 항체를 연속 희석물로, 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. 이어서, 센서를 1X 동역학 완충제 중에서 600초 동안 해리시켰다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다. CD93에 대한 인간화 16E4 항체의 결합 친화도는 40℃에서의 인큐베이션에 의해 영향을 받지 않았다 (도 42).

[0809] 16E4 및 7F3의 결합 친화도의 요약을 도 43에 제시한다.

[0810] 실시예 17. 항-CD93 항체 차단 기능 분석

[0811] 7F3 항-CD93 항체에 의한 세포 표면 발현된 인간 CD93 CHO 세포에 대한 MMRN2 결합의 차단을 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정하였다. 인간화 7F3 항체를 암실에서 40℃에서 2 또는 4주 동안 저장하였다. 인간 CD93 발현 CHO 세포 (웰당 1x 10^5개)를 연속 희석된 항-CD93 7F3 항체 또는 이소형 대조군으로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 이어서, 세포를 $hMMRN2_{495-674}$ 0.1 μg/ml와 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, APC-접합된 항-His 태그 (바이오레전드)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하여 MMRN2 결합을 검출하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우에서 데이터를 획득하였다. 재조합 his 태그부착된 $hMMRN2_{495-674}$를 이. 콜라이에서 상용 절차에 따라 내부적으로 생산하였다. 40℃에서의 7F3의 인큐베이션은 인간 CD93 발현 CHO 세포에 대한 MMRN2 결합을 차단하는 7F3의 능력에 영향을 미치지 않았다 (도 44).

[0812] 인간화 7F3 및 16E4 항-CD93 항체에 의한 세포 표면 발현된 인간 CD93 CHO 세포에 대한 MMRN2 결합의 차단을 또한 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정하였다. 인간 CD93 발현 CHO 세포 (웰당 1x 10^5개)를 연속 희석된 항-CD93 7F3 또는 16E4 항체 또는 이소형 대조군으로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 이어서, 세포를 $hMMRN2_{495-674}$ 0.1 μg/ml와 함께 인큐베이션하였다. APC-접합된 항-His 태그 (바이오레전드)를 사용하여 MMRN2 결합을 검출하였다. 이어서, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, APC-접합된 항-His 태그 항체 1 μg/ml와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우에서 데이터를 획득하였다. 재조합 his 태그부착된 $hMMRN2_{495-674}$를 Expi_HEK에서 상용 절차에 따라 내부적으로 생산하였다. 인간화 7F3은 인간 CD93 발현 CHO 세포에 대한 MMRN2 결합을 차단할 수 있었지만, 인간화 16E4는 그렇지 않았다 (도 45).

[0813] 인간화 7F3 항-CD93 항체에 의한 HUVEC 세포의 세포 표면에 대한 IGFBP7 결합의 차단을 FACS에 의해 결정하였다. HUVEC 세포 (웰당 1x 10^5개)를 연속 희석된 인간화 항-CD93 7F3 항체 또는 이소형 대조군으로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 이어서, 세포를 His-태그부착된 인간 IGFBP7 재조합 단백질 (0.1 μg/ml)과 함께 4℃에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, APC-접합된 항-His 태그 (바이오레전드)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하여 IGFBP7 결합을 검출하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우에서 데이터를 획득하였다. 도 46에 제시된 바와 같이, 7F3 항체는 HUVEC 세포에 대한 IGFBP7의 결합을 차단하였다.

[0814] 7F3 및 16E4에 의한 CD93에 대한 IGFBP7 결합의 차단을 생물층 간섭측정법 (BLI)을 사용하여 결정하였다. 항-

CD93 항체 7F3 및 16E4에 의한 hCD93에 대한 IGFBP7 결합의 차단을 옥텟 QKe (포르테바이오)를 사용하여 생물층 간섭측정법으로 결정하였다. 인간 CD93 재조합 단백질 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 12589-H08H)을 EZ-링크 NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오)를 사용하여 비오티닐화된 CD93 단백질을 로딩하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1X 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 항-CD93 항체 및 음성 대조군 항체 (9F9) (90 μg/mL)를 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. IGFBP7을 첨가하여 300초 동안 회합시켰다. 이어서, 센서를 1X 동역학 완충제 중에서 600초 동안 해리시켰다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다. 하이브리도마 및 인간화 7F3 및 16E4 항체는 인간 CD93에 대한 IGFBP7 회합을 차단할 수 있었다 (도 47 및 48).

[0815] 실시예 18. 항-CD93 항체 튜브 형성 분석

[0816] 인간화 7F3 및 16E4 항-CD93 항체에 의한 혈관신생의 억제를 HUVEC 튜브 형성 검정에서 시험하였다. 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)를 저혈청 성장 보충물 (LSGS, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)이 보충된 배지 200에서 5% CO_2 하에 37℃에서 배양하였다. 96 웰 플레이트를 50 μl의 겔트렉스 감소된 성장 인자 기저막 매트릭스 (써모 피셔 사이언티픽)로 코팅하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 튜브 형성에 대한 인간화 7F3 및 16E4 항체의 효과를 조사하기 위해, 2 x 10^4개의 HUVEC 세포를 매트릭스-코팅된 플레이트 상에 시딩하고, 정제된 항체 (40 μg/mL)의 존재 또는 부재 하에 5% CO_2 하에 37℃에서 18시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 칼세인 AM으로 염색하고, 영상을 수집하였다. 도 49 및 50은 인간화 16E4가 92.5% 튜브 형성을 나타낸 반면, 인간화 7F3은 대조군과 비교하여 72.5% 튜브 형성을 나타내었음을 나타낸다.

[0817] 실시예 19. KI 마우스 모델에서의 CD93 항체의 항종양 효과

[0818] 항-CD93 항체의 항종양 효과를 B16F10 흑색종 동계 hCD93 KI 마우스 모델에서 관련 기술분야에서의 통상적인 기술을 사용하여 평가하였다. 연구에 사용된 마우스는 마우스에서의 뮤린 CD93의 절반이 인간 CD93에 의해 완전히 대체된 이형접합 인간 CD93 녹-인을 갖는 것이다.

[0819] 동계 마우스 모델을 위해, 이형접합 인간 CD93 KI-C57BL/6J 마우스에 무혈청 배지 중 B16F10 종양 세포의 뮤린 세포주 (0.2x10^6개)를 이식하였다. 종양이 40-50 mm^3에 도달하였을 때, 마우스 (시험 물품당 n=8)를 무작위로 군으로 배정하였다. h16E4 (인간화 16E4, VH4+VL6), h7F3 (인간화 7F3, VH3+VL3), 17B10 키메라 (m17B10-hIgG1), 및 이소형 대조군 항체를 포함한 항-CD93 항체를 15 mg/kg 마우스로 4주 동안 격주로 복강내로 투여하였다. 종양 부피 및 체중을 각각의 마우스에 대해 측정하였다. 연구 완료 시, 종양을 외과적으로 떼어내고, 칭량하고, 측정하고, 세포 분석을 위해 순간 동결시켰다. 항-CD93 항체의 항종양 효능을 전체 종양 부피에 기초하여 평가하였고, 동물의 전반적 건강을 확실하게 하기 위해 연구 전반에 걸쳐 체중을 측정하였다.

[0820] 표 8: 주사후 제5일의 인간화 CD93 녹-인 마우스 모델에서의 CD93 항체의 항-B16 종양 효과

군 평균 +/- 평균의 표준 오차, 종양 부피 (mm^3)

기	0일	5일
군 01: 이소형 대조군	50.96	405.55
StdErr	1.75	69.44
군 02: h16E4	50.94	183.21
StdErr	1.75	24.30
군 03: h7F3	50.93	173.51
StdErr	1.63	25.35
군 04: 17B10 키메라	50.92	187.43
StdErr	1.57	27.25

평균 성장

	연구 일	
군	0	5
군 01: 이소형 대조군	0.00%	687.41%
군 02: h16E4	0.00%	264.41%
군 03: h7F3	0.00%	244.59%
군 04: 17B10 키메라	0.00%	268.50%

*평균 성장 = 평균(T/T0) * 100%*
T - 현재 값
T0 - 초기 값

[0821]

[0822] 표 8로부터 알 수 있는 바와 같이, 모든 시험된 CD93 항체는 주사후 5일만큼 조기에 종양 성장을 유의하게 차단하여, 종양 성장의 2.6~2.8-배 감소를 발생시켰다. 3종의 시험된 CD93 항체의 항종양 효과에서 유의한 차이는 발견되지 않았다.

[0823] 본 연구는 본 개시내용의 CD93 항체가 생체내에서 종양을 억제할 수 있다는 것을 확인시켜 준다.

[0824] 16E4, 7F3, 16A1 및 17B10의 특성의 요약에 대해서는 도 51을 참조한다.

[0825] 실시예 20 B16F10 모델을 사용한 인간 CD93 KI 이형접합 마우스에서의 동물 연구

[0826] 1. 인간 CD93 녹-인 마우스 모델 개발

[0827] 마우스 CD93 단백질을 인간 CD93 단백질로 대체하도록 녹-인 모델을 설계하였다. 하기 기재된 바와 같은 2가지 방법을 사용하여 녹-인 마우스 모델을 개발하였다.

[0828] CRISPR/Cas9를 이용하여 마우스 CD93의 5'UTR에서 ATG 근처를 표적화하는 가이드 RNA #1 및 3'UTR의 시작 근처를 표적화하는 가이드 RNA #2로 2개의 절단부를 만들었다. 상동성 지정 복구는 마우스 5'UTR을 CD93 인간 cDNA와 인-프레임으로 융합시키고 내인성 CD93 프로모터로부터의 발현을 가능하게 하기 위해 공여자를 사용하였다. 정지 코돈 하류의 복구는 CD93 하이브리드 전사체가 마우스 3'UTR을 함유하는 것을 확실하게 하였다. 순수한 C57BL/6N 마우스를 녹인 모델에 대한 배경으로서 사용하였다. 배아 줄기 세포 클론을 생산하고, 녹-인 인간 CD93 유전자로 확장시켰다. 서열 확인 후, 배반포 주사를 수행하여 키메라 창시자를 확립하였다. 그로부터 육종을 진행시켰고, 유전자형결정하여 이형접합체 및 동형접합체 새끼를 확인하였다.

[0829] 대안적으로, CRISPR/Cas9를 이용하여 CD93의 세포외 도메인에 상응하는 CD93의 마우스 엑손 1 (S25-N572)을 제거하였다. 상동성 지정 복구에서, 공여자 DNA는 T26-K580으로부터의 CD93의 인간 서열을 함유하였다. 생성된 구축물은 마우스 막횡단 및 세포내 도메인과 함께 CD93의 인간화 세포외 도메인을 함유하는 단백질을 발현하였다. C57BL/6 마우스 배아 줄기 세포를 서열 확인 후 녹-인 모델에 이용하였다. 오젠은 키메라 창시자를 확립하기 위해 주사에 그의 독점적인 고-게르밀린 배반포를 사용하였다. 유전자형결정 및 표현형결정을 수행하여 이형접합체 및 동형접합체 마우스의 생산을 확실하게 하였다.

[0830] 2. B16F10 뮤린 흑색종

[0831] B16F10 (ATCC® CCL-6475™)은 C57BL/6J 마우스로부터의 뮤린 흑색종 세포주이다. 이는 B16 종양 세포주의 서브클론이다. B16F10은 마우스에게 B16 종양 세포를 주사하고, 2차 종양 성장을 수집 및 배양하고, 이를 새로운 마우스 내로 총 10회 주사함으로써 생성하였다. 세포는 상피 형태로 부착성이다. B16F10 세포는 고도로 전이

성이고, 동계 C57BL/6 마우스 내로의 이식 후 종양 및 전이를 형성할 것이다.

[0832] B16F10 세포주를 글루타맥스(GlutaMAX)™ 보충제 및 10% 태아 소 혈청 (FBS)을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중의 단층 배양물로서 5% CO2 분위기 하의 37℃의 가습 인큐베이터에서 시험관내 유지시켰다. 종양 세포를 성장 속도 및 분할 비에 따라 1주에 2-3회 트립신-EDTA 처리에 의해 상용적으로 계대배양하였다. 세포 접종을 위해, 지수 성장기의 세포를 수거하고, 냉장 원심분리기에서 335g에서 원심분리하고, 배지를 흡인하였다. 세포 펠릿을 10x 부피의 무혈청 배지에 재현탁시키고, 카운팅하였다. 세포 현탁액을 상기와 같이 다시 원심분리하고, 무혈청 배지 중에 mL당 $2.0x10^6$개 세포의 최종 세포 농도로 재현탁시켰으며 (50% 무혈청 배지 & 50% 겔트렉스), 각각의 0.1 mL는 접종당 필요한 세포의 수를 전달하였다. 세포 현탁액을 접종 시까지 얼음 상에 유지시켰다.

[0833] 3. 항-CD93 항체 효능 평가를 위한 인간 CD93 KI 이형접합 B16F10 마우스 모델

[0834] 인간화 항-CD93 7F3, 16E4, 및 17B10 항체의 항종양 효과를 B16F10 흑색종 모델에서 인간 CD93 KI 이형접합 마우스에서 평가하였다. 실험 설계를 표 9에 제시한다.

[0835] 표 9: B16F10 마우스 모델을 사용한 항체 효능 평가의 실험 설계.

[0836]

G	처리	N	용량 (mg/마우스)	투여 vol (mL)	ROA	빈도	투여 스케줄 (일 #)	생존 채혈 (일 #)
1	이소형 대조군	8	0.3	0.3	IP	격주 (BIW) x4	일 0, 5, 8, 11	5, 11
2	7F3	8	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 5, 8, 11	5, 11
3	16E4	8	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 5, 8, 11	5, 11
4	17B10 키메라	8	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 5, 8, 11	5, 11

[0837] 17B10 항체는 실시예 11 (17B10 항체를 사용한 동물 연구)에서 사용된 것과 동일하였다.

[0838] 종양이 50-60 mm^3에 도달하였을 때, 마우스 (군당 n=8마리의 마우스)를 무작위로 군으로 배정하였다. 항-CD93 항체 (및 이소형 대조군)를 0.3 mg/마우스로 제0일, 제5일, 제8일, 및 제11일에 복강내로 투여하였다. 효능을 전체 종양 부피에 기초하여 평가하였다. 체중을 측정하여 동물의 전반적 건강이 시험에 의해 영향을 받지 않았음을 확실하게 하였다.

[0839] 도 52a는 7F3 및 16E4 군의 마우스가 17B10 키메라 군의 마우스와 비교하여 더 낮은 종양 부피를 나타내었음을 보여준다. 7F3 및 16E4 군에서 평균 종양 부피는 대조군의 평균 종양 부피의 대략 50%이고, 17B10 키메라 군의 평균 종양 부피의 대략 60%이다. 이소형 대조군을 포함한 모든 시험된 항체 군의 마우스 체중은 시험 물품에 의해 영향을 받지 않았다.

[0840] 4. 항-CD93 분자 효능 평가를 위한 인간 CD93 KI 동형접합 마우스 B16F10 모델

[0841] 인간화 항-CD93 7F3. 16E4, 및 17B10 항체의 항종양 효과를 B16F10 흑색종 모델에서 인간 CD93 KI 동형접합 마우스에서 평가하였다.

[0842] 표 11: B16F10 마우스 모델을 사용한 항체-융합 단백질 효능 평가의 실험 설계.

[0843]

G	처리	N	용량 (mg/마우스)	투여 vol (mL)	ROA	빈도	투여 스케줄	생존 채혈
1	이소형 대조군	6	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 3, 6, 11	3, 11
2	7F4	6	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 3, 6, 11	3, 11
3	16E4	6	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 3, 6, 11	3, 11
4	17B10	6	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 3, 6, 11	3, 11
4	7F3/VEGFRFc	6	0.3	0.3	IP	BIW x4	0, 3, 6, 11	3, 11

[0844] 17B10 항체는 인간화 치료 항체이다.

[0845] 종양이 50 - 60 mm^3에 도달하였을 때, 마우스 (시험 물품당 n=8)를 무작위로 군으로 배정하였다. 항-CD93 항체 (및 이소형 대조군)를 0.3 mg/마우스로 제0일, 제3일, 제6일, 및 제11일에 복강내로 투여하였다. 효능을 전체 종양 부피에 기초하여 평가하였다. 체중을 측정하여 동물의 전반적 건강이 시험에 의해 영향을 받지 않았음을

확실하게 하였다.

[0846] 종양 부피 +/- 이소형 대조군 기준선으로부터 SEM을 제시한 것에 의해, 도 52c는 7F3, 16E4, 17B10 및 7F3/VEGFRFc의 마우스가 IgG1 이소형 대조군의 마우스와 비교하여 종양 성장의 유의한 억제를 나타내었음을 보여주며 ($p < 0.05$), 이는 탁월한 항종양 효과를 시사한다. 이소형 대조군을 포함한 모든 시험된 항체 군의 마우스 체중은 시험에 의해 영향을 받지 않았다.

[0847] 실시예 21. 이중특이적 항-CD93 항체 및 VEGFR 융합 단백질 생성 및 평가

[0848] 1. 이중특이적 항-CD93 항체 및 VEGFR 융합 단백질 설계

[0849] 또한 VEGF를 표적화하는 항-CD93 구축물을 설계하고 생성하였다. 도 53a를 참조한다. 예를 들어, VEGF-트랩(아플리베르셉트, 예를 들어, 서열식별번호: 325)을 7F3 및 그의 인간화 서열 중 어느 것의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 전장 인간 IgG1 항체의 2개의 중쇄의 C-말단에 융합시켰다. 서열식별번호: 366의 중쇄-아플리베르셉트 융합체 및 서열식별번호: 367의 경쇄를 갖는 h7F3/VEGFR의 예시적인 구축물을 h7F3/VEGFRFc로 표시하고, 추가의 특징화를 위해 사용하였다.

[0850] 2. 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정에 의해 결정된, 세포 표면 발현 인간 CD93 CHO 세포에 대한 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3 및 인간화 7F3/VEGFRFc의 결합

[0851] 인간 CD93 발현 CHO 세포를 세포 표면 상의 CD93의 완전성을 보존하는 TrypLE 시약 (써모스 피셔)과의 인큐베이션에 의해 탈착시켰다. 이어서, 세포를 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc 10 μg/ml와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 세척한 후, 세포를 알렉사 플루오르 488 접합된 항-인간 IgG 또는 항-마우스 IgG 항체 (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 노보사이트 유동 세포측정기에서 획득하고, 노보익스프레스 소프트웨어에 의해 분석하였다.

[0852] 도 53b에 제시된 바와 같이, 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc 이중특이적 융합 단백질은 모두 hCD93 발현 CHO 세포에 대한 강한 결합을 나타내었다. IgG 이소형 대조군에서는 결합이 관찰되지 않았다.

[0853] 3. 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3 및 인간화 7F3/VEGFRFc 처리에 의한 인간 CD93 발현 CHO 세포에서의 IGFBP7/CD93 차단 검정

[0854] 인간 CD93 발현 CHO 세포 (웰당 $1x10^5$개)를 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc 이중특이적 융합 단백질 또는 이소형 대조군으로 50 μg/ml로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 후속적으로, 세포를 HIS 태그부착된 인간 IGFBP7 재조합 단백질 (0.5 μg/ml)과 함께 4℃에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, 토끼 항-IGFBP7 항체 (시노 바이올로지칼 인크, 카탈로그 # 13100-R003) 1 μg/ml와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, PE-접합된 항-토끼 IgG 항체 (바이오레전드)와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우에서 데이터를 획득하였다.

[0855] 도 53c에 제시된 바와 같이, 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc는 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단할 수 있었다. 이소형 대조군 항체는 CD93과 IGFBP7 사이의 상호작용을 차단할 수 없었다.

[0856] 4. 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3 및 인간화 7F3/VEGFRFc 처리에 의한 인간 CD93 발현 CHO 세포에서의 MMRN2/CD93 차단 검정

[0857] 인간 CD93 발현 CHO 세포 (웰당 $1x10^5$개)를 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc 이중특이적 융합 단백질 또는 이소형 대조군으로 50 μg/ml로 4℃에서 30분 동안 처리하였다. 이어서, 세포를 비오티닐화된 MMRN2 단백질 (0.001 μg/ml)과 함께 4℃에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충제로 세척하고, 스트렙타비딘 접합된 APC와 함께 1:1000의 비로 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충제로 2회 세척한 후, 샘플을 분석하고, 노보사이트 플로우에서 데이터를 획득하였다.

[0858] 도 53d에 제시된 바와 같이, 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc는 MMRN2와 CD93 사이의 상호작용을 효과적으로 차단하였지만, 이소형 대조군 항체는 MMRN2와 CD93 사이의 상호작용의 차단을 나타내지 않았다.

[0859] 5. 원래의 뮤린 7F3, 인간화 7F3 및 인간화 7F3/VEGFRFc의 ELISA 결합 분석

[0860] His-태그부착된 인간 CD93, rh VEGFA (재조합 인간 VEGFA), 또는 비관련 His 단백질을 96 웰 플레이트 상에 1x PBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.)로 세척하고, 웰을 3% BSA/PBS ELISA 차단 완충제로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 아바스틴, 인간화 7F3, 및 인간화 7F3/VEGFRFc를 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. HRP 접합된 항-인간 Fc를 첨가하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하고, 마이크로플레이트 판독기에서 405 nm에서 판독하였다.

[0861] 도 53e에 제시된 결과는 7F3/VEGFRFc 및 아바스틴이 rh VEGFA에 강하게 결합한 반면, 키메라 7F3 및 인간화 7F3/VEGFRFc는 rh CD93에 강하게 결합하였음을 입증한다. 아바스틴, 키메라 7F3 및 인간화 7F3/VEGFRFc 중 어떠한 것도 비관련 His 단백질에 대해서는 결합을 나타내지 않았다.

[0862] His-태그부착된 인간 CD93, 시노 CD93, 인간 VEGFA, 및 마우스 VEGFA를 96 웰 플레이트 상에 1x PBS 중 1 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제 (보스톤 바이오프로덕트, 인크.)로 세척하고, 웰을 3%BSA/PBS ELISA 차단 완충제로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 아바스틴, 인간화 7F3, 키메라 7F3/VEGFRFc 및 인간화 7F3/VEGFRFc 및 대조군 인간 IgG Fc를 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하였다. HRP 접합된 항-인간 Fc를 첨가하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 ELISA 세척 완충제로 세척하고, 마이크로플레이트 판독기에서 405 nm에서 판독하였다.

[0863] 도 53f에 제시된 바와 같이, 키메라 7F3, 키메라7F3/VEGFRFc 및 인간화 7F3/VEGFRFc는 rh CD93 (재조합 인간 CD93), 시노 CD93, rh VEGFA (재조합 인간 VEGFA), 및 rm VEGFA (재조합 마우스 VEGFA)에 강하게 결합하였다. 키메라 7F3은 rh VEGFA에 대해 결합을 나타내지 않았다. 아바스틴은 rh CD93 또는 rm VEGFA에 대해 결합을 나타내지 않았다. 아바스틴, 키메라 7F3, 키메라 7F3/VEGFRFc 및 인간화 7F3/VEGFRFc는 대조군 hIgG Fc에 대해 결합 활성을 나타내지 않았다.

[0864] 6. 아바스틴, VEGFRFc 및 인간화 7F3/VEGFRFc의 옥텟 결합 친화도 분석

[0865] rh VEGFA에 대한 아바스틴, VEGFRFc, 및 인간화 7F3/VEGFRFc의 결합 친화도를 옥텟 QKe (포르테바이오)를 사용하여 생물층 간섭측정법으로 결정하였다. rh VEGFA를 사내 제조하고, EZ-링크 NHS-PEG4 비오틴 (써모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 비오티닐화하였다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오)를 사용하여 비오티닐화된 rh VEGFA 단백질을 로딩하였다 (5 μg/ml로 300초). 기준선을 1x 동역학 완충제 (포르테바이오) 중에서 60초 동안 안정화시킨 후, 아바스틴, VEGFRFc 및 인간화 7F3/VEGFRFc를 연속 희석물로, 포획된 단백질과 300초 동안 회합되도록 하였다. 이어서, 센서를 1x 동역학 완충제 중에서 600초 동안 해리시켰다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 HT 11.1 소프트웨어 상에서 수행하였다.

[0866] 도 53g는 rh VEGFA 단백질과 VEGFRFc 및 인간화 7F3/VEGFRFc의 결합 친화도가 유사하다는 것을 보여준다 (VEGFRFc 트랩은 0.93 nM이고, 7F3/VEGFRFc는 2nM임).

[0867] 서열 표

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
1.	10B1 HC-CDR1 (카바트)	SFGVN
2.	10B1 HC-CDR2 (카바트)	VIWSGGSTDYNVAFIS
3.	10B1 HC-CDR3 (카바트)	NWRYDGYFYAMDY
4.	10B1 LC-CDR1 (카바트)	KASQNVGTNVA
5.	10B1 LC-CDR2 (카바트)	SASYRFI
6.	10B1 LC-CDR3 (카바트)	QQYNRNPIT
7.	10B1 HC-CDR1 (Vbase2)	DFSLSSFG
8.	10B1 HC-CDR2 (Vbase2)	IWSGGST
9.	10B1 HC-CDR3 (Vbase2)	ARNWRYDGYFYAMDY
10.	10B1 LC-CDR1 (Vbase2)	QNVGTN
11.	10B1 LC-CDR2 (Vbase2)	SAS
12.	10B1 LC-CDR3 (Vbase2)	QQYNRNPIT
13.	10B1 VH 아미노산 서열	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSDFSLSSFGVNWV RQPPGKGLEWLGVIWSGGSTDYNVAFISRLSISKDNS KSQVFFKMNNLQADDTAIYYCARNWRYDGYFYAM DYWGQGTSVTVSS

[0868]

[0869]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
14.	10B1 VL 아미노산 서열	DIVMTQSQKFMSTSTGDRVSVTCKASQNVGTNVAW YQQKPGQSPKALIYSASYRFIGVPDRFTGSGSGTDFTL TITNVQSEDLAEYFCQQYNRNPITFGSGTKLEIK
15.	10B1 VH DNA 서열	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAGT GCAGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAG TCTCTGATTTCTCATTATCTAGCTTTGGTGTAAACT GGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGG CTGGGGGTGATATGGAGTGGTGGAAGTACAGACTA TAATGTAGCTTTCATATCCAGACTGAGCATCAGCA AGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTTAAAATG AACAATCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTA CTGTGCCAGAAATTGGAGGTATGATGGTTACTTCT ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC ACCGTCTCCTCAG
16.	10B1 VL DNA 서열	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTC CACATCAACAGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGCA AGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTAATGTAGCCTGG TATCAACAGAAACCAGGACAGTCTCCTAAAGCACT GATTTACTCGGCATCATACCGATTCATTGGAGTCCC TGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACTCTCACCATCACCAATGTGCAGTCTGAAGAC TTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGAAA TCCTATCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAA TAAAAC
17.	16E4 HC-CDR1 (카바트)	SYWMH
18.	16E4 HC-CDR2 (카바트)	EIDPSASYTYYNQKFKG
19.	16E4 HC-CDR3 (카바트)	SVYYGNKYFDV
20.	16E4 LC-CDR1 (카바트)	KASQSVDYAGDSYMN
21.	16E4 LC-CDR2 (카바트)	AASNLES
22.	16E4 LC-CDR3 (카바트)	QQTNEDPRT
23.	16E4 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTSYW
24.	16E4 HC-CDR2	IDPSASYT

[0870]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
	(Vbase2)	
25.	16E4 HC-CDR3 (Vbase2)	ARSVYYGNKYFDV
26.	16E4 LC-CDR1 (Vbase2)	QSVDYAGDSY
27.	16E4 LC-CDR2 (Vbase2)	AAS
28.	16E4 LC-CDR3 (Vbase2)	QQTNEDPRT
29.	16E4 VH 아미노산 서열	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPGQGLEWIGEIDPSASYTYYNQKFKGKATLT VDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSVYYGNKYF DVWGAGTTVTVSS
30.	16E4 VL 아미노산 서열	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYAGDSYM NWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTD FTLNIHPVEEEDAATYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
31.	16E4 VH DNA 서열	CAGGTCCAGCTTCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGT GAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGG CTTCTGGATACACCTTCACTAGCTACTGGATGCACT GGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATCGGAGAGATTGATCCTTCTGCTAGTTATACTTA CTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGA CTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAA CTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTA TTACTGTGCAAGATCGGTCTACTATGGTAACAAGT ATTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACC GTCTCCTCA
32.	16E4 VL DNA 서열	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCT GTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAA GGCCAGCCAAAGTGTTGATTATGCCGGTGATAGTT ATATGAACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCC ACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAATCTAGA ATCTGGGATCCCAGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTG GAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCA AACTAATGAGGATCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCA CCAAGCTGGAAATCAAAC
33.	5H9 HC-CDR1 (카바트)	TYWMN
34.	5H9 HC-CDR2 (카바트)	RIFPGDGDANYNGKFKG

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
35.	5H9 HC-CDR3 (카바트)	TGAAYDFDPFPY
36.	5H9 LC-CDR1 (카바트)	SSSKSLLHSNGVTYLY
37.	5H9 LC-CDR2 (카바트)	RMSNLAS
38.	5H9 LC-CDR3 (카바트)	AQMLERPFT
39.	5H9 HC-CDR1 (Vbase2)	GYAFSTYW
40.	5H9 HC-CDR2 (Vbase2)	IFPGDGDA
41.	5H9 HC-CDR3 (Vbase2)	TRTGAAYDFDPFPY
42.	5H9 LC-CDR1 (Vbase2)	KSLLHSNGVTY
43.	5H9 LC-CDR2 (Vbase2)	RMS
44.	5H9 LC-CDR3 (Vbase2)	AQMLERPFT
45.	5H9 VH 아미노산 서열	QVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYAFSTYWMN WVKQRPGKGLEWIGRIFPGDGDANYNGKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRTGAAYDFDP FPYWGQGTLVTVSA
46.	5H9 VL 아미노산 서열	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCSSSKSLLHSNGVTYL YWYLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGT DFTLRISRVEAEDVGIYYCAQMLERPFTFGSGTKLEIK
47.	5H9 VH DNA 서열	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGACCTGGT GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCCTGCAAAG CTTCTGGCTACGCATTCAGTACCTACTGGATGAACT GGGTGAAGCAGAGGCCTGGAAAGGGTCTTGAGTG GATTGGACGGATTTTTCCTGGAGATGGAGATGCTA ACTACAATGGGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTG ACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCA ACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ACTTCTGTACAAGAACTGGGGCCGCCTATGATTTC

[0871]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		GACCCTTTTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCAG
48.	5H9 VL DNA 서열	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCC AGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCTTGCAG TTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCGTCA CTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAGGCCAGGCCAGT CTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTG CCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGG TCAGGAACTGATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATGTGGGTATTTATTACTGTGCTC AAATGCTAGAACGCCCATTCACGTTCGGCTCGGGG ACAAAGTTGGAAATAAAAC
49.	16G9 HC-CDR1 (카바트)	DYYMN
50.	16G9 HC-CDR2 (카바트)	RVNPNNGGKTYNQKFKG
51.	16G9 HC-CDR3 (카바트)	WRLRPVDYGMDY
52.	16G9 LC-CDR1 (카바트)	RASQSVSTSSYSYMH
53.	16G9 LC-CDR2 (카바트)	YASNLES
54.	16G9 LC-CDR3 (카바트)	QHSWEIPFT
55.	16G9 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTDYY
56.	16G9 HC-CDR2 (Vbase2)	VNPNNGGK
57.	16G9 HC-CDR3 (Vbase2)	ARWRLRPVDYGMDY
58.	16G9 LC-CDR1 (Vbase2)	QSVSTSSYSY
59.	16G9 LC-CDR2 (Vbase2)	YAS
60.	16G9 LC-CDR3	QHSWEIPFT

[0872]

[0873]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
	(Vbase2)	
61.	16G9 VH 아미노산 서열	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMN WVKQSHGKSLEWIGRVNPNNGGKTYNQKFKGKATL TVDKSLSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARWRLRPVDY GMDYWGQGTSVTVSS
62.	16G9 VL 아미노산 서열	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMH WYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK
63.	16G9 VH DNA 서열	GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGT GAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGTAAGG CTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACATGAACT GGGTGAAGCAGAGTCATGGAAAGAGTCTTGAGTG GATTGGACGTGTTAATCCTAACAATGGTGGTAAAA CCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTG ACAGTAGACAAATCCCTCAGCACAGCCTACATGCA GCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTGCAAGATGGAGGCTACGGCCCGTTGAC TATGGTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGT CACCGTCTCCTCAG
64.	16G9 VL DNA 서열	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTGGCT GTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCATCTCATGCAG GGCCAGCCAAAGTGTCAGTACATCTAGCTATAGTT ATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCA CCCAAACTCCTCATCAAGTATGCATCCAACCTAGA ATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTG GAGGAGGAGGATACTGCAACATATTACTGTCAGCA CAGTTGGGAGATTCCATTCACGTTCGGCTCGGGGA CAAAGTTGGAAATAAAAC
65.	19E12 HC-CDR1 (카바트)	DYEMH
66.	19E12 HC-CDR2 (카바트)	GIDPETGGTAYNQKFKG
67.	19E12 HC-CDR3 (카바트)	GAWFAY
68.	19E12 LC-CDR1 (카바트)	RSSTGAVTTSNSAN
69.	19E12 LC-CDR2 (카바트)	GTNNRAP
70.	19E12 LC-CDR3 (카바트)	ALWYNNHFV

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
71.	19E12 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTDYE
72.	19E12 HC-CDR2 (Vbase2)	IDPETGGT
73.	19E12 HC-CDR3 (Vbase2)	TRGAWFAY
74.	19E12 LC-CDR1 (Vbase2)	TGAVTTSNS
75.	19E12 LC-CDR2 (Vbase2)	GTN
76.	19E12 LC-CDR3 (Vbase2)	ALWYNNHFV
77.	19E12 VH 아미노산 서열	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVRQTPVHGLEWIGGIDPETGGTAYNQKFKGKATLT ADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRGAWFAYWG QGTLVTVSA
78.	19E12 VL 아미노산 서열	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNSANW VQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIGDKAA LTITGAQTEDEAIYFCALWYNNHFVFGGGTKLTVL
79.	19E12 VH DNA 서열	CAGGTTCAATTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGT GAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGG CTTCGGGCTATACATTTACTGACTATGAAATGCACT GGGTGAGGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGG ATTGGAGGTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGC CTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGA CTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGAG CTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTAT TACTGTACACGAGGGGCCTGGTTTGCTTACTGGGG CCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAG
80.	19E12 VL DNA 서열	CAGGCTGTTGTGACTCAGGAATCTGCACTCACCAC ATCACCTGGTGAAACAGTCACACTCACTTGTCGCT CAAGTACTGGGGCTGTTACAACTAGTAACTCTGCC AACTGGGTCCAAGAAAAACCAGATCATTTATTCAC TGGTCTAATCGGTGGTACCAACAACCGAGCTCCAG GTGTTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGATTGGAG ACAAGGCTGCCCTCACCATCACAGGGGCACAGACT GAGGATGAGGCAATATATTTCTGTGCTCTATGGTA CAACAACCATTTCGTGTTCGGTGGAGGCACCAAAC TGACTGTCCTAG
81.	17G11 HC-CDR1	SYWMH

[0874]

[0875]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
	(카바트)	
82.	17G11 HC-CDR2 (카바트)	AIYPGNSDTSYNQKFKG
83.	17G11 HC-CDR3 (카바트)	GGFDYSNYWFAY
84.	17G11 LC-CDR1 (카바트)	KASQSVSNDVA
85.	17G11 LC-CDR2 (카바트)	YASNRYT
86.	17G11 LC-CDR3 (카바트)	QQDYSSYT
87.	17G11 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTSYW
88.	17G11 HC-CDR2 (Vbase2)	IYPGNSDT
89.	17G11 HC-CDR3 (Vbase2)	TRGGFDYSNYWFAY
90.	17G11 LC-CDR1 (Vbase2)	QSVSND
91.	17G11 LC-CDR2 (Vbase2)	YAS
92.	17G11 LC-CDR3 (Vbase2)	QQDYSSYT
93.	17G11 VH 아미노산 서열	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPGQGLEWIGAIYPGNSDTSYNQKFKGKAKLT AVTSASTAYMELSSLTNEDSAVYYCTRGGFDYSNYW FAYWGQGTLVTVSA
94.	17G11 VL 아미노산 서열	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNDVAWY QQKPGQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTDFTF TISTVQAEDLAVYFCQQDYSSYTFGGGTKLEIK
95.	17G11 VH DNA 서열	GAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGTGCTGGC AAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGG CTTCTGGCTACACCTTTACCAGCTACTGGATGCACT GGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATG GATTGGCGCTATTTATCCTGGAAATAGTGATACTA

[0876]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		GCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAAACT GACTGCAGTCACATCTGCCAGCACTGCCTACATGG AGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTC TATTACTGTACAAGAGGAGGATTTGACTATAGTAA CTACTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGG TCACTGTCTCTGCA
96.	17G11 VL DNA 서열	AGTATTGTGATGACCCAGACTCCCAAATTCCTGCTT GTATCAGCAGGAGACAGGGTTACCATAACCTGCAA GGCCAGTCAGAGTGTGAGTAATGATGTAGCTTGGT ACCAACAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTG ATATACTATGCATCCAATCGCTACACTGGAGTCCCT GATCGCTTCACTGGCAGTGGATATGGGACGGATTT CACTTTCACCATCAGCACTGTGCAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGGATTATAGCTCGT ACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA AC
97.	16B6 HC-CDR1 (카바트)	RSWMN
98.	16B6 HC-CDR2 (카바트)	WIYPGDGDTNYNGKFKG
99.	16B6 HC-CDR3 (카바트)	SATLPYWYFDV
100.	16B6 LC-CDR1 (카바트)	KASQDIKSYLS
101.	16B6 LC-CDR2 (카바트)	YATNLAD
102.	16B6 LC-CDR3 (카바트)	LQHVESPWT
103.	16B6 HC-CDR1 (Vbase2)	GYAFSRSW
104.	16B6 HC-CDR2 (Vbase2)	IYPGDGDT
105.	16B6 HC-CDR3 (Vbase2)	ARSATLPYWYFDV
106.	16B6 LC-CDR1 (Vbase2)	QDIKSY

[0877]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
107.	16B6 LC-CDR2 (Vbase2)	YAT
108.	16B6 LC-CDR3 (Vbase2)	LQHVESPWT
109.	16B6 VH 아미노산 서열	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSRSWMNW VKQRPGKGLEWIGWIYPGDGDTNYNGKFKGKATLT ADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAAYFCARSATLPYWYF DVWGAGTTVTVSS
110.	16B6 VL 아미노산 서열	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIKSYLSWYQ QKPWKSPKTLIYYATNLADGVPSRFSGSGSGQDYSLT ISSLGSDDTATYYCLQHVESPWTFGGGTKLEIK
111.	16B6 VH DNA 서열	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGT GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCCTGCAAAG CTTCTGGCTATGCATTCAGTCGCTCCTGGATGAACT GGGTAAAGCAGAGGCCTGGAAAGGGTCTTGAGTG GATTGGATGGATTTATCCTGGAGATGGTGATACTA ACTACAATGGAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTG ACTGCAGACAAATCCTCAAGCACAGCCTACATGCA GCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGCCT ATTTCTGTGCAAGGTCGGCTACCCTACCTTACTGGT ACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACC GTCTCCTCAG
112.	16B6 VL DNA 서열	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCATGTA TGCATCGCTGGGAGAGAGAGTCACTATCACTTGCA AGGCGAGTCAGGACATTAAAAGCTATTTAAGTTGG TACCAGCAGAAACCATGGAAATCTCCTAAGACCCT GATCTATTATGCAACAAACTTGGCAGATGGGGTCC CATCAAGATTCAGTGGCAGTGGATCTGGGCAGGAT TATTCTCTAACCATCAGCAGCCTGGGGTCTGACGA TACAGCAACTTATTACTGTCTACAGCATGTTGAGA GCCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA ATCAAAC
113.	20C7 HC-CDR1 (카바트)	AYVMH
114.	20C7 HC-CDR2 (카바트)	YIFPYNDGTEYNEKFKG
115.	20C7 HC-CDR3 (카바트)	RTDGNPYTMDY
116.	20C7 LC-CDR1 (카바트)	KASQDVSTAVA

[0878]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
117.	20C7 LC-CDR2 (카바트)	SASYRYT
118.	20C7 LC-CDR3 (카바트)	QQHYSTPFT
119.	20C7 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTAYV
120.	20C7 HC-CDR2 (Vbase2)	IFPYNDGT
121.	20C7 HC-CDR3 (Vbase2)	ARRTDGNPYTMDY
122.	20C7 LC-CDR1 (Vbase2)	QDVSTA
123.	20C7 LC-CDR2 (Vbase2)	SAS
124.	20C7 LC-CDR3 (Vbase2)	QQHYSSPFT
125.	20C7 VH 아미노산 서열	EVQLQQSGPELVNPGASVKMSCKASGYTFTAYVMH WVKQKPGQGLEWIGYIFPYNDGTEYNEKFKGKATLT SDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARRTDGNPYTM DYWGQGTSVTVSS
126.	20C7 VL 아미노산 서열	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWY QQKPGQSPKLLIHSASYRYTGVPDRFTGRGSGTDFTF TISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK
127.	20C7 VH DNA 서열	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGT AAATCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGG CTTCTGGATACACATTCACTGCCTATGTTATGCACT GGGTGAAACAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTG GATTGGATATATTTTTCCTTACAATGATGGTACTGA GTACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTG ACTTCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGA GCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTGCAAGGAGGACAGATGGTAACCCCTAT ACTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCAC CGTCTCCTCAG
128.	20C7 VL DNA 서열	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTC CACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGCCTGG TATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACT GATTCATTCGGCATCCTACCGGTACACTGGAGTCC

[0879]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		CTGATCGCTTCACTGGCAGAGGATCTGGGACGGAT TTCACTTTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGA CCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTAC TCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAA TAAAAC
129.	12H4 HC-CDR1 (카바트)	DYYIH
130.	12H4 HC-CDR2 (카바트)	EIYPGSDDAYYNEKFKG
131.	12H4 HC-CDR3 (카바트)	ETTATAY
132.	12H4 LC-CDR1 (카바트)	SASSSVSLIY
133.	12H4 LC-CDR2 (카바트)	STSNLAS
134.	12H4 LC-CDR3 (카바트)	QQRSGYPPT
135.	12H4 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTDYY
136.	12H4 HC-CDR2 (Vbase2)	IYPGSDDA
137.	12H4 HC-CDR3 (Vbase2)	TRETTATAY
138.	12H4 LC-CDR1 (Vbase2)	SSVSL
139.	12H4 LC-CDR2 (Vbase2)	STS
140.	12H4 LC-CDR3 (Vbase2)	QQRSGYPPT
141.	12H4 VH 아미노산 서열	EVQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHW VKQRPGQGLEWIGEIYPGSDDAYYNEKFKGKATLTA DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRETTATAYWGQ GTLVTVSA

[0880]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
142.	12H4 VL 아미노산 서열	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSVSLIYWFQQKP GTSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRM EAEDAATYYCQQRSGYPPTFGGGTKLEIK
143.	12H4 VH DNA 서열	CTGAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTG GTTAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTATCCTGCAA GGCCTCTGGATACACATTCACTGACTACTATATAC ACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGGCAGGGCCTTGA GTGGATTGGAGAGATTTATCCTGGAAGTGATGATG CTTACTACAATGAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACA CTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACAT GCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAG TCTATTTCTGTACAAGAGAGACTACGGCTACGGCT TACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGC AG
144.	12H4 VL DNA 서열	CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCT GCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATAACCTGCAG TGCCAGCTCAAGTGTAAGTCTCATTTACTGGTTCCA GCAGAAGCCAGGCACTTCTCCCAAACTCTGGATTT ATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTC GCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTACTCTC TCACAATCAGCCGAATGGAGGCTGAAGATGCTGCC ACTTATTACTGCCAGCAAAGGAGTGGTTACCCACC CACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA C
145.	16A1 HC-CDR1 (카바트)	DHGIH
146.	16A1 HC-CDR2 (카바트)	NISPGNGDIKYNEKFKG
147.	16A1 HC-CDR3 (카바트)	YFVD
148.	16A1 LC-CDR1 (카바트)	KSSQSLLNSNNQKNCLA
149.	16A1 LC-CDR2 (카바트)	FACTRES
150.	16A1 LC-CDR3 (카바트)	QQHCNTPLT
151.	16A1 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTDHG

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
152.	16A1 HC-CDR2 (Vbase2)	ISPGNGDI
153.	16A1 HC-CDR3 (Vbase2)	TTYFVD
154.	16A1 LC-CDR1 (Vbase2)	QSLLNSNNQKNC
155.	16A1 LC-CDR2 (Vbase2)	FAC
156.	16A1 LC-CDR3 (Vbase2)	QQHCNTPLT
157.	16A1 VH 아미노산 서열	QVQLQQSDAELVKPGTSVKISCKASGYTFTDHGIHW VKQRPERGLEWIGNISPGNGDIKYNEKFKGKATLTAD KSSSTVYMQVNSLTSEDSAVYFCTTYFVDWGRGTLV TVSA
158.	16A1 VL 아미노산 서열	DIVMTQSPSSLAMSIGQRVTMSCKSSQSLLNSNNQKN CLAWYQQKPGQSPRLLIYFACTRESGVPDRFIGSGSG TDFTLTISSVQAEDLAYYFCQQHCNTPLTFGAGTKLE LK
159.	16A1 VH DNA 서열	CAGGTTCAGCTGCAACAGTCTGACGCTGAGTTGGT GAAACCTGGGACTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGG CTTCTGGCTACACCTTCACTGACCATGGTATTCACT GGGTGAAACAGAGGCCTGAACGGGGCCTGGAATG GATTGGAAATATTTCTCCCGGAAATGGTGATATTA AGTATAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACGCTG ACTGCAGACAAATCCTCCAGCACTGTCTACATGCA GGTCAACAGCCTGACATCTGAGGATTCTGCAGTGT ATTTCTGTACAACCTATTTTGTTGACTGGGGCCGGG GGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAG
160.	16A1 VL DNA 서열	GACATTGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTGGCT ATGTCAATTGGACAGAGGGTCACTATGAGCTGCAA GTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATAGTAACAATCAAA AGAACTGTTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGA CAGTCTCCTAGACTTCTGATTTACTTTGCATGTACT AGGGAATCGGGGGTCCCTGATCGCTTCATTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACCCTTACCATCAGCA GTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCATATTACTTCTGT CAGCAACATTGTAACACTCCGCTCACGTTCGGTGC TGGGACCAAGCTGGAGCTGAAAC
161.	17A7 HC-CDR1	TYWMN

[0881]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
	(카바트)	
162.	17A7 HC-CDR2 (카바트)	RIFPGDGDTDYDGKFKG
163.	17A7 HC-CDR3 (카바트)	TGAAYEFDPFPY
164.	17A7 LC-CDR1 (카바트)	SSTKSLLHSSGITYLY
165.	17A7 LC-CDR2 (카바트)	RMSNLAS
166.	17A7 LC-CDR3 (카바트)	AQMLERPFT
167.	17A7 HC-CDR1 (Vbase2)	GYAFSTYW
168.	17A7 HC-CDR2 (Vbase2)	IFPGDGDT
169.	17A7 HC-CDR3 (Vbase2)	ARTGAAYEFDPFPY
170.	17A7 LC-CDR1 (Vbase2)	KSLLHSSGITY
171.	17A7 LC-CDR2 (Vbase2)	RMS
172.	17A7 LC-CDR3 (Vbase2)	AQMLERPFT
173.	17A7 VH 아미노산 서열	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKGSGYAFSTYWMN WVKQRPGKGLEWIGRIFPGDGDTDYDGKFKGKATLT ADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARTGAAYEFDP FPYWGQGTLVTVSA
174.	17A7 VL 아미노산 서열	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCSSTKSLLHSSGITYLY WYLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTDF TLRISRVEAEDVGVYYCAQMLERPFTFGSGTKLEIK
175.	17A7 VH DNA 서열	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGT GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCCTGCAAAG GTTCTGGCTACGCATTCAGTACCTACTGGATGAACT GGGTGAAGCAGAGGCCTGGAAAGGGTCTTGAGTG

[0882]

[0883]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		GATTGGACGGATTTTTCCTGGAGATGGAGATACAG ATTACGATGGGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTG ACTGCAGACAAATCCTCCAACACAGCCTACATGCA ACTCAGCAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCGGTCT ACTTCTGTGCAAGAACTGGGGCCGCCTATGAATTC GACCCTTTTCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCAG
176.	17A7 VL DNA 서열	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCC AGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCTTGCAG TTCTACTAAGAGTCTCCTACATAGTAGCGGCATCA CTTATCTGTATTGGTATCTGCAGAGGCCAGGCCAG TCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTT GCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCAGGAACTGATTTCACACTGAGAATCAGCAGAG TGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCT CAAATGCTAGAACGCCCATTCACGTTCGGCTCGGG GACAAAGTTGGAAATAAAAC
177.	17B10 HC-CDR1 (카바트)	SYWLN
178.	17B10 HC-CDR2 (카바트)	RIYPGDGDTDYNGKFKG
179.	17B10 HC-CDR3 (카바트)	GDGYWAMDY
180.	17B10 LC-CDR1 (카바트)	RFSKSLLHSNGITYLY
181.	17B10 LC-CDR2 (카바트)	QMSNLAS
182.	17B10 LC-CDR3 (카바트)	AQNLELPWT
183.	17B10 HC-CDR1 (Vbase2)	GYAFSSYW
184.	17B10 HC-CDR2 (Vbase2)	IYPGDGDT
185.	17B10 HC-CDR3 (Vbase2)	VRGDGYWAMDY
186.	17B10 LC-CDR1	KSLLHSNGITY

[0884]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
	(Vbase2)	
187.	17B10 LC-CDR2 (Vbase2)	QMS
188.	17B10 LC-CDR3 (Vbase2)	AQNLELPWT
189.	17B10 VH 아미노산 서열	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSYWLNW VKQRPGKGLEWFGRIYPGDGDTDYNGKFKGKATLT ADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYFCVRGDGYWAMD YWGQGTSVTVSS
190.	17B10 VL 아미노산 서열	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRFSKSLLHSNGITYL YWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTD FTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPWTFGGGTKLEIK
191.	17B10 VH DNA 서열	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGT GAAGCCTGGGGCCTCGGTGAAGATTTCCTGCAAAG CTTCTGGCTACGCATTCAGTAGCTACTGGCTGAACT GGGTGAAGCAGAGGCCTGGAAAGGGTCTTGAGTG GTTTGGACGGATTTATCCTGGAGATGGAGATACTG ACTACAATGGGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTG ACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCA ACTCAGAAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ACTTCTGTGTAAGAGGTGATGGTTACTGGGCTATG GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTC CTCAG
192.	17B10 VL DNA 서열	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCC AGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAG GTTTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCA CTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGT CTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTG CCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGG TCAGGAACTGATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTC AAAATCTAGAACTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGC ACCAAGCTGGAAATCAAAC
193.	19B5 HC-CDR1 (카바트)	NYYMS
194.	19B5 HC-CDR2 (카바트)	TISNNGDSTYYLDTVKG
195.	19B5 HC-CDR3 (카바트)	VGTGFTY
196.	19B5 LC-CDR1	RASQSINNYLH

[0885]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
	(카바트)	
197.	19B5 LC-CDR2 (카바트)	FASQSIS
198.	19B5 LC-CDR3 (카바트)	QQSNSWPLT
199.	19B5 HC-CDR1 (Vbase2)	GFTFSNYY
200.	19B5 HC-CDR2 (Vbase2)	ISNNGDST
201.	19B5 HC-CDR3 (Vbase2)	TRVGTGFTY
202.	19B5 LC-CDR1 (Vbase2)	QSINNY
203.	19B5 LC-CDR2 (Vbase2)	FAS
204.	19B5 LC-CDR3 (Vbase2)	QQSNSWPLT
205.	19B5 VH 아미노산 서열	DVNLVESGGGLVKLGGSLKLSCAASGFTFSNYYMSW VRQSPEKRLEWVATISNNGDSTYYLDTVKGRFTISRD SAENTLYLQMSSLISEDTAVYYCTRVGTGFTYWGQG TLVTVSA
206.	19B5 VL 아미노산 서열	DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSINNYLHWYQ QRSHESPRLLIKFASQSISDIPSRFSGSGSGTDFTLSINSI ETEDFGMYFCQQSNSWPLTFGAGTKLELK
207.	19B5 VH DNA 서열	GACGTGAACCTCGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGT GAAGCTTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTACTACATGTCTT GGGTTCGCCAGAGTCCGGAGAAGAGGCTGGAGTG GGTCGCAACCATTAGTAATAATGGTGATAGCACCT ACTATCTAGACACTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAGTGCCGAGAACACCCTGTACCTGCA AATGAGCAGTCTGATTTCTGAGGACACAGCCGTGT ATTACTGTACAAGAGTTGGGACGGGGTTTACTTAC TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAG
208.	19B5 VL DNA 서열	GATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGACTCCAGGAGATAGCGTCAGTCTTTCCTGCAG GGCCAGCCAAAGTATTAACAACTACCTACACTGGT ATCAACAAAGATCACATGAGTCTCCAAGGCTTCTC ATCAAGTTTGCTTCCCAGTCCATCTCTGACATCCCC

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		TCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTT CACTCTCAGTATCAACAGTATAGAGACTGAAGATT TTGGAATGTATTTCTGTCAACAGAGTAACAGCTGG CCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCT GAAAC
209.	17E6 HC-CDR1 (카바트)	SYVIH
210.	17E6 HC-CDR2 (카바트)	YINPYSDYTQYNEKFKG
211.	17E6 HC-CDR3 (카바트)	RADGNPYAMDY
212.	17E6 LC-CDR1 (카바트)	KASQDVSTAVV
213.	17E6 LC-CDR2 (카바트)	SASYRYT
214.	17E6 LC-CDR3 (카바트)	QQHYSTPFT
215.	17E6 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTSYV
216.	17E6 HC-CDR2 (Vbase2)	INPYSDYT
217.	17E6 HC-CDR3 (Vbase2)	ARRADGNPYAMDY
218.	17E6 LC-CDR1 (Vbase2)	QDVSTA
219.	17E6 LC-CDR2 (Vbase2)	SAS
220.	17E6 LC-CDR3 (Vbase2)	QQHYSTPFT
221.	17E6 VH 아미노산 서열	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIHW VKQKPGQGLEWIGYINPYSDYTQYNEKFKGKATLTS DKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYSCARRADGNPYAMD YWGQGTSVTVSS

[0886]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
222.	17E6 VL 아미노산 서열	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSTTCKASQDVSTAVVW YQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFT FTITSVQAEDLAVYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK
223.	17E6 VH DNA 서열	GAGGTCCAGCTACAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGT AAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGG CTTCTGGATACACATTCACTAGCTATGTTATTCACT GGGTAAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTG GATTGGATATATTAATCCTTACAGTGATTATACTCA GTACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTG ACTTCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGA GCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTCCTGTGCAAGGAGGGCAGATGGTAACCCCTAT GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCAC CGTCTCCTCAG
224.	17E6 VL DNA 서열	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTC CACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCACCACCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGTCTGG TATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACT GATTTACTCGGCATCCTACCGGTACACTGGAGTCC CTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGAT TTCACTTTCACCATCACCAGTGTGCAGGCTGAAGA CCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTAC TCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAA TAAAAC
예시적인 링커		
225.	링커	$(G)_n$, n>=1
226.	링커	$(GS)_n$, 8>=n>=1
227.	링커	$(GSGGS)_n$, 8>=n>=1
228.	링커	$(GGGGS)_n$, 8>=n>=1
229.	링커	$(GGGS)_n$, 8>=n>=1
230.	링커	$(GGGGS)_3$
231.	링커	$(GGGGS)_6$
232.	링커	$(GSTSGSGKPGSGEGS)_n$ 3>=n>=1
항-CD93 항체의 예시적인 컨센서스 서열		
233.	CDRH2 (5H9/17A7)	RIFPGDGDX$_1$X$_2$YX$_3$GKFKG X$_1$X$_2$ = AN 또는 TD, X$_3$ = N 또는 D
234.	CDRH3 (5H9/17A7)	TGAAYX$_1$FDPFPY X$_1$ = D 또는 E
235.	CDRL1 (5H9/17A7)	SSX$_1$KSLLHSX$_2$GX$_3$TYLY X$_1$ = S 또는 T, X$_2$ = N 또는 S, X$_3$ = V 또는 I
236.	CDRH1 (5H9/17A7/17B10)	X$_1$YWX$_2$N X$_1$=S 또는 T, X$_2$=L 또는 M

[0887]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
237.	CDRH2 (5H9/17A7/17B10)	$RIX_1PGDGDX_2X_3YX_4GKFKG$ X_1=Y 또는 F, X_2X_3=TD 또는 AN, X_4=N 또는 D
238.	CDRL1 (5H9/17A7/17B10)	$X_1X_2X_3KSLLHSX_4GX_5TYLY$ $X_1X_2X_3$=SSS, SST, 또는 RFS, X_4=N 또는 S, X_5=V 또는 I
239.	CDRL2 (5H9/17A7/17B10)	$X_1MSNLAS$ X_1=R 또는 Q
240.	CDRL3 (5H9/17A7/17B10)	$AQX_1LEX_2PX_3T$ X_1=M 또는 N, X_2=R 또는 L, X_3=F 또는 W
241.	CDRH1 (20C7/17E6)	X_1YVX_2H X_1 = A 또는 S, X_2 = M 또는 I
242.	CDRH2 (20C7/17E6)	$YIX_1PYX_2DX_3TX_4YNEKFKG$ X_1 = F 또는 N, X_2 = N 또는 S, X_3 = G 또는 Y, X_4 = E 또는 Q
243.	CDRH3 (20C7/17E6)	$RX_1DGNPYX_2MDY$ X_1 = T 또는 A, X_2 = T 또는 A
244.	CDRL1 (20C7/17E6)	$KASQDVSTAVX_1$ X_1 = A 또는 V
245.	CDRL1 (10B1/20C7/17E6)	$KASQX_1VX_2TX_3VX_4$ X_1=N 또는 D, X_2=G 또는 S, X_3 = N 또는 A, X_4=A 또는 V
246.	CDRL2 (10B1/20C7/17E6)	$SASYRX_1X_2$ X_1X_2=FI 또는 YT
247.	CDRL3 (10B1/20C7/17E6)	$QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$ $X_1X_2X_3X_4$=YNRN 또는 HYST, X_5=I 또는 F
248.	CDRL1 (16E4/16G9)	$X_1ASQSVX_2X_3X_4X_5X_6SYMX_7$ X_1 = K 또는 R, $X_2X_3X_4X_5X_6$=DYAGD 또는 STSSY, X_7=N 또는 H
249.	CDRL2 (16E4/16G9)	$X_1ASNLES$ X_1=A 또는 Y
250.	CDRL3 (16E4/16G9)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PX_6T$ $X_1X_2X_3X_4X_5$=QTNED 또는 HSWEI, X_6=R 또는 F
예시적인 항-PD-L1 항체 모이어티 서열		
251.	HC-CDR1	DTYMY
252.	HC-CDR2	RIDPANDNTKYAQKFQG
253.	HC-CDR3	AKNLLNYFDY
254.	LC-CDR1	RASQEISGYLS
255.	LC-CDR2	ATSTLQS

[0888]

[0889]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
256.	LC-CDR3	LQYAIYPLT
예시적인 항-PD-1 항체 모이어티 서열		
257.	Ab1 HC-CDR1 (Vbase2)	GFTFSSYT
258.	Ab1 HC-CDR2 (Vbase2)	ISHGGGDT
259.	Ab1 HC-CDR3 (Vbase2)	ARHSGYERGYYYVMDY
260.	Ab1 LC-CDR1 (Vbase2)	ESVDYYGFSF
261.	Ab1 LC-CDR2 (Vbase2)	AAS
262.	Ab1 LC-CDR3 (Vbase2)	QQSKEVPW
263.	Ab2 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTSYT
264.	Ab2 HC-CDR2 (Vbase2)	INPTTGYT
265.	Ab2 HC-CDR3 (Vbase2)	ARDDAYYSGY
266.	Ab2 LC-CDR1 (Vbase2)	ENIYSNL
267.	Ab2 LC-CDR2 (Vbase2)	AAK
268.	Ab2 LC-CDR3 (Vbase2)	QHFWGTPWT
269.	Ab3 HC-CDR1 (Vbase2)	GFAFSSYD
270.	Ab3 HC-CDR2 (Vbase2)	ITIGGGTT
271.	Ab3 HC-CDR3 (Vbase2)	ARHRYDYFAMDN

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
272.	Ab3 LC-CDR1 (Vbase2)	ENVDNYGINF
273.	Ab3 LC-CDR2 (Vbase2)	VSS
274.	Ab3 LC-CDR3 (Vbase2)	QQSKDVPW
275.	뮤린 Ab1 VH	SQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMH WVKQRPGQGLEWIGYINPTTGYTNYNQKFKDKANPT TGYTNYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARDDAYYSGYWGQGTTLTVSS
276.	뮤린 Ab1 VL	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYR QKQGKSPQLLVYAAKNLADGVPSRFSGSGSGTQYSL KINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPWTFGGGTKLEIKR
277.	뮤린 Ab2 VH	VQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSSYDMSWV RQTPEKRLVWVAYITIGGGTTYYSDTVKRLVWVAYI TIGGGTTYYSDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKS EDTAMYYCARHRYDYFAMDNWGHGTSVTVSS
278.	뮤린 Ab2 VL	DIVLTQSPASLAVSLEHRATISCQASENVDNYGINFM NWFQHKPAQPPQLLIYVSSNLGSGVPAKFSGSGSGTD FSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKDVPWTFSGGTKLEIK R
279.	뮤린 Ab3 VH	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWI RQTPEKRLEWVAYISHGGGDTYYPDTVKGRFTISRD NAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARHSGYERGYYY VMDYWGQGTSVTVSS
280.	뮤린 Ab3 VL	DIVLTQFPTSLAVSLGQRATISCRASESVDYYGFSFIN WFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPARFGGSGSGTD FSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK
추가의 예시적인 항-PD-L1 항체 모이어티 서열		
281.	인간화 VH 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYMY WVRQAPGQGLEWMGRIDPANDNTKYAQKFQGRVTI TADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAKNLLNYF DYWGQGTLVTVSS
282.	인간화 VH 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYMY WVRQAPGQGLEWIGRIDPANDNTKYAPKFQGRVTIT ADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAKNLLNYFD YWGQGTLVTVSS
283.	인간화 VH3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYMY WVRQAPGQGLEWMGRIDPANDNTKYAQKFQGRVTI TADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAKNLLNYF DYWGQGTLVTVSS
284.	인간화 VL 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEISGYLSWYQ QKPGKAPKRLIYATSTLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQYAIYPLTFGQGTKLEIKR

[0890]

[0891]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
285.	인간화 VL 2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEISGYLSWLQQ KPGKAPKRLIYATSTLQSGVPSRFSGSRSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQYAIYPLTFGQGTKLEIKR
286.	인간화 VL 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEISGYLSWYQ QKPGKAPKRLIYATSTLDSGVPSRFSGSRSGSDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYAIYPLTFGQGTKLEIKR
추가의 예시적인 항-CD93 항체 서열		
287.	7F3 중쇄	QVQLQQSGADLVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVYGLEWIGGIDPETGDTAYNQNFKGKATLT ADKSSSAAYMELRSLTSEDSAVYYCTNYGNLYYYA MDYWGQGTSVTVSS
288.	7F3 경쇄	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSSSYLHWY QQKSGASPKLWIYSTSNLAFGVPARFSGSGSGTSYSL TISSVEAEDAATYYCQQYSGYPLTFGSGTKLEIK
289.	7F3 HC-CDR1 (카바트)	DYEMH
290.	7F3 HC-CDR2 (카바트)	GIDPETGDTAYNQNFKG
291.	7F3 HC-CDR3 (카바트)	YGNLYYYAMDY
292.	7F3 LC-CDR1 (카바트)	RASSSVSSSYLH
293.	7F3 LC-CDR2 (카바트)	STSNLAF
294.	7F3 LC-CDR3 (카바트)	QQYSGYPLT
295.	7F3 HC-CDR1 (Vbase2)	GYTFTDYE
296.	7F3 HC-CDR2 (Vbase2)	IDPETGDT
297.	7F3 HC-CDR3 (Vbase2)	TNYGNLYYYAMDY
298.	7F3 LC-CDR1 (Vbase2)	SSVSSSY
299.	7F3 LC-CDR2 (Vbase2)	STS

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
300.	7F3 LC-CDR3 (Vbase2)	QQYSGYPLT
301.	16E4 VL1 LC-CDR1 (카바트)	KASQSVDYAGDSYLN
302.	16E4 VL2/16E4 VL4 LC-CDR1 (카바트)	RASQSVDYAGDSYMN
303.	16E4 VL3 LC-CDR1 (카바트)	RASQSVDYAGDSYLA
304.	16E4 VH5 HC-CDR1 (카바트)	SYWIH
305.	16E4 VH5 HC-CDR2 (카바트)	EIEPSASYTYYNQKFKG
306.	16E4 VL5 LC-CDR1 (카바트)	RASQSVDYAGDSYLN
307.	16E4 VH-1	QVQLVESGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQRLEWMGEIDPSASYTYYNQKFKGRVTIT VDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVYYGNKYF DVWGPGTTVTVSS
308.	16E4 VH-2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGEIDPSASYTYYNQKFKGRVTM TRDKSISTAYMELNSLTSDDSAVYYCARSVYYGNKY FDVWGAGTTVTVSS
309.	16E4 VH-3	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWVGEIDPSASYTYYNQKFKGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTDVYYCARSVYYGNKYF DVWGQGTTVTVSS
310.	16E4 VH-4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGEIDPSASYTYYNQKFKGRVTM TRDKSSSTVYMELSSLTSEDSAVYYCARSVYYGNKY FDVWGAGTTVTVSS
311.	16E4 VH-5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTSYWIH WVRQAPGQGLEWIGEIEPSASYTYYNQKFKGRVTMT RDKSSSTVYMELSSLTSEDSAVYYCARSVYYGNKYF DVWGAGTTVTVSS
312.	16E4 VH-6	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWIGEIDPSASYTYYNQKFKGRVTMT RDKSTSTVYMQLSSLTSEDTAVYYCARSVYYGNKYF DVWGAGTTVTVSS

[0892]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
313.	16E4 VL-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYAGDSYL NWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQTNEDPRTFGGGTKVEIK
314.	16E4 VL-2	DIVLTQSPSSLSASVGQRVTITCRASQSVDYAGDSYM NWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTD FTLTVSSLEDEDFATYYCQQTNEDPRTFGGGTKVEIK
315.	16E4 VL-3	EIVLTQSPATLSLSPGQRATLSCRASQSVDYAGDSYL AWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTD FTLTIRPLEEEDAAVYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
316.	16E4 VL-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYAGDSYM NWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLEDEDFATYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
317.	16E4 VL-5	DIVLTQSPSSLSASVGQRVTITCRASQSVDYAGDSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGIPSRFSGSGSGTD FTLTISSLEDEDFATYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
318.	16E4 VL-6	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQSVDYAGDSYM NWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
319.	7F3 VH-1	QVQLVQSGAEMVKPGASVKISCKASGYTFTDYEMH WVRQTPVYGLEWIGGIDPETGDTAYNQNFKGRVTM TRDTSISTAYMELSRLTSDDTAVYYCTNYGNLYYYA MDYWGQGTLVTVSS
320.	7F3 VH-2	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMH WVRQTPVYGLEWMGGIDPETGDTAYNQNFKGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTNYGNLYYYA MDYWGQGTTVTVSS
321.	7F3 VH-3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMH WVRQAPGQGLEWMGGIDPETGDTAYNQNFKGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLTSDDTAVYYCTNYGNLYYY AMDYWGQGTSVTVSS
322.	7F3 VL-1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLHWYQ QKSGASPRLLIYSTSNLAFGIPARFSGSGSGTDYTLTIS SLEAEDVAVYYCQQYSGYPLTFGGGTKVEIK
323.	7F3 VL-2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASSSVSSSYLHWY QQKSGASPRLWIYSTSNLAFGIPARFSGSGSGTEYTLT ISSLQSEDFAAYYCQQYSGYPLTFGGGTKVEIK
324.	7F3 VL-3	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSSSYLHWYQ QKPGKAPKLLIYSTSNLAFGVPSRFSGSGSGTSYTFTIS SLQPEDIATYYCQQYSGYPLTFGSGTKLEIK
		예시적인 항-VEGF 서열
325.	아플리베르셉트	SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITV TLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSV GEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVN RDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASS GLMTKKNSTFVRVH

[0893]

[0894]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
326.	아바스틴 HC-CDR1 (카바트)	GYTFTNYGMN
327.	아바스틴 HC-CDR2 (카바트)	WINTYTGEPTYAADFKR
328.	아바스틴 HC-CDR3 (카바트)	YPHYYGSSHWYFDV
329.	아바스틴 LC-CDR1 (카바트)	SASQDISNYLN
330.	아바스틴 LC-CDR2 (카바트)	FTSSLHS
331.	아바스틴 LC-CDR3 (카바트)	QQYSTVPWT
332.	라무시루맙 HC-CDR1 (카바트)	SYSMN
333.	라무시루맙 HC-CDR2 (카바트)	SISSSSSYIYYADSVKG
334.	라무시루맙 HC-CDR3 (카바트)	VTDAFDI
335.	라무시루맙 LC-CDR1 (카바트)	RASQGIDNWLG
336.	라무시루맙 LC-CDR2 (카바트)	DASNLDT
337.	라무시루맙 LC-CDR3 (카바트)	QQAKAFPPT
	추가의 서열	
338.	예시적인 링커	GSDKTHT
339.	hIgG1 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
340.	hIgG1 Fc	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

[0895]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
341.	인간 카파 CL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
342.	7F3-HC-아플리베르셉트 융합체 (신호 펩티드 부재)	QVQLQQSGADLVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVYGLEWIGGIDPETGDTAYNQNFKGKATLT ADKSSSAAYMELRSLTSEDSAVYYCTNYGNLYYYA MDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGSDKTHTSDTGRPFVEMYSEIP EIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGK RIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNY LTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTEL NVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKF LSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVH
343.	7F3 LC (신호 펩티드 부재)	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSSSYLHWY QQKSGASPKLWIYSTSNLAFGVPARFSGSGSGTSYSL TISSVEAEDAATYYCQQYSGYPLTFGSGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		예시적인 신호전달 펩티드
344.	신호전달 펩티드	MGWTLVFLFLLSVTAGVHS
345.	신호전달 펩티드	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRC
346.	신호전달 펩티드	MGWSCIILFLVATATGVHS
		추가의 인간화 항-CD93 항체 서열
347.	17B10 VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSYWLN WVRQAPGQGLEWFGRIYPGDGDTDYNGKFKGRVTL TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCVRGDGYWAM DYWGQGTTVTVSS
348.	17B10 VH2	QVQLVQSGAEVVKSGASVKVSCKASGYAFSSYWLN WVRQAPGQGLEWFGRIYPGDGDTDYNGKFKGRVTLI

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		RDTSTSTVYMELTSLTSEDTAVYYCVRGDGYWAMD YWGQGTLVTVSS
349.	17B10 VH3	QVQLVQSGPEVKKPGESLKISCKASGYAFSSYWLNW VRQMPGKGLEWMGRIYPGDGDTDYNGKFKGQVTIS ADKSSGTAYLQLSSLKASDTAVYFCVRGDGYWAMD YWGQGTLVTVSS
350.	17B10 VL1	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRFSQSLLHSNGITYLY WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPWTFGGGTKLEIK
351.	17B10 VL2	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRFSQSLLHSNGITYLY WYLQKPGQSPQLLIYTMSNLASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPWTFGGGTKLEIK
352.	17B10 VL3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRFSKSLLHSNGITYL YWYQQKPGQPPKLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCAQNLELPWTFGGGTKLEI K
353.	17B10 VL1 및 VL2 LC-CDR1 (카바트)	RFSQSLLHSNGITYLY
354.	17B10 및 VL2 LC-CDR2 (카바트)	TMSNLAS
355.	16A1 VL1 LC-CDR1 (카바트)	KSSQSLLNSNNQKNYLA
356.	16A1 VL1 LC-CDR2 (카바트)	FASTRES
357.	16A1 VL1 LC-CDR3 (카바트)	QQHYNTPLT
358.	16A1 VL2 LC-CDR1 (카바트)	KSSQSLLNSNNQKNSLA
359.	16A1 VL2 LC-CDR3 (카바트)	QQHSNTPLT
360.	16A1_VH1	EVQLVQSGAEVKKPGTTVKIACKVSGYTFTDHGIHW VQQAPGKGLEWMGNISPGNGDIKYNEKFKGRVTLTA DKSSDTAYMELNTLRSEDTAIYFCTTYFVDWGRGTL VTVSS
361.	16A1_VH2	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHGIH WVRQAPGRGLEWLGNISPGNGDIKYNEKFKGRVTM

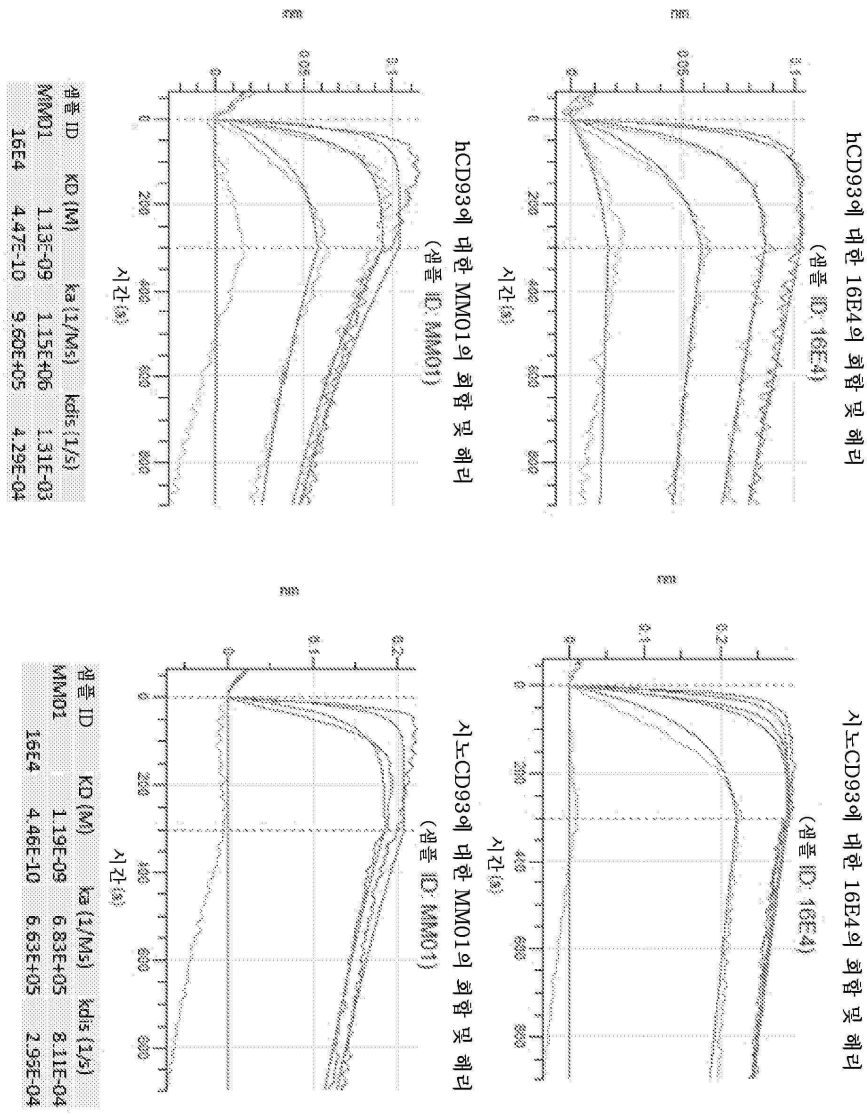
[0896]

SEQ ID NO.	설명	뉴클레오티드 또는 아미노산 서열
		TRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYFCTTYFVDWGRG TLVTVSS
362.	16A1_VH3	QVQLLESGAEAKKPGASVKLSCKASGYTFTDHGIHW VHQAPGQRLEWIGNISPGNGDIKYNEKFKGRVTITVD KSASTAYMEVSSLRSEDTAVYFCTTYFVDWGRGTLV TVSS
363.	16A1_VL1	DIVMTQSPSSLAVSLGERATLNCKSSQSLLNSNNQKN YLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSVQAEDVAYYFCQQHYNTPLTFGQGTKLE IK
364.	16A1_VL2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSNNQKN SLAWYQQKPGQSPKLLIYFASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAYYFCQQHSNTPLTFGGGTKVEI K
365.	16A1_VL3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSNNQKN CLAWYQQKPGQAPRLLIYFASTRESGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAYYFCQQHCNTPLTFGGGTKVEI K
추가의 인간화 항-CD93 항체 융합 단백질 서열		
366.	h7F3-HC-아플리베르셉트 융합체 (신호 펩티드 부재)	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEM HWVRQAPGQGLEWMGGIDPETGDTAYNQNFKGR VTMTTDTSTSTAYMELRSLTSDDTAVYYCTNYGN LYYYAMDYWGQGTSVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSDKTHTSDTGRPFV EMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLD TLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH LYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNC TARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSG SEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNS TFVRVH
367.	h7F3 LC (신호 펩티드 부재)	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSSSYLHWYQ QKPGKAPKLLIYSTSNLAFGVPSRFSGSGSGTSYTFTIS SLQPEDIATYYCQQYSGYPLTFGSGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0897]

도면

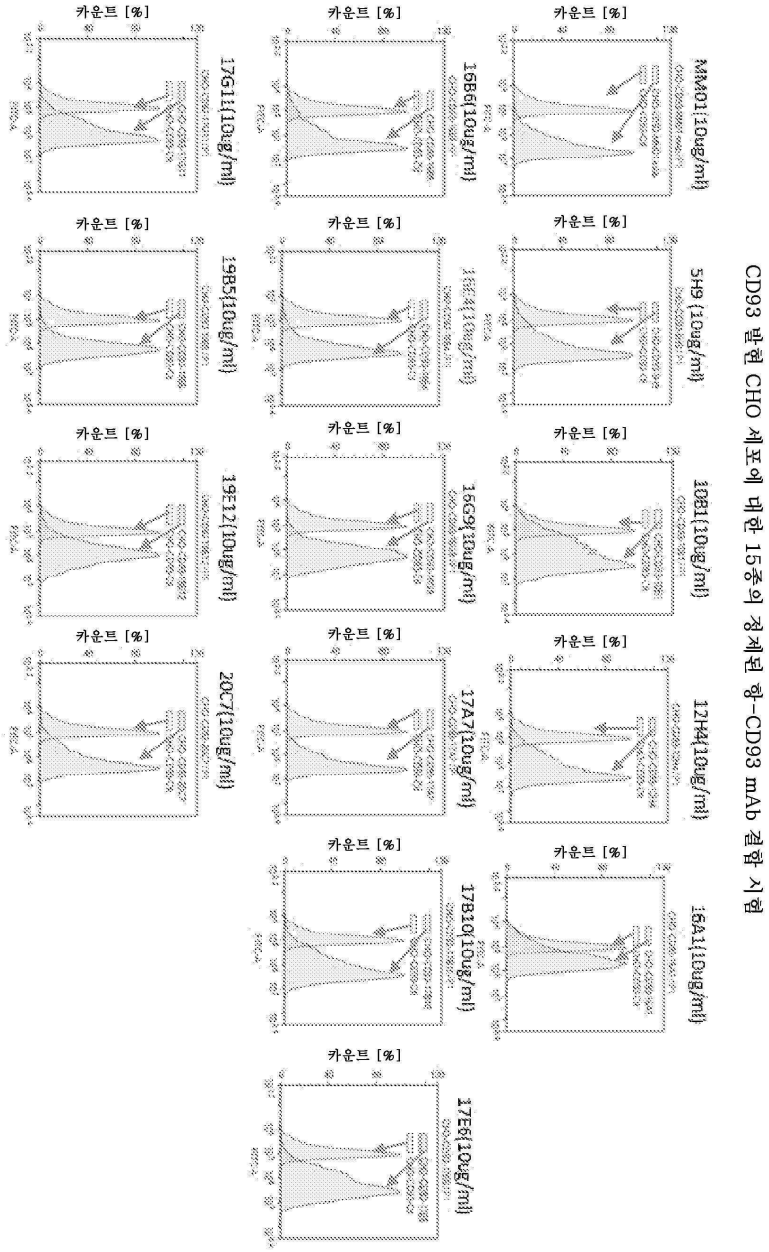
도면1



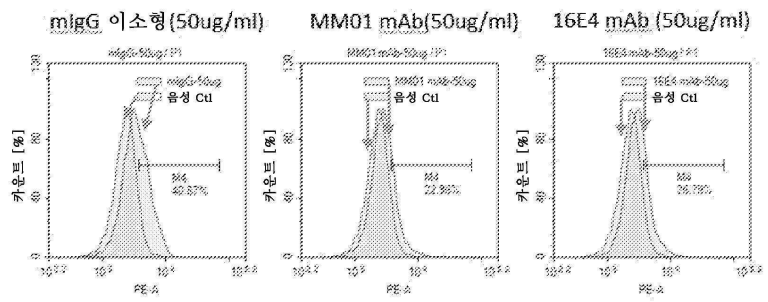
샘플 ID	KD (M)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)
MM01	1.13E-09	1.15E+06	1.31E-03
16E4	4.47E-10	9.60E+05	4.29E-04

샘플 ID	KD (M)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)
MM01	1.19E-09	6.83E+05	8.11E-04
16E4	4.46E-10	6.63E+05	2.95E-04

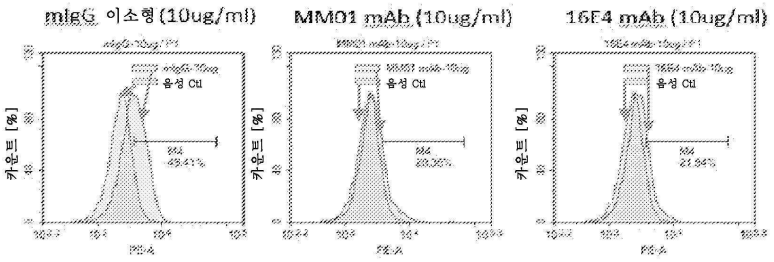
도면2


CD93 발현 CHO 세포에 대한 15종의 정제된 항-CD93 mAb 결합 시험
MM01(10ug/ml)
16B6(10ug/ml)
17G11(10ug/ml)
5H9 (10ug/ml)
19B5(10ug/ml)
16E4(10ug/ml)
10B1(10ug/ml)
16G9(10ug/ml)
19E12(10ug/ml)
12H4(10ug/ml)
17A7(10ug/ml)
20C7(10ug/ml)
16A1(10ug/ml)
17B10(10ug/ml)
17E6(10ug/ml)
카운트 [%]

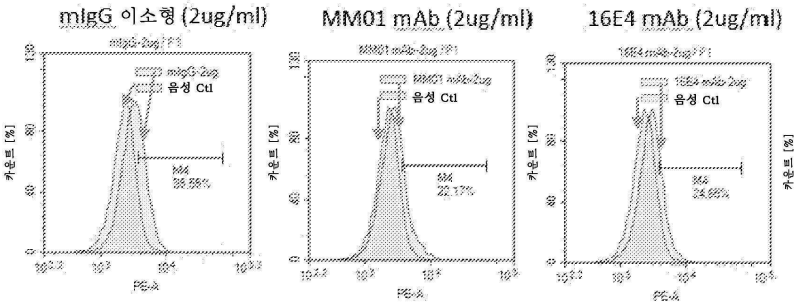
도면3a


mIgG 이소형(50ug/ml)
MM01 mAb(50ug/ml)
16E4 mAb (50ug/ml)
음성 Ctl
카운트 [%]
PE-A

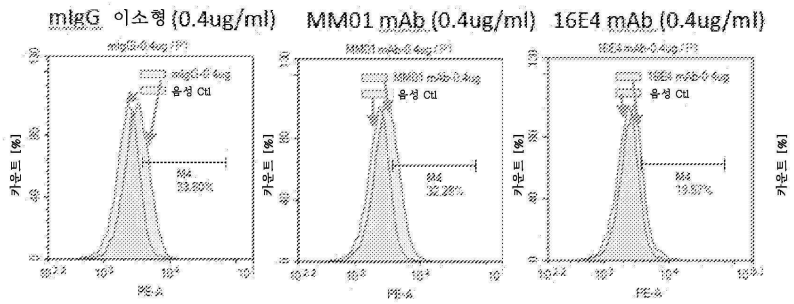
도면3b



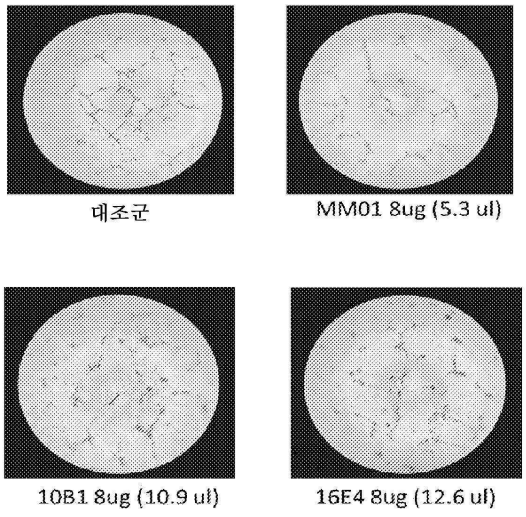
도면3c



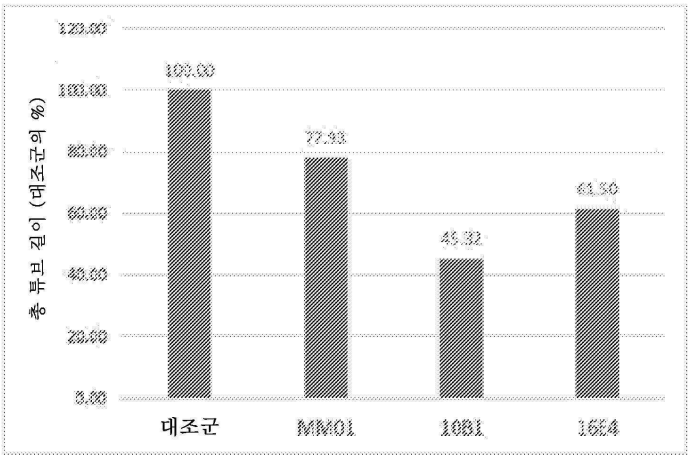
도면3d



도면4a

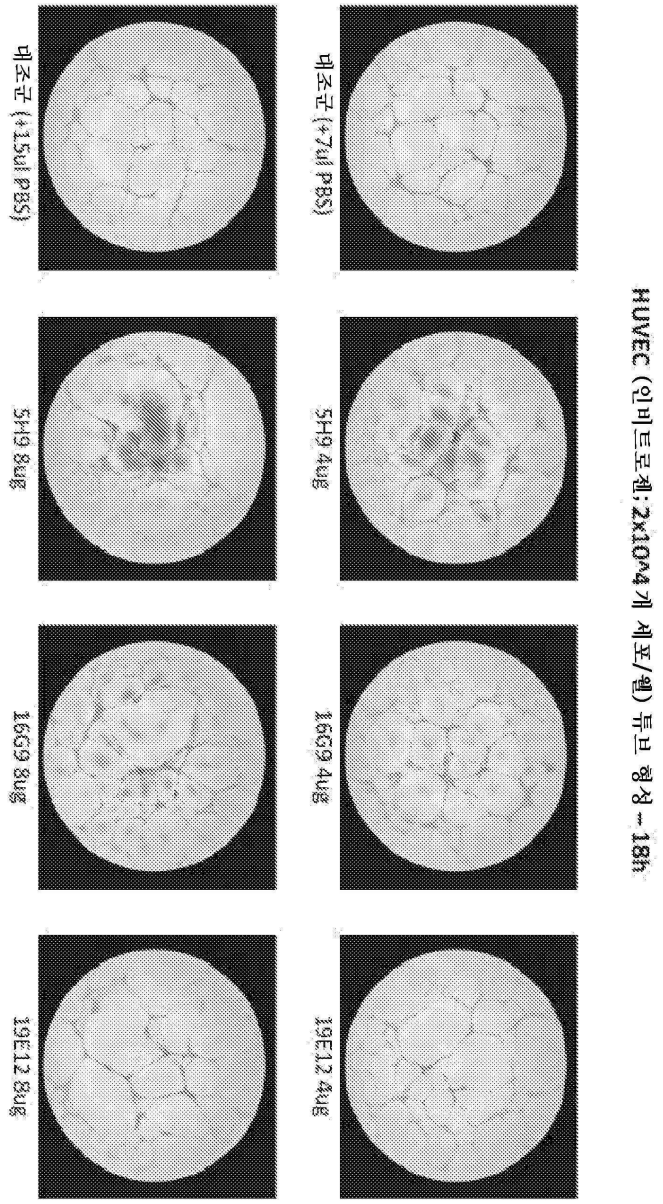


도면4b

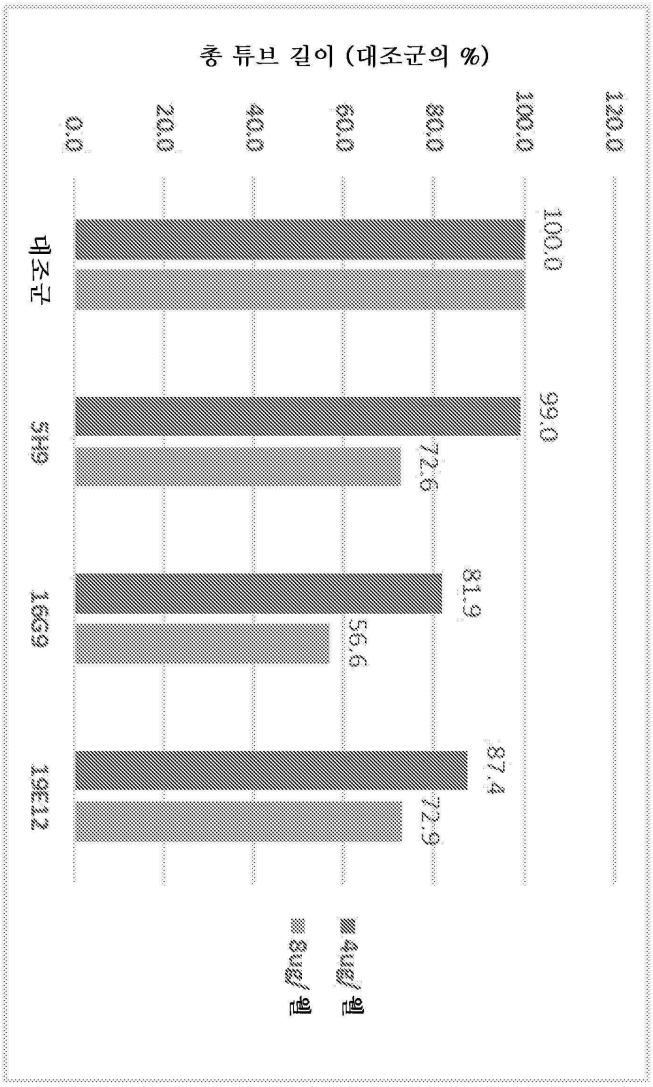

120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
종 튜브 길이 (대조군의 %)
100.00
77.93
43.32
61.30
대조군
MM01
1081
16E4

(n=2)

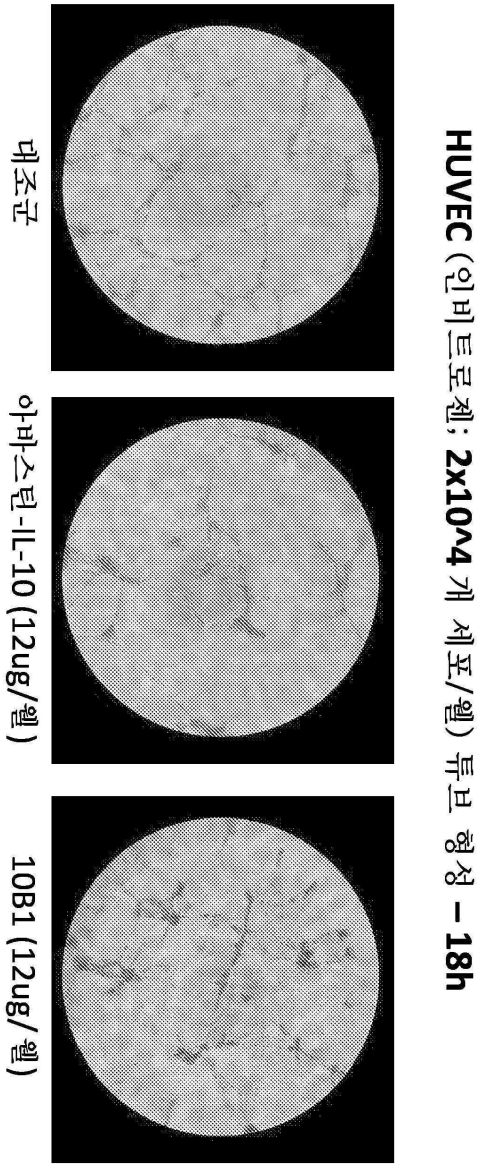
도면4c


HUVEC (인비트로젠; 2x10^4개 세포/웰) 튜브 형성 ~ 18h
대조군 (+47ul PBS)
5H9 4ug
16G9 4ug
19E12 4ug
대조군 (+15ul PBS)
5H9 8ug
16G9 8ug
19E12 8ug

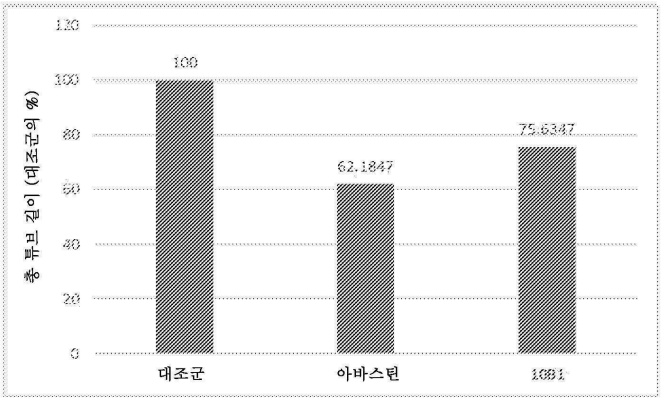
도면4d


총 튜브 길이 (대조군의 %)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
대조군
100.0
100.0
5H9
99.0
72.6
16G9
81.9
56.6
19E12
87.4
72.9
4ug/kg
8ug/kg

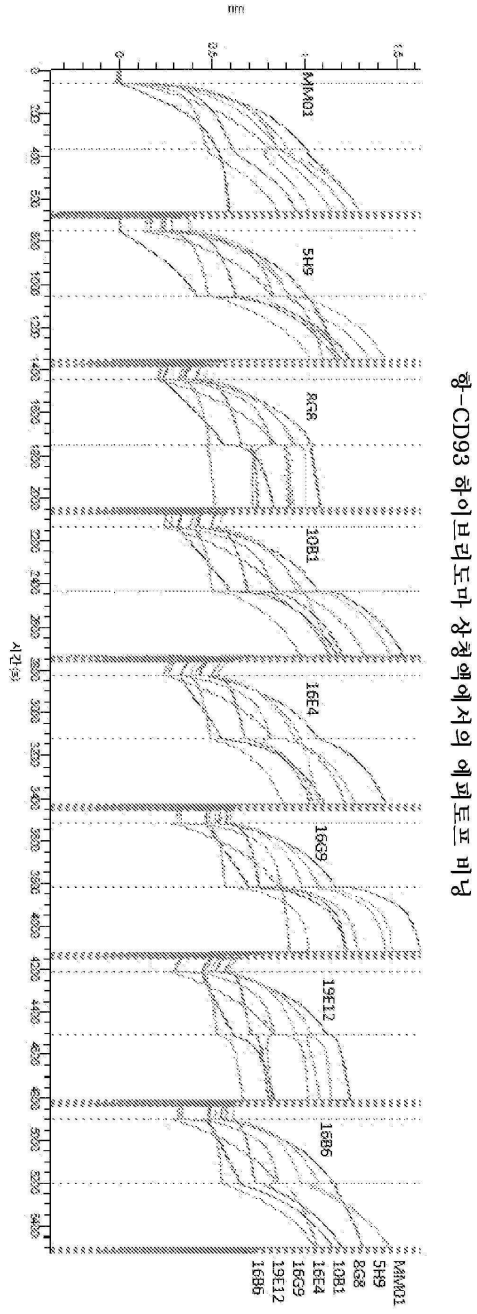
도면4e


HUVEC (인비트로젠; 2x10^4 개 세포/웰) 튜브 형성 – 18h
대조군
아바스틴-IL-10 (12ug/웰)
10B1 (12ug/웰)

도면4f

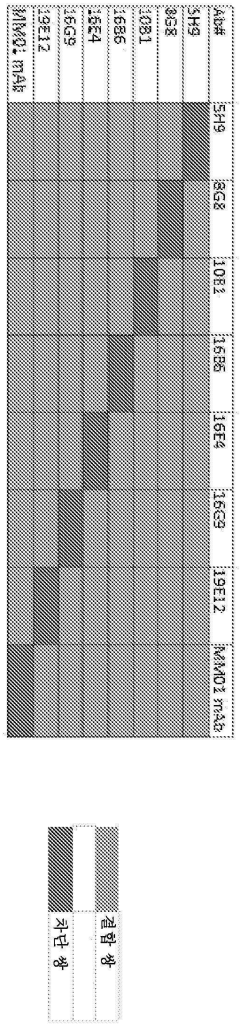

120
100
80
60
40
20
0
튜브 길이 (대조군 %)
100
62.1847
75.6347
대조군
아바스틴
10B1

도면5a



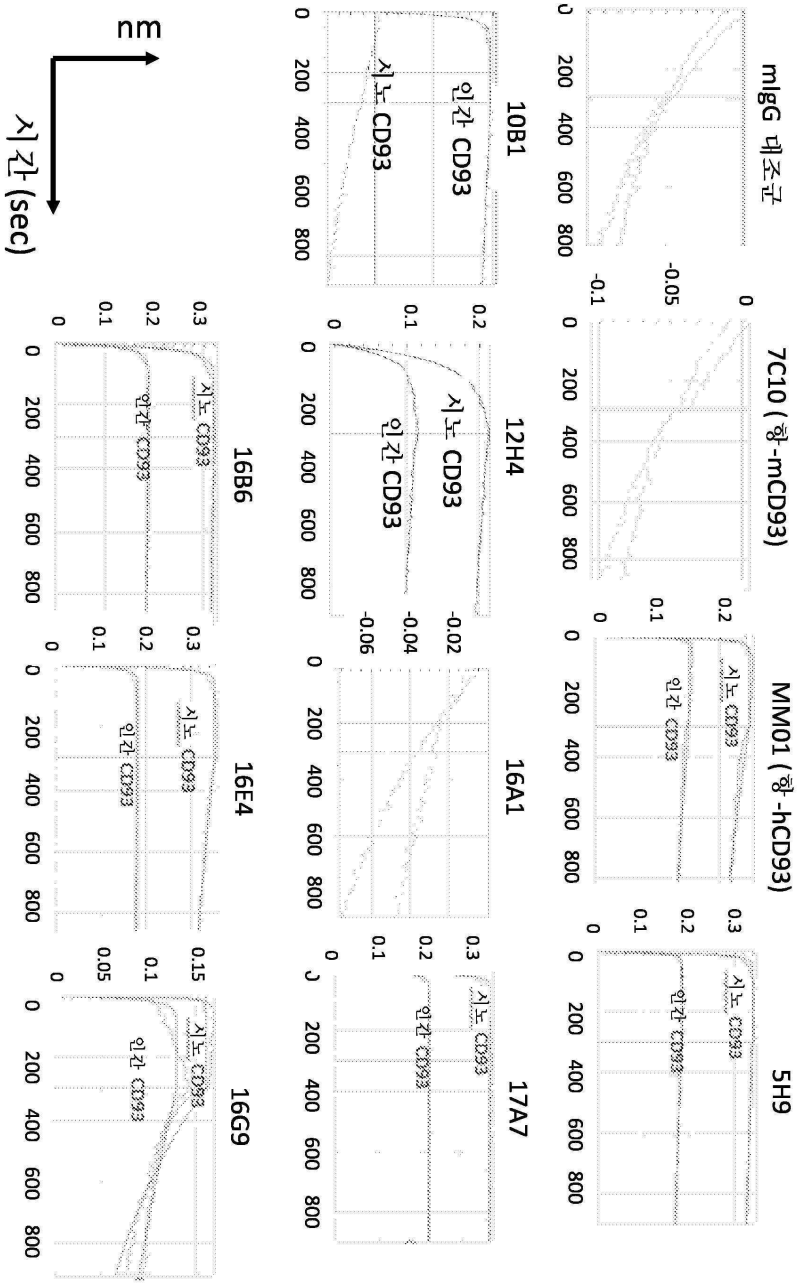
항-CD93 하이브리도마 상청액에서의 에피토프 비닝

도면5b

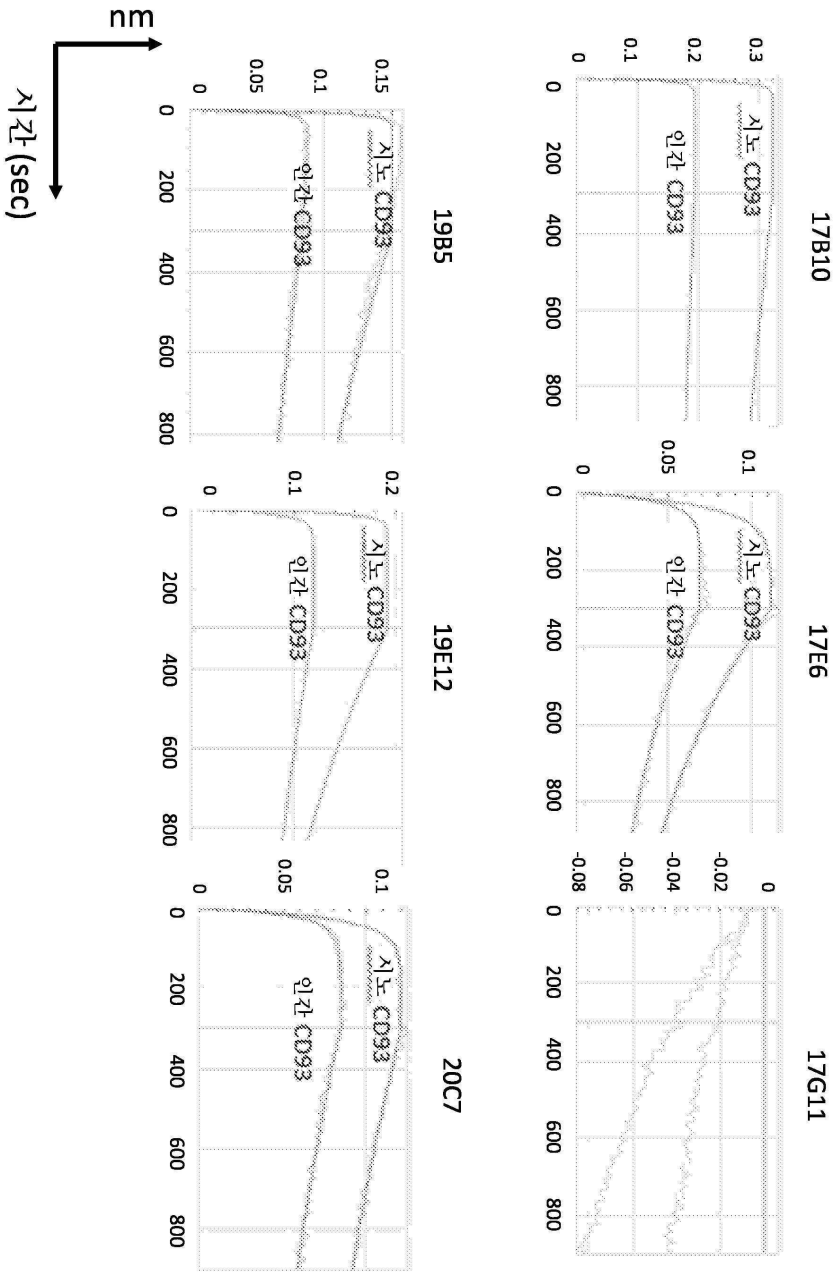

Ab#
5H9
8G8
10B1
16B6
16E4
16G9
19E12
MM01 mAb
5H9
8G8
10B1
16B6
16E4
16G9
19E12
MM01 mAb

결합 쌍
차단 쌍

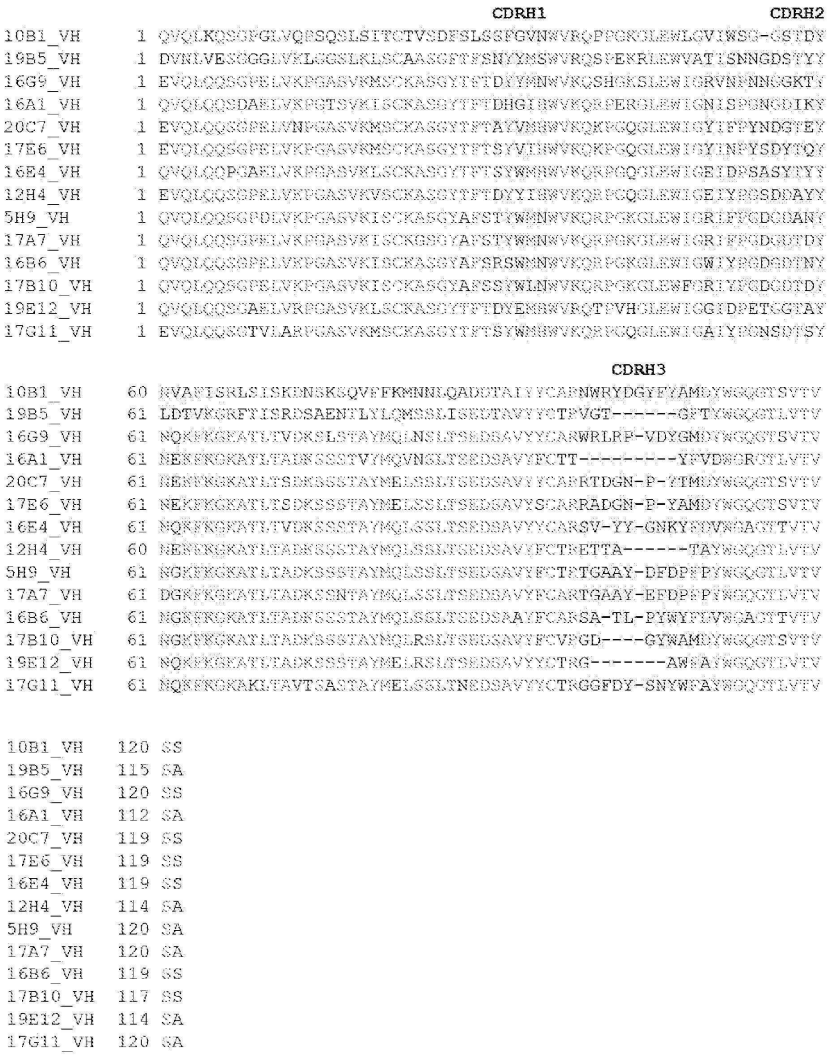
도면6a


mIgG 대조군
7C10 (항-mCD93)
MM01 (항-hCD93)
5H9
10B1
12H4
16A1
17A7
16B6
16E4
16G9
시노 CD93
인간 CD93
nm
시간 (sec)

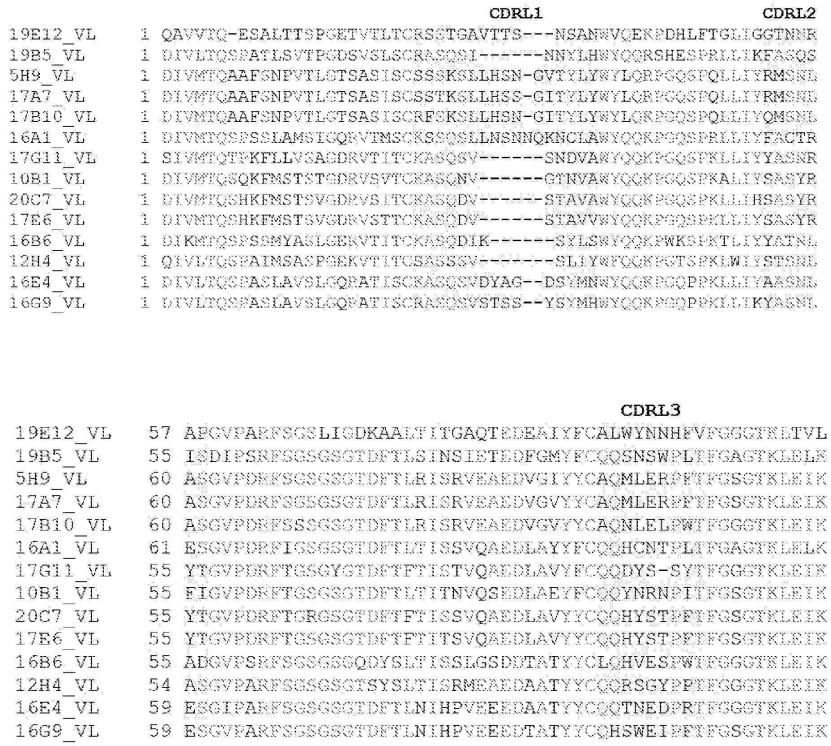
도면6b



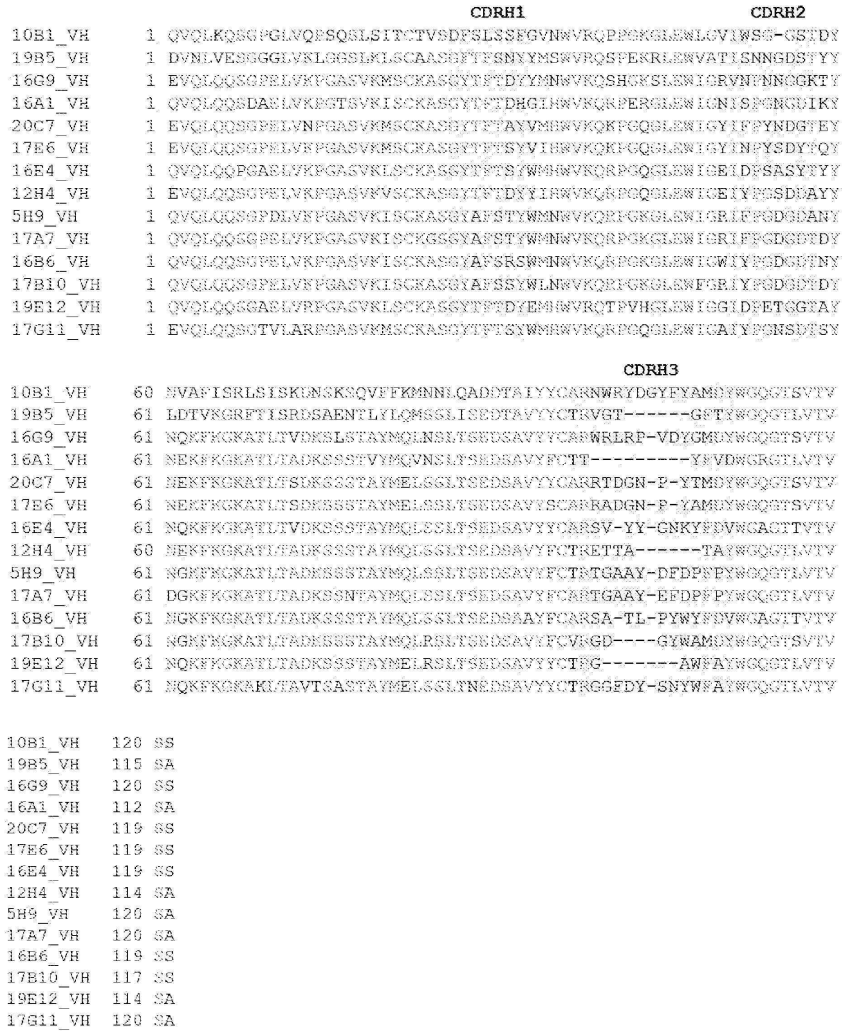
도면7a


CDRH1
CDRH2
CDRH3
10B1_VH
19B5_VH
16G9_VH
16A1_VH
20C7_VH
17E6_VH
16E4_VH
12H4_VH
5H9_VH
17A7_VH
16B6_VH
17B10_VH
19E12_VH
17G11_VH

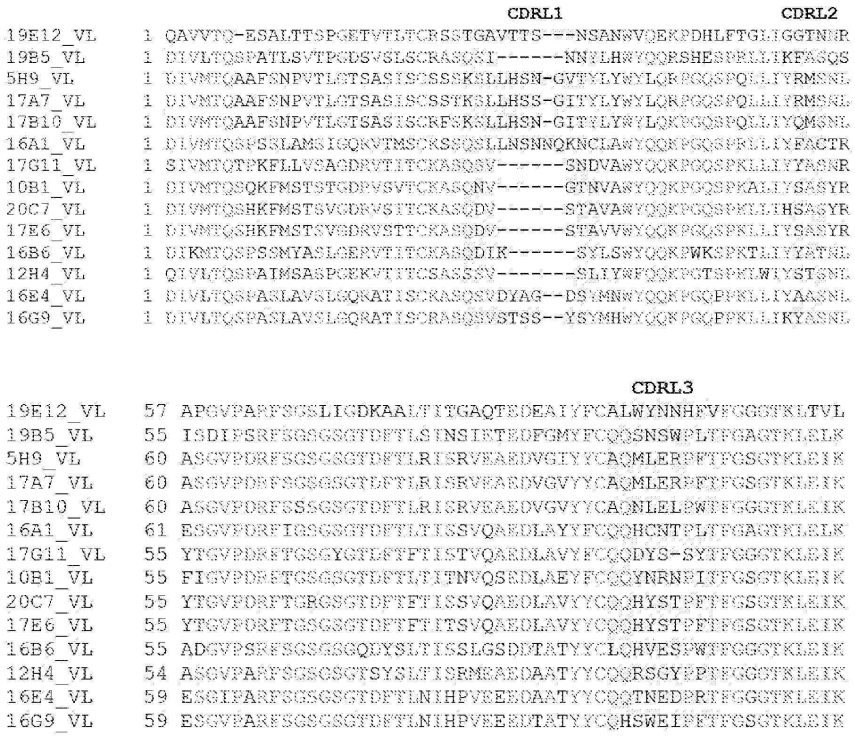
도면7b


CDRL1
CDRL2
19E12_VL 1 QAVVTQ-ESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTS---NSANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNR
19B5_VL 1 DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSI------NNYLHWYQQRSHESPRLLIKFASQS
5H9_VL 1 DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCSSSKSLLHSN-GVTYLYWYLQRPGQSPQLLIYRMSNL
17A7_VL 1 DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCSSTKSLLHSS-GITYLYWYLQRPGQSPQLLIYRMSNL
17B10_VL 1 DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRFSKSLLHSN-GITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQMSNL
16A1_VL 1 DIVMTQSPSSLAMSIGQKVTMSCKSSQSLLNSNNQKNCLAWYQQKPGQSPRLLIYFACTR
17G11_VL 1 SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSV------SNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYASNR
10B1_VL 1 DIVMTQSQKFMSTSTGDRVSVTCKASQNV------GTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYR
20C7_VL 1 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDV------STAVAWYQQKPGQSPKLLIHSASYR
17E6_VL 1 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSTTCKASQDV------STAVVWYQQKPGQSPKLLIYSASYR
16B6_VL 1 DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIK------SYLSWYQQKPWKSPKTLIYYATNL
12H4_VL 1 QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSV-------SLIYWFQQKPGTSPKLWIYSTSNL
16E4_VL 1 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVDYAG--DSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNL
16G9_VL 1 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSS--YSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNL
CDRL3
19E12_VL 57 APGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYNNHFVFGGGTKLTVL
19B5_VL 55 ISDIPSRFSGSGSGTDFTLSINSIETEDFGMYFCQQSNSWPLTFGAGTKLELK
5H9_VL 60 ASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCAQMLERPFTFGSGTKLEIK
17A7_VL 60 ASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQMLERPFTFGSGTKLEIK
17B10_VL 60 ASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPWTFGGGTKLEIK
16A1_VL 61 ESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAYYFCQQHCNTPLTFGAGTKLELK
17G11_VL 55 YTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYS-SYTFGGGTKLEIK
10B1_VL 55 FIGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYNRNPITFGSGTKLEIK
20C7_VL 55 YTGVPDRFTGRGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK
17E6_VL 55 YTGVPDRFTGSGSGTDFTFTITSVQAEDLAVYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK
16B6_VL 55 ADGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLGSDDTATYYCLQHVESPWTFGGGTKLEIK
12H4_VL 54 ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSGYPPTFGGGTKLEIK
16E4_VL 59 ESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
16G9_VL 59 ESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK

도면8a


CDRH1
CDRH2
CDRH3
10B1_VH
19B5_VH
16G9_VH
16A1_VH
20C7_VH
17E6_VH
16E4_VH
12H4_VH
5H9_VH
17A7_VH
16B6_VH
17B10_VH
19E12_VH
17G11_VH

도면8b

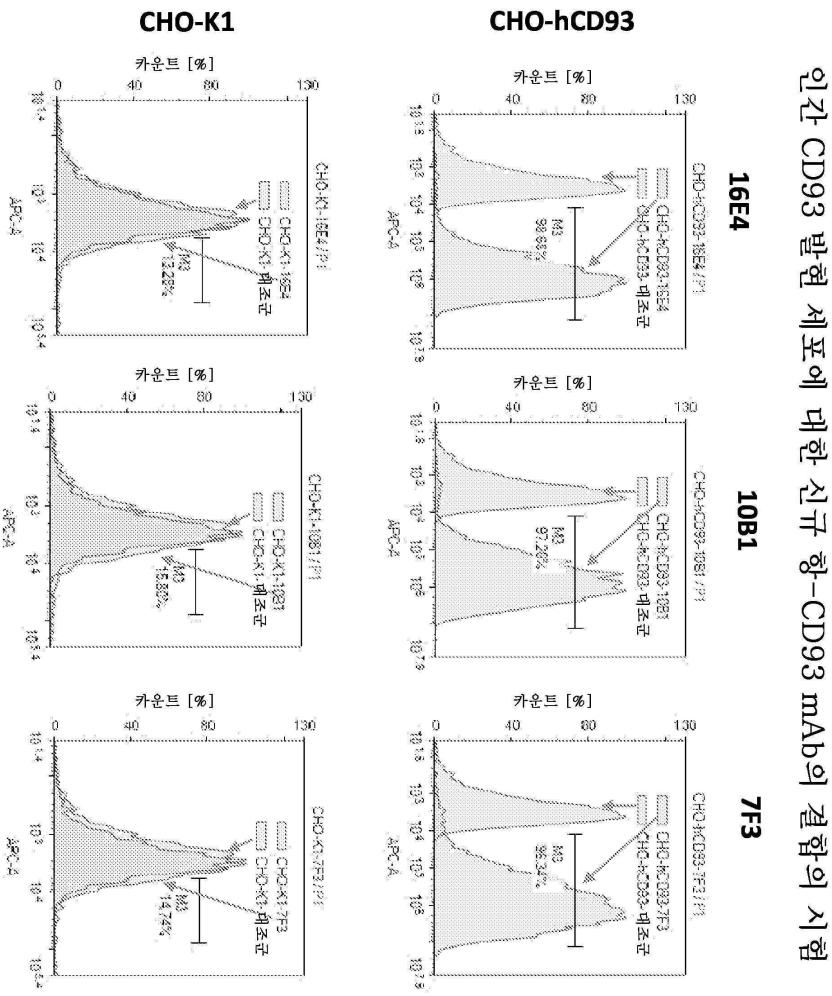

CDRL1
CDRL2
19E12_VL 1 QAVVTQ-ESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTS---NSANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNR
19B5_VL 1 DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSI------NNYLHWYQQRSHESPRLLIKFASQS
5H9_VL 1 DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCSSSKSLLHSN-GVTYLYWYLQRPGQSPQLLIYRMSNL
17A7_VL 1 DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCSSTKSLLHSS-GITYLYWYLQRPGQSPQLLIYRMSAL
17B10_VL 1 DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRFSKSLLHSN-GITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNL
16A1_VL 1 DIVMTQSPSSLAMSIGQKVTMSCKSSQSLLNSNNQKNCLAWYQQKPGQSPKLLIYFACTR
17G11_VL 1 SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSV------SNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYASNR
10B1_VL 1 DIVMTQSQKFMSTSTGDRVSVTCKASQNV------GTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYR
20C7_VL 1 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDV------STAVAWYQQKPGQSPKLLIHSASYR
17E6_VL 1 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSTTCKASQDV------STAVVWYQQKPGQSPKLLIYSASYR
16B6_VL 1 DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIK------SYLSWYQQKPWKSPKTLIYYATNL
12H4_VL 1 QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSV-------SLIYWFQQKPGTSPKLWIYSTSNL
16E4_VL 1 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVDYAG--DSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNL
16G9_VL 1 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSS--YSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNL
CDRL3
19E12_VL 57 APGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYNNHFVFGGGTKLTVL
19B5_VL 55 ISDIPSRFSGSGSGTDFTLSINSIETEDFGMYFCQQSNSWPLTFGAGTKLELK
5H9_VL 60 ASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCAQMLERPFTFGSGTKLEIK
17A7_VL 60 ASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQMLERPFTFGSGTKLEIK
17B10_VL 60 ASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPWTFGGGTKLEIK
16A1_VL 61 ESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAYYFCQQHCNTPLTFGAGTKLELK
17G11_VL 55 YTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYS-SYTFGGGTKLEIK
10B1_VL 55 FIGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYNRNPITFGSGTKLEIK
20C7_VL 55 YTGVPDRFTGRGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK
17E6_VL 55 YTGVPDRFTGSGSGTDFTFTITSVQAEDLAVYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK
16B6_VL 55 ADGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLGSDDTATYYCLQHVESPWTFGGGTKLEIK
12H4_VL 54 ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSGYPPTFGGGTKLEIK
16E4_VL 59 ESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQTNEDPRTFGGGTKLEIK
16G9_VL 59 ESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK

도면9

항-펜타-HIS(HIS1K) 바이오 센서

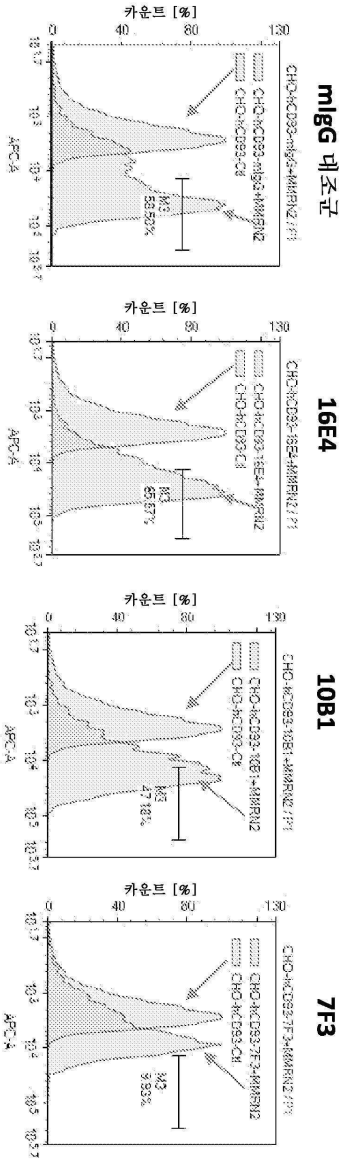
샘플 IDc	KD (M)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	Rmax	kobs (1/s)
10B1-mIgG1	9.04E-10	1.28E+05	1.16E-04	0.598	4.27E-02
7F3	1.26E-09	3.81E+05	4.78E-04	0.3437	1.27E-01

도면10

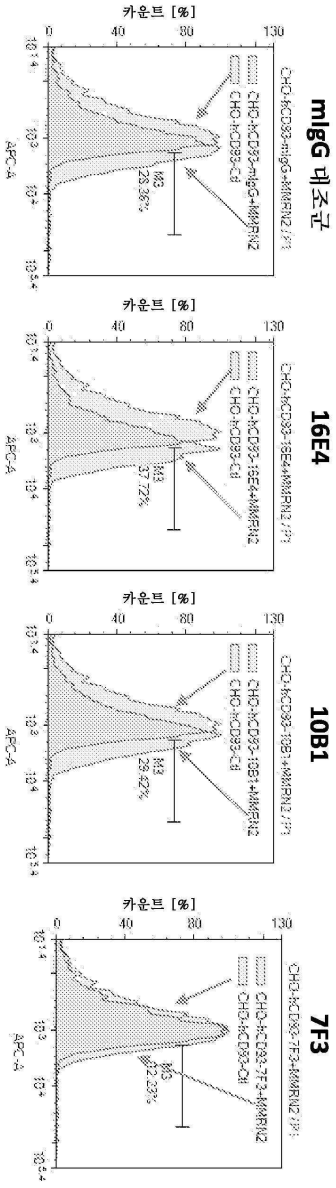


인간 CD93 발현 세포에 대한 신규 항-CD93 mAb의 결합의 시험

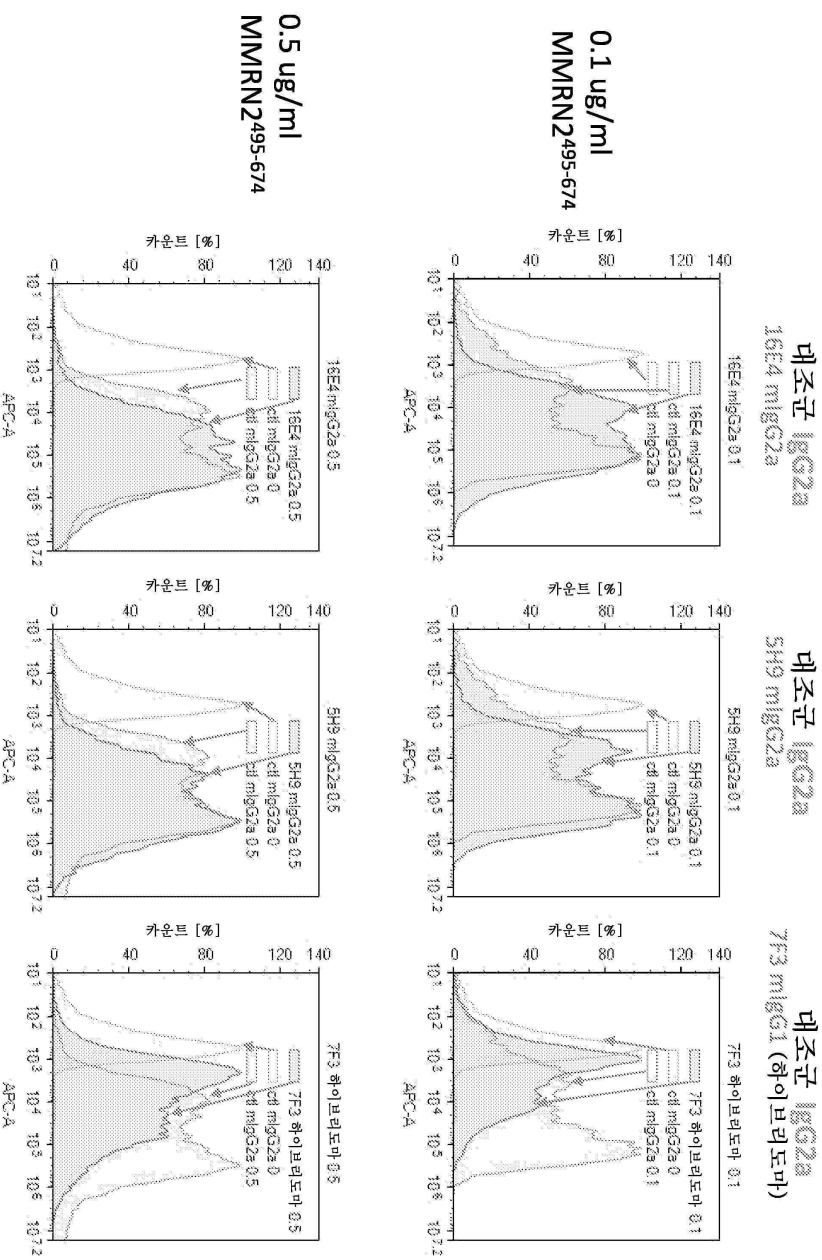
도면11a


mIgG 대조군
16E4
10B1
7F3
카운트 [%]
0
40
80
130
APC-A
M3
58.50%
85.87%
47.18%
9.83%

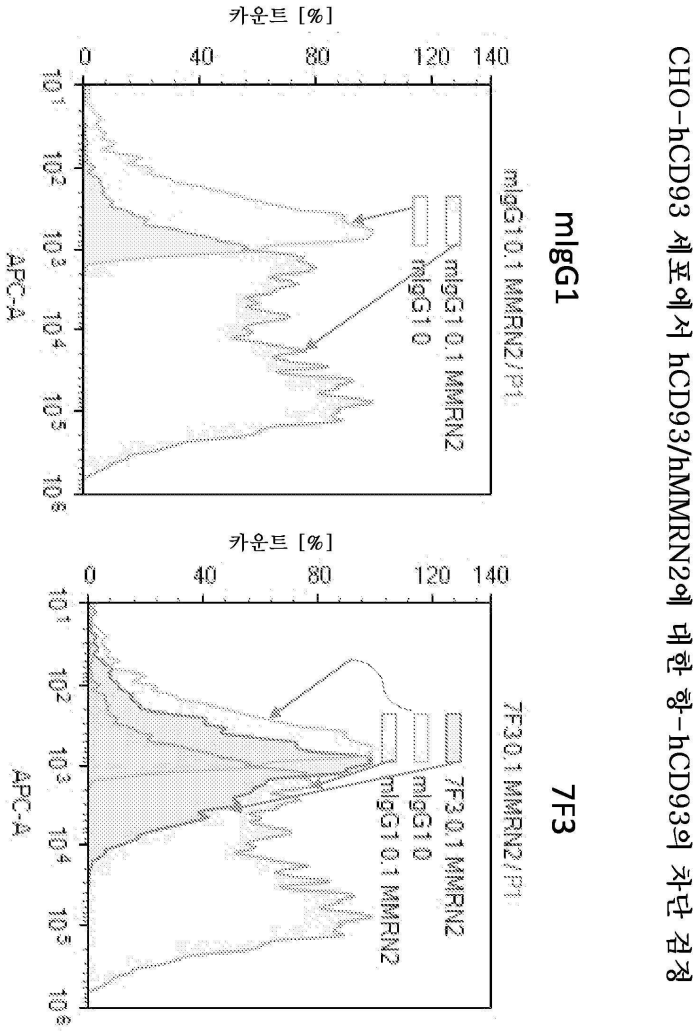
도면11b



도면12

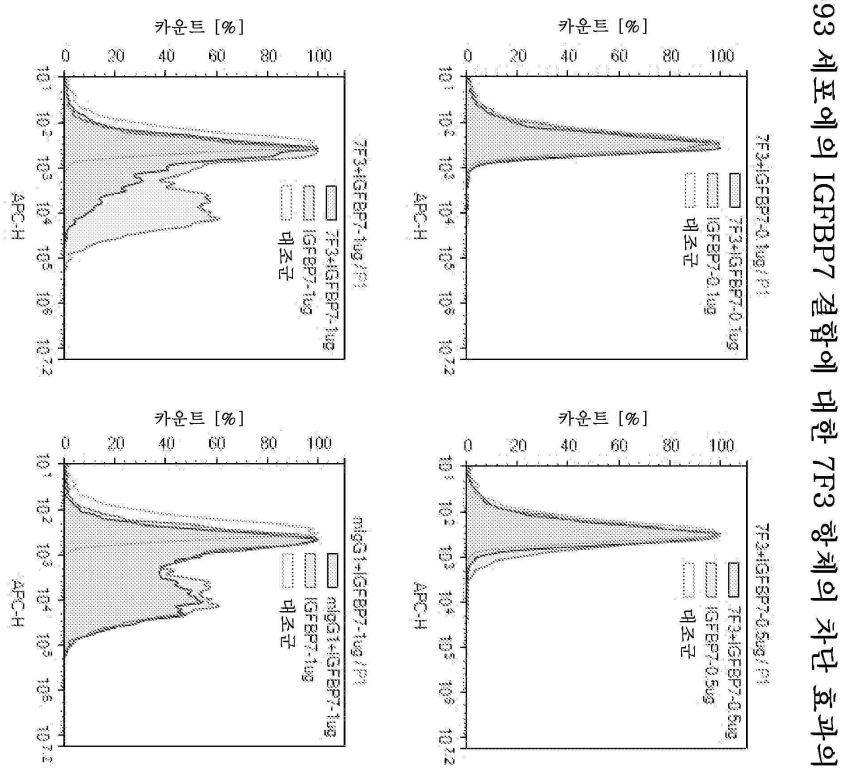

대조군 IgG2a
16E4 mIgG2a
대조군 IgG2a
5H9 mIgG2a
대조군 IgG2a
7F3 mIgG1 (하이브리도마)
0.1 ug/ml
MMRN2495-674
0.5 ug/ml
MMRN2495-674
카운트 [%]
APC-A
16E4 mIgG2a 0.1
16E4 mIgG2a 0.5
5H9 mIgG2a 0.1
5H9 mIgG2a 0.5
7F3 하이브리도마 0.1
7F3 하이브리도마 0.5
ctl mIgG2a 0
ctl mIgG2a 0.1
ctl mIgG2a 0.5

도면13

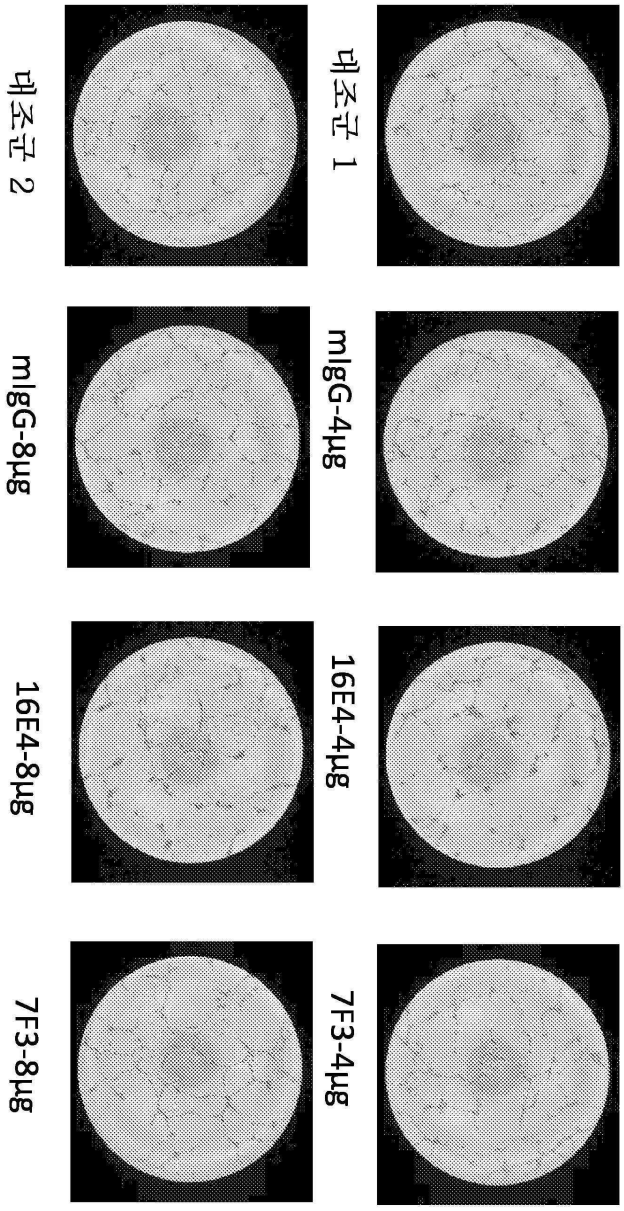

CHO-hCD93 세포에서 hCD93/hMMRN2에 대한 항-hCD93의 차단 검정
mIgG1
7F3
카운트 [%]
0
40
80
120
140
APC-A
mIgG1 0.1 MMRN2
mIgG1 0
7F3 0.1 MMRN2
mIgG1 0.1 MMRN2

도면14

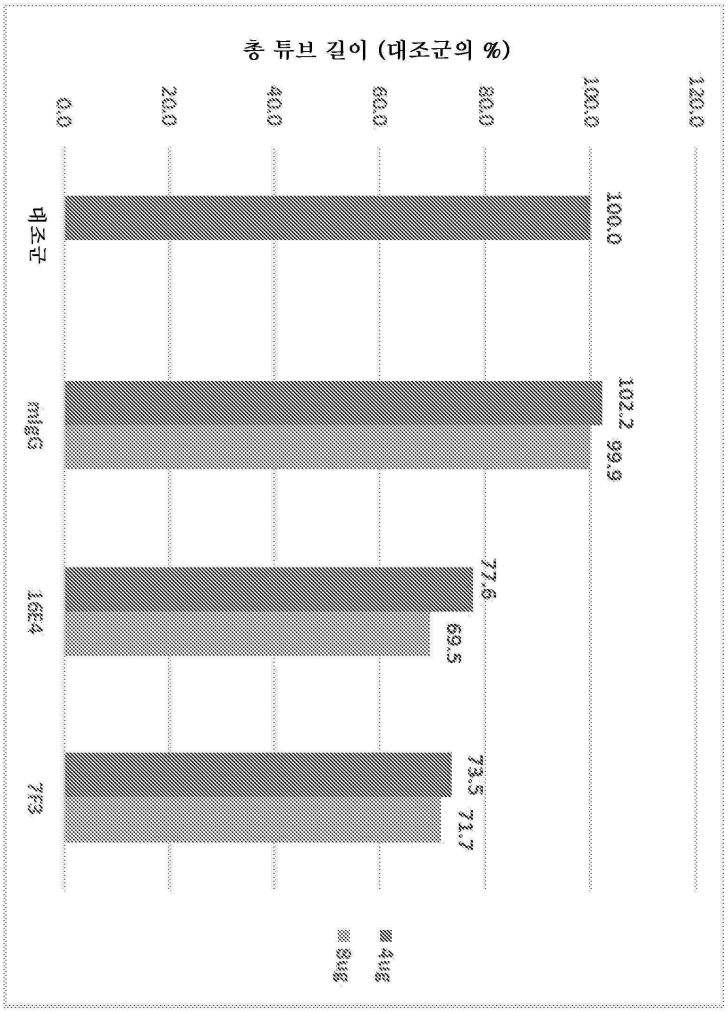
CHO-CD93 세포에의 IGFBP7 결합에 대한 7F3 항체의 차단 효과의 FACS 분석



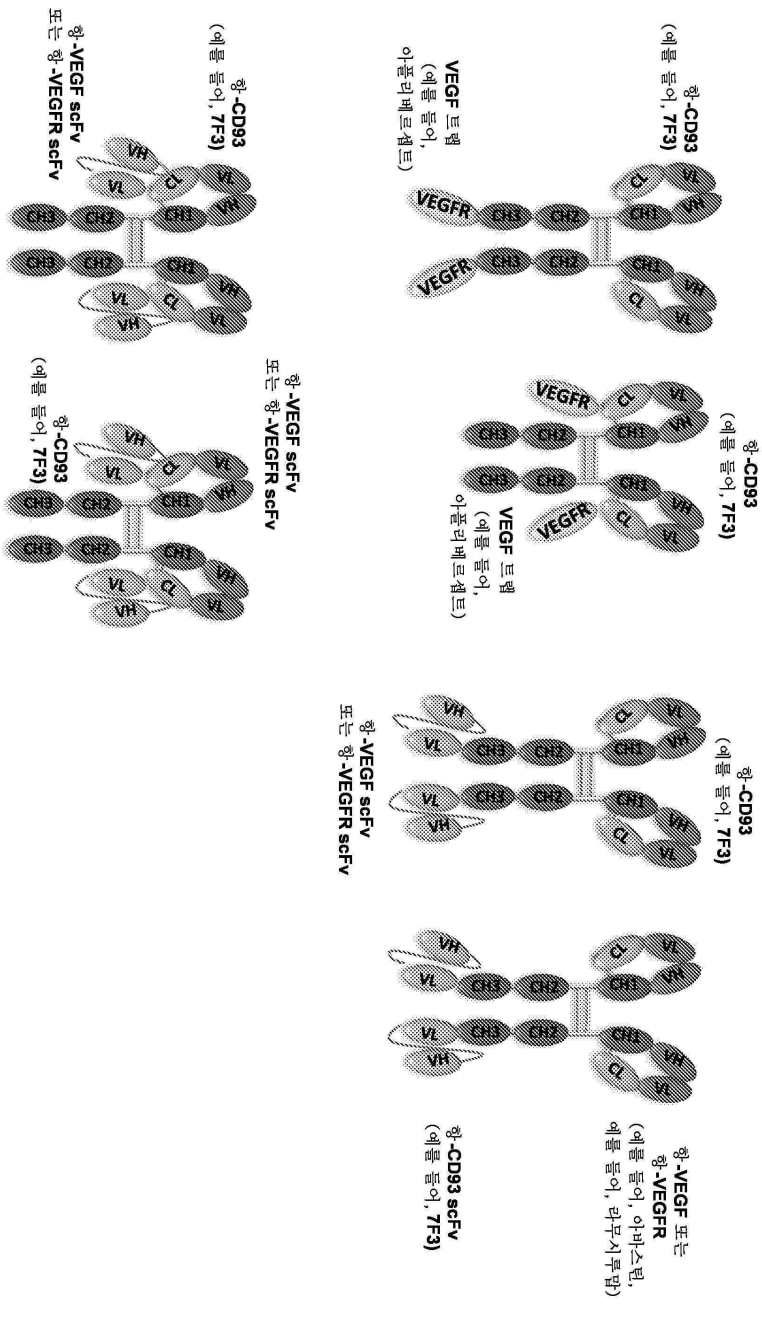
도면15a



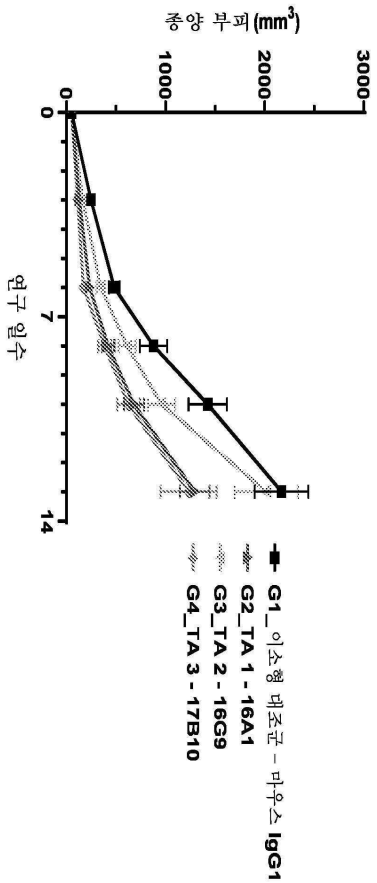
도면15b


총 튜브 길이 (대조군의 %)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
대조군
100.0
mIgG
102.2
99.9
16E4
77.6
69.5
7F3
73.5
71.7
8hr
4hr

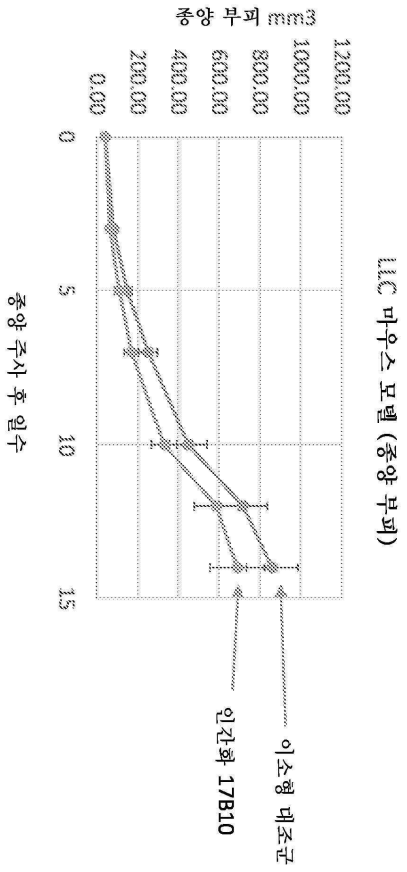
도면16


항-VEGF scFv
또는 항-VEGFR scFv
(예를 들어, 7F3)
항-CD93
항-VEGF scFv
또는 항-VEGFR scFv
(예를 들어, 7F3)
항-CD93
VEGF 트랩
(예를 들어,
아플리베르셉트)
항-CD93
(예를 들어, 7F3)
VEGF 트랩
(예를 들어,
아플리베르셉트)
항-CD93
(예를 들어, 7F3)
항-VEGF scFv
또는 항-VEGFR scFv
항-CD93
(예를 들어, 7F3)
항-VEGF 또는
항-VEGFR
(예를 들어, 아바스틴,
예를 들어, 라무시루맙)
항-CD93 scFv
(예를 들어, 7F3)

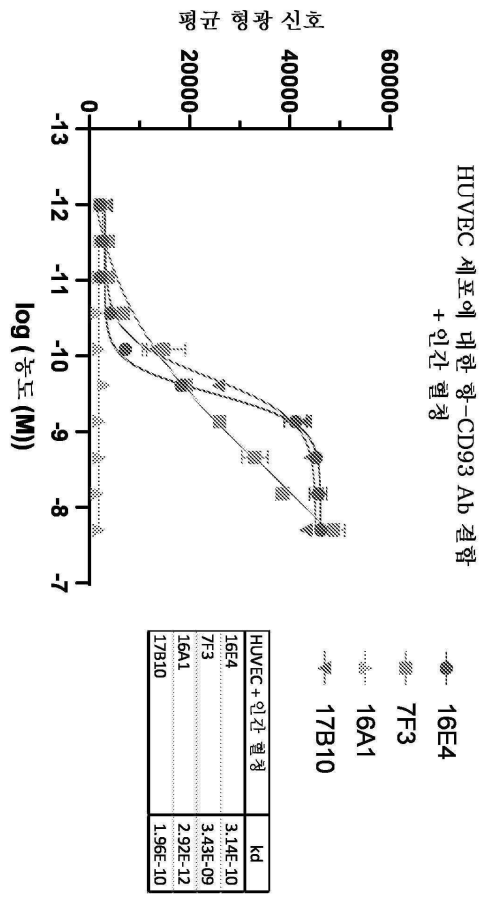
도면17


종양 부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
연구 일수
G1_이소형 대조군 – 마우스 IgG1
G2_TA 1 - 16A1
G3_TA 2 - 16G9
G4_TA 3 - 17B10

도면18

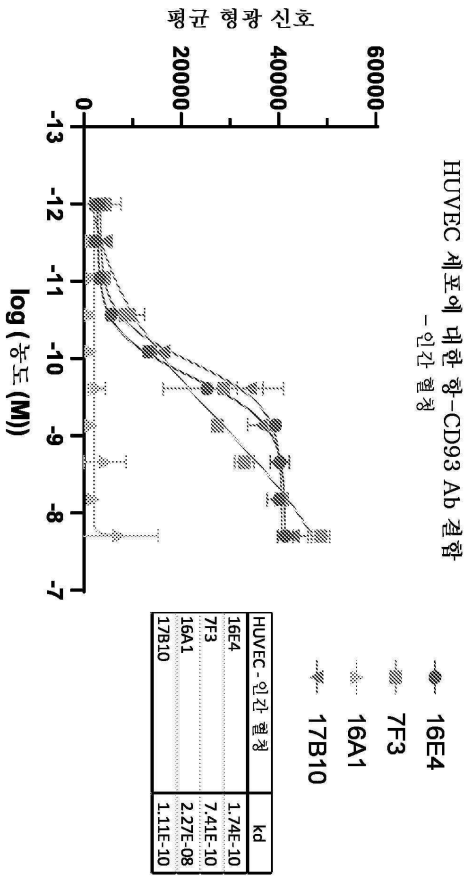

LLC 마우스 모델 (종양 부피)
종양 부피 mm3
1200.00
1000.00
800.00
600.00
400.00
200.00
0.00
0
5
10
15
종양 주사 후 일수
인간화 17B10
이소형 대조군

도면19

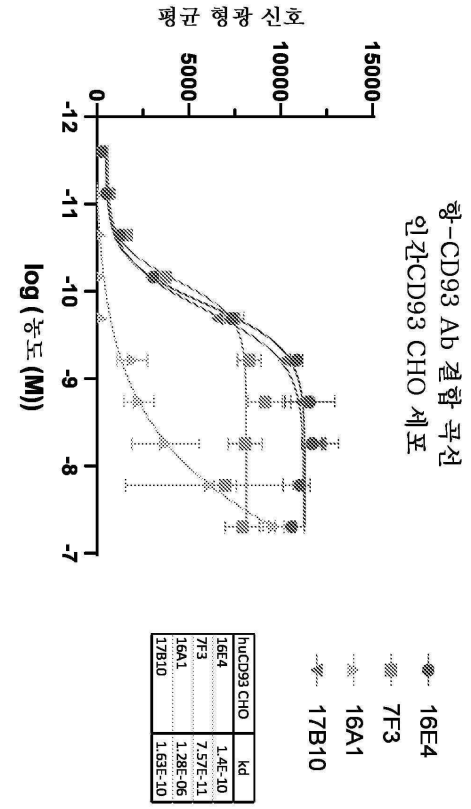


HUVEC + 인간 혈청	kd
16E4	3.14E-10
7F3	3.43E-09
16A1	2.92E-12
17B10	1.96E-10

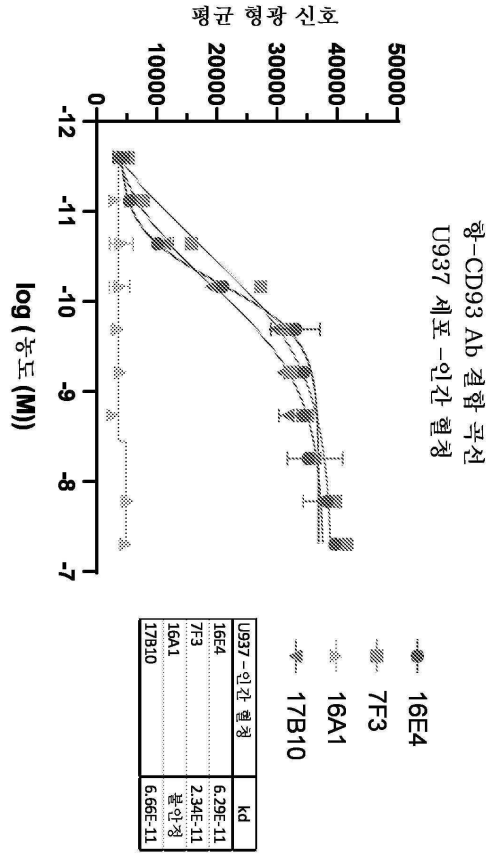
도면20


HUVEC 세포에 대한 항-CD93 Ab 결합
- 인간 혈청
평균 형광 신호
60000
40000
20000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (농도 (M))
16E4
7F3
16A1
17B10
HUVEC - 인간 혈청
kd
16E4
1.74E-10
7F3
7.41E-10
16A1
2.27E-08
17B10
1.11E-10

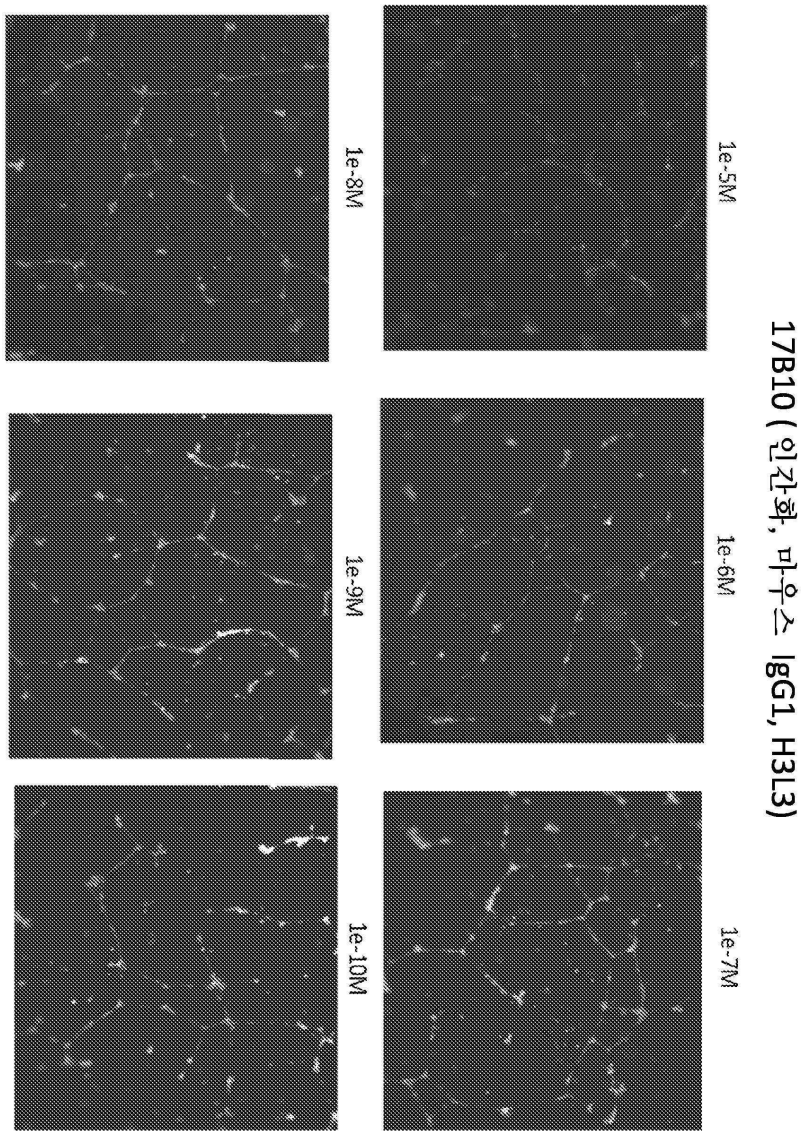
도면21


항-CD93 Ab 결합 곡선
인간CD93 CHO 세포
평균 형광 신호
15000
10000
5000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (농도 (M))
16E4
7F3
16A1
17B10
huCD93 CHO
kd
16E4
1.4E-10
7F3
7.57E-11
16A1
1.28E-06
17B10
1.63E-10

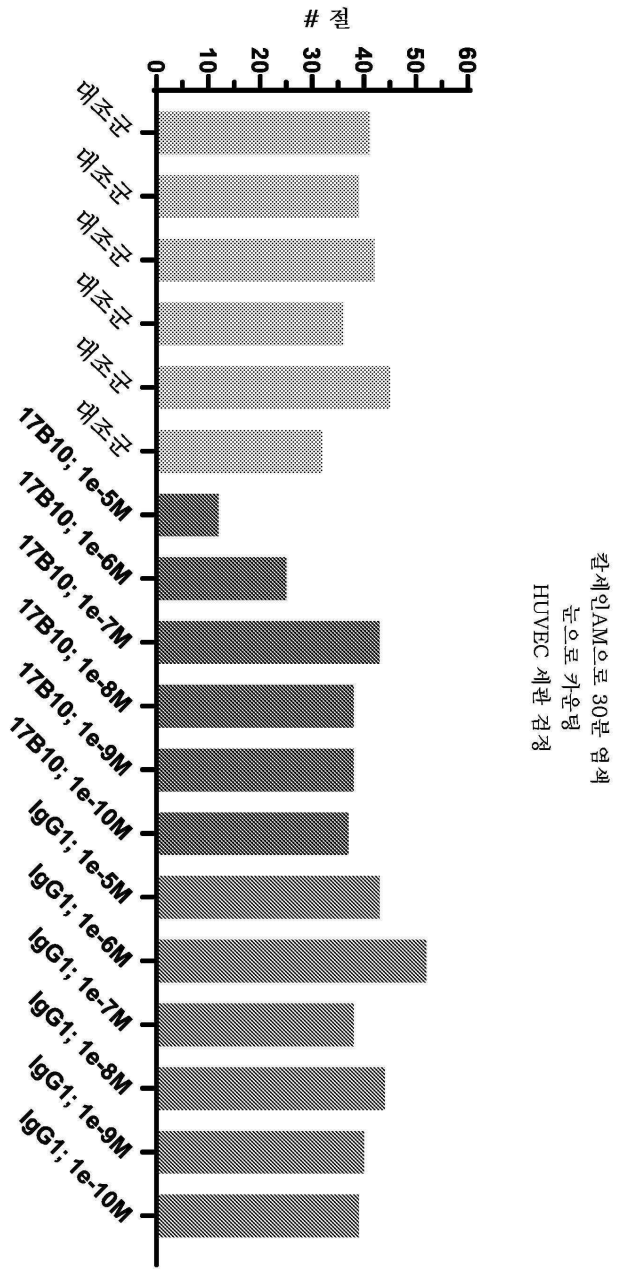
도면22


항-CD93 Ab 결합 곡선
U937 세포 -인간 혈청
평균 형광 신호
50000
40000
30000
20000
10000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (농도 (M))
16E4
7F3
16A1
17B10
U937 -인간 혈청
kd
16E4
6.79E-11
7F3
2.34E-11
16A1
붙안정
17B10
6.66E-11

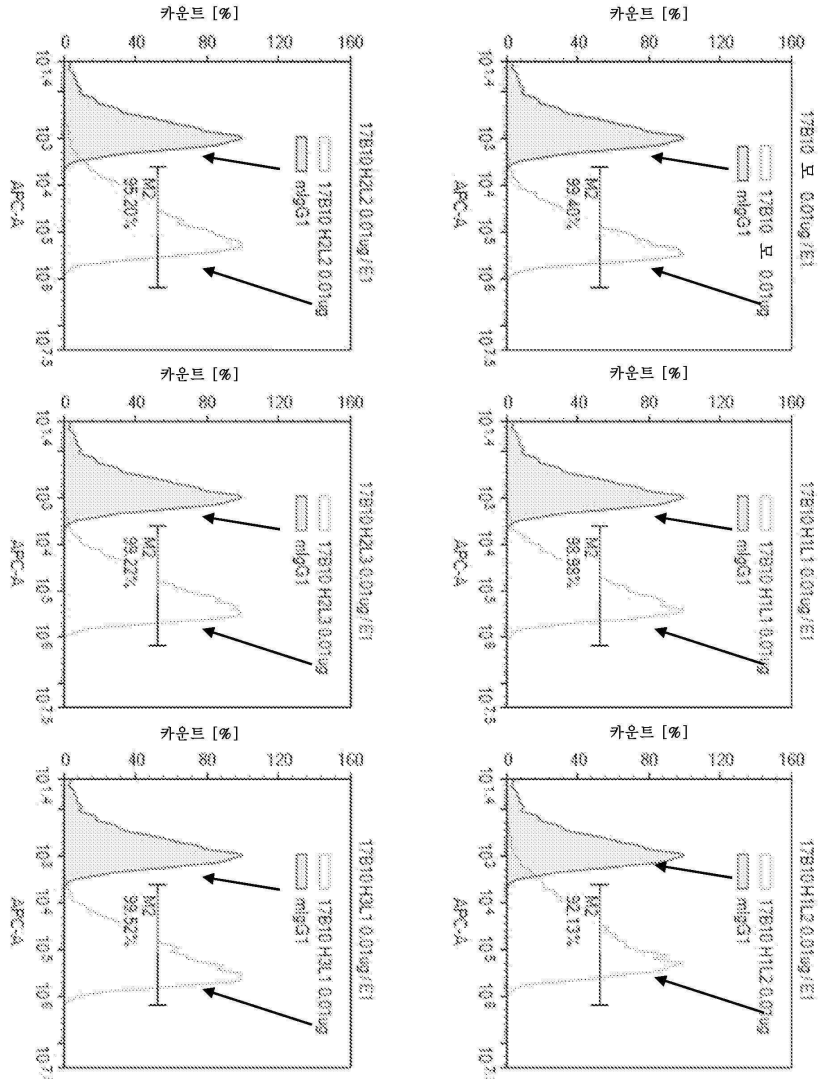
도면23



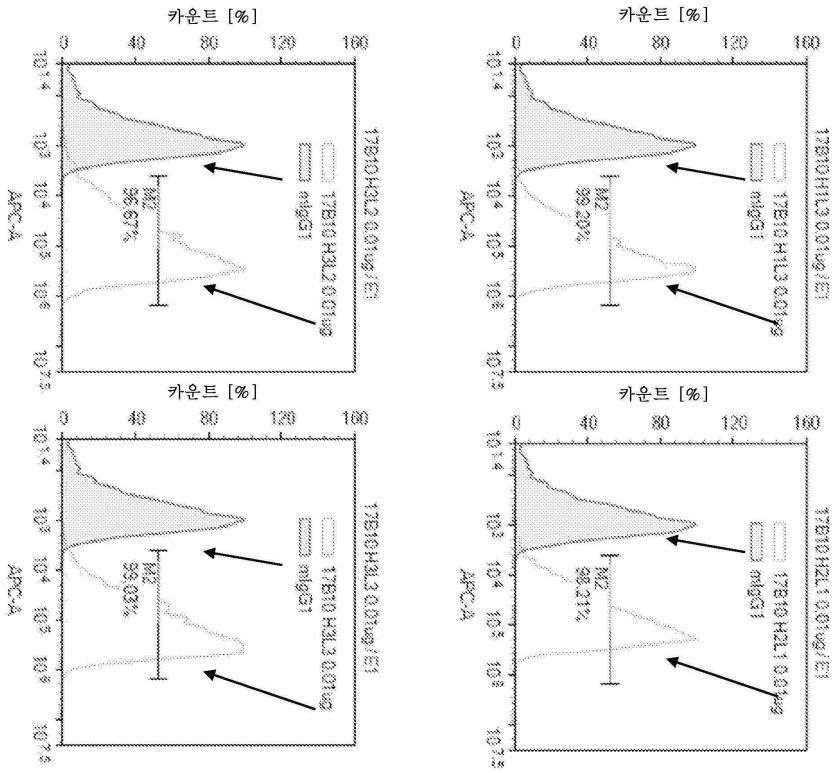
도면24


절
0
10
20
30
40
50
60
대조군
대조군
대조군
대조군
대조군
대조군
17B10; 1e-5M
17B10; 1e-6M
17B10; 1e-7M
17B10; 1e-8M
17B10; 1e-9M
17B10; 1e-10M
IgG1; 1e-5M
IgG1; 1e-6M
IgG1; 1e-7M
IgG1; 1e-8M
IgG1; 1e-9M
IgG1; 1e-10M
칼세인AM으로 30분 염색
눈으로 카운팅
HUVEC 세관 검정

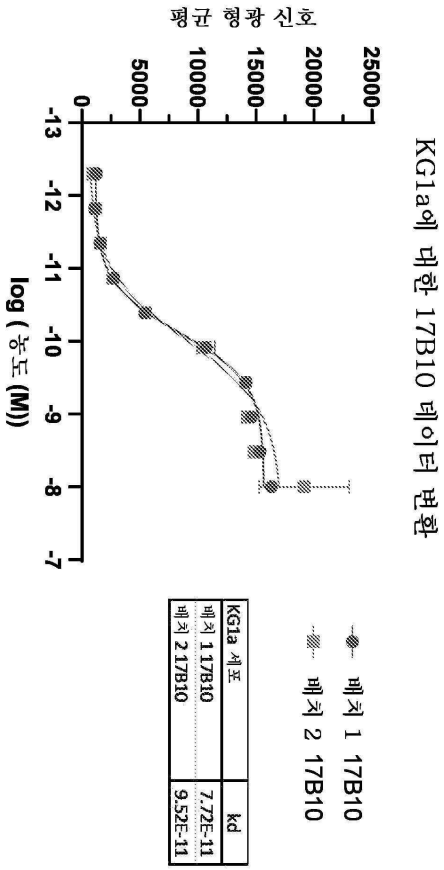
도면25a


카운트 [%]
APC-A
M2
95.20%
17B10 H2L2 0.01ug/EB1
mIgG1
M2
98.40%
17B10 H2L2 0.01ug
M2
98.27%
17B10 H2L3 0.01ug/EB1
M2
98.58%
17B10 H1L1 0.01ug/EB1
M2
99.52%
17B10 H2L1 0.01ug/EB1
M2
92.13%
17B10 H1L2 0.01ug/EB1

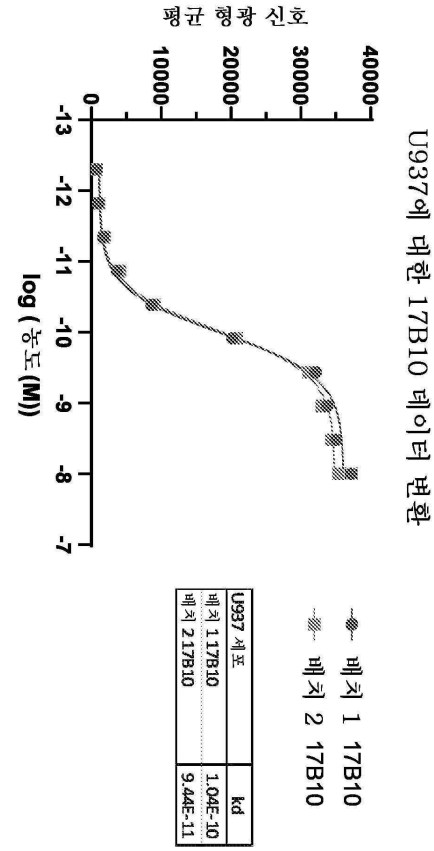
도면25b


카운트 [%]
APC-A
M2
98.67%
17B10 H3L2 0.01ug
mIgG1
17B10 H1L3 0.01ug/E1
M2
99.20%
17B10 H3L3 0.01ug
17B10 H2L1 0.01ug/E1
M2
98.21%
17B10 H2L1 0.01ug
17B10 H3L2 0.01ug/E1
M2
98.03%
17B10 H3L2 0.01ug

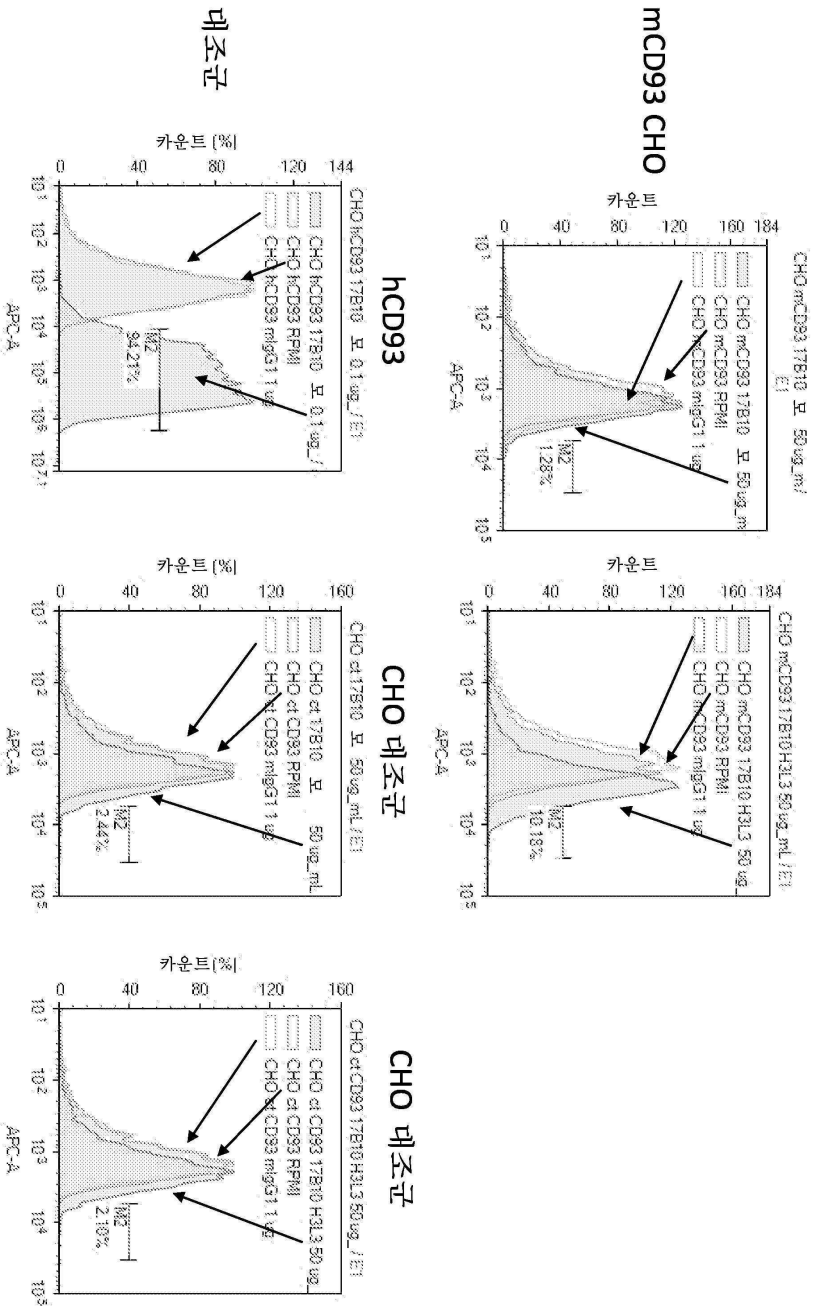
도면26a


KG1a에 대한 17B10 데이터 변환
평균 형광 신호
25000
20000
15000
10000
5000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (농도 (M))
배치 1 17B10
배치 2 17B10
KG1a 세포
kd
배치 1 17B10
7.72E-11
배치 2 17B10
9.52E-11

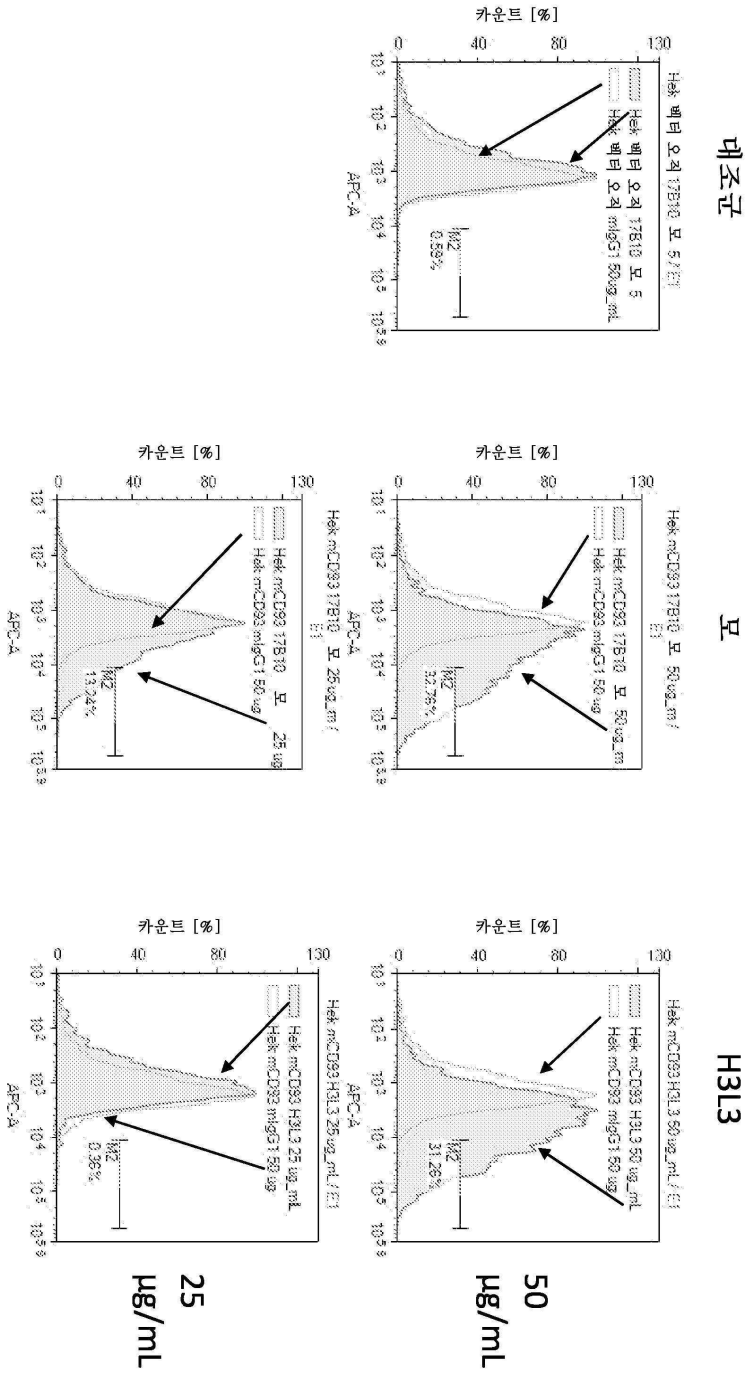
도면26b


U937에 대한 17B10 데이터 변환
평균 형광 신호
40000
30000
20000
10000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (농도 (M))
배치 1 17B10
배치 2 17B10
U937 세포
kd
배치 1 17B10
1.04E-10
배치 2 17B10
9.44E-11

도면27

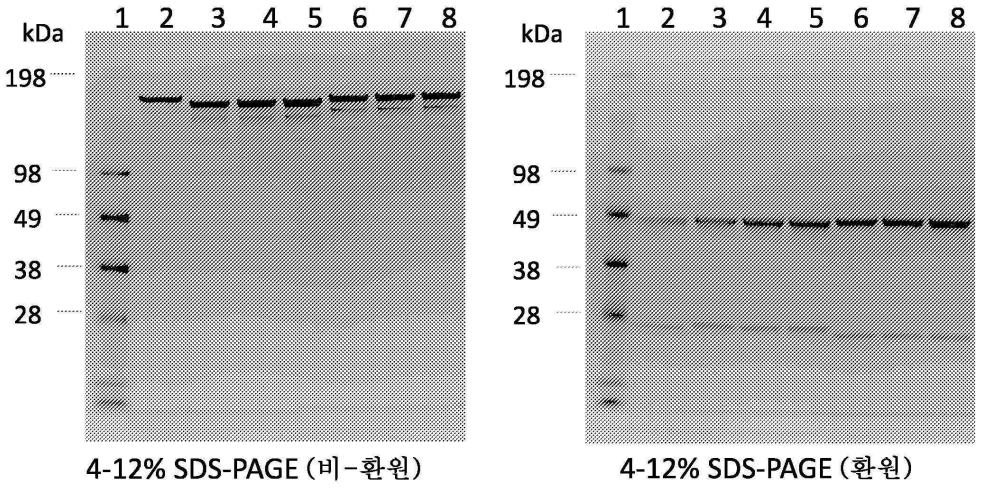

mCD93 CHO
대조군
hCD93
CHO 대조군
CHO 대조군
카운트
카운트 [%]
APC-A
M2
1.28%
10.18%
94.21%
2.44%
2.18%

도면28



도면29

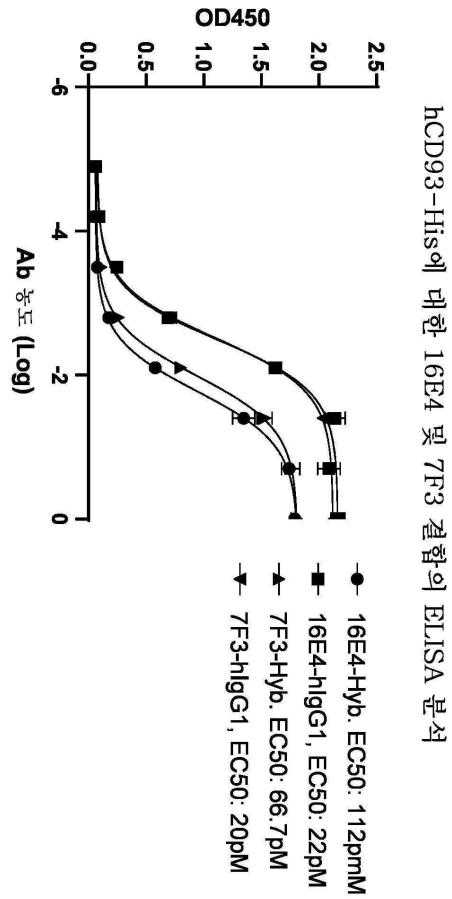
인간화 16E4 및 인간화 7F3의 SDS-PAGE 분석



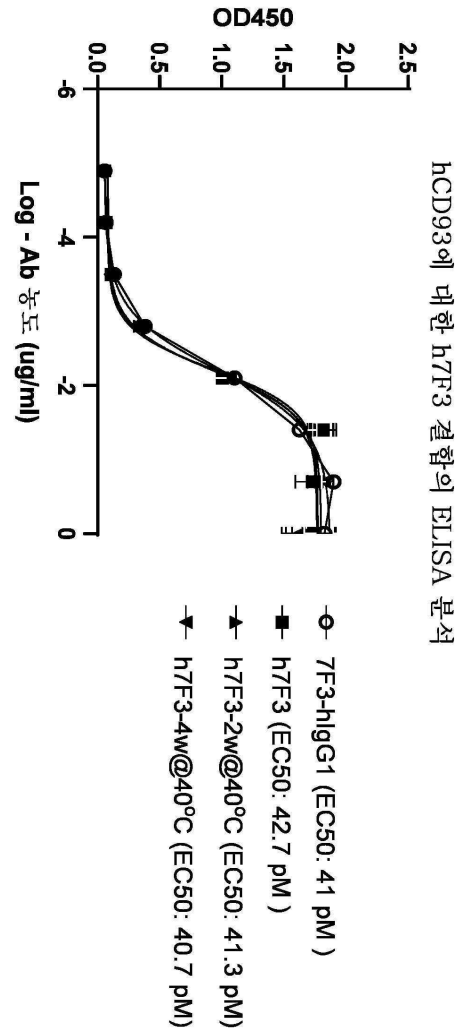
인간화 16E4: h16E4
인간화 7F3: h7F3

1. 마커
2. 16E4-Hyb.
3. h16E4
4. h16E4-2w 동안 40℃
5. h16E4- 4w 동안 40℃
6. h7F3
7. h7F3-2w 동안 40℃
8. h7F3-4w 동안 40℃

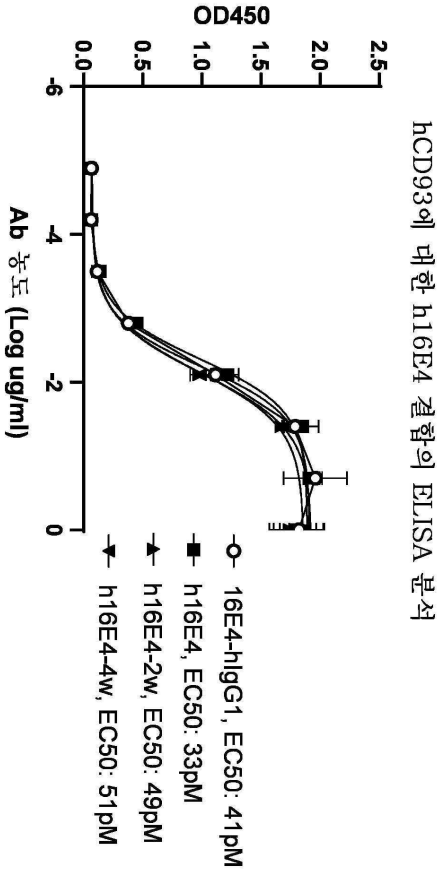
도면30


hCD93-His에 대한 16E4 및 7F3 결합의 ELISA 분석
OD450
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
-6
-4
-2
0
Ab 농도 (Log)
16E4-Hyb. EC50: 112pmM
16E4-hIgG1, EC50: 22pM
7F3-Hyb. EC50: 66.7pM
7F3-hIgG1, EC50: 20pM

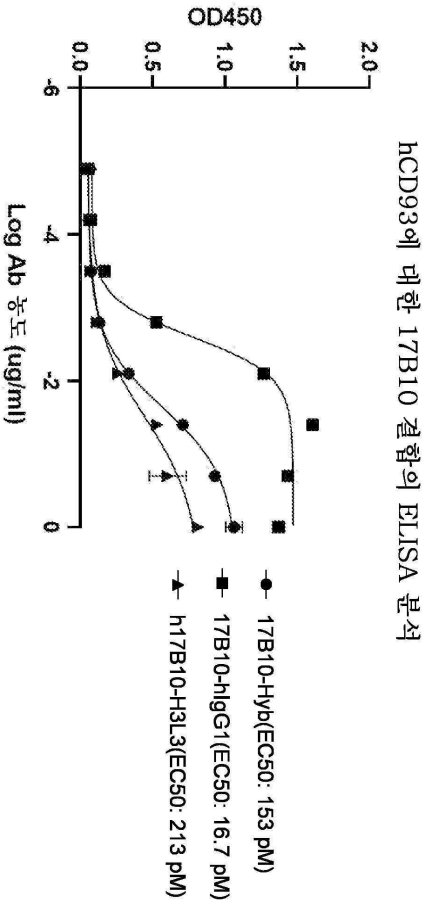
도면31


hCD93에 대한 h7F3 결합의 ELISA 분석
OD450
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
-6
-4
-2
0
Log - Ab 농도 (ug/ml)
7F3-hIgG1 (EC50: 41 pM)
h7F3 (EC50: 42.7 pM)
h7F3-2w@40°C (EC50: 41.3 pM)
h7F3-4w@40°C (EC50: 40.7 pM)

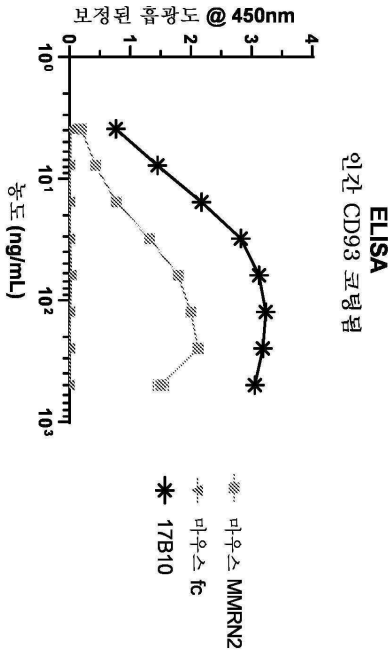
도면32


hCD93에 대한 h16E4 결합의 ELISA 분석
OD450
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
-6
-4
-2
0
Ab 농도 (Log ug/ml)
16E4-hIgG1, EC50: 41pM
h16E4, EC50: 33pM
h16E4-2w, EC50: 49pM
h16E4-4w, EC50: 51pM

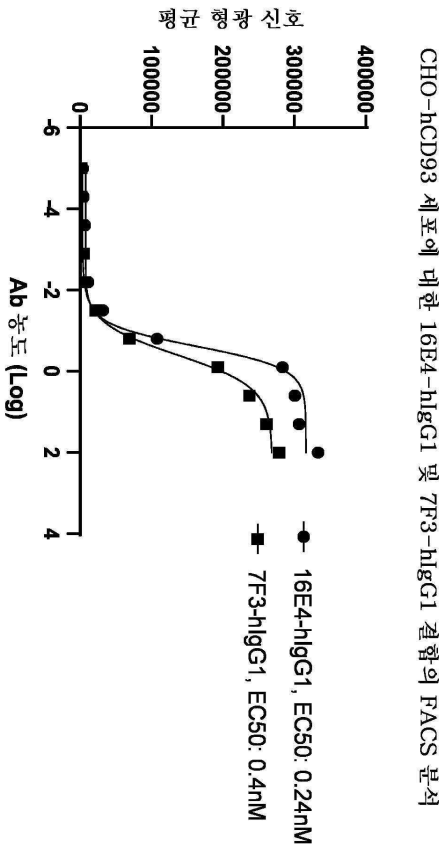
도면33


hCD93에 대한 17B10 결합의 ELISA 분석
OD450
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
-6
-4
-2
0
Log Ab 농도 (ug/ml)
17B10-Hyb(EC50: 153 pM)
17B10-hIgG1(EC50: 16.7 pM)
h17B10-H3L3(EC50: 213 pM)

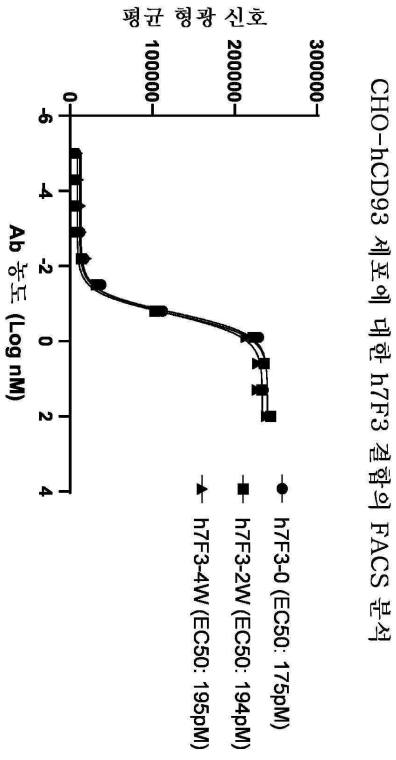
도면34


ELISA
인간 CD93 코팅됨
보정된 흡광도 @ 450nm
0
1
2
3
4
10⁰
10¹
10²
10³
농도 (ng/mL)
마우스 MMRN2
마우스 fc
17B10

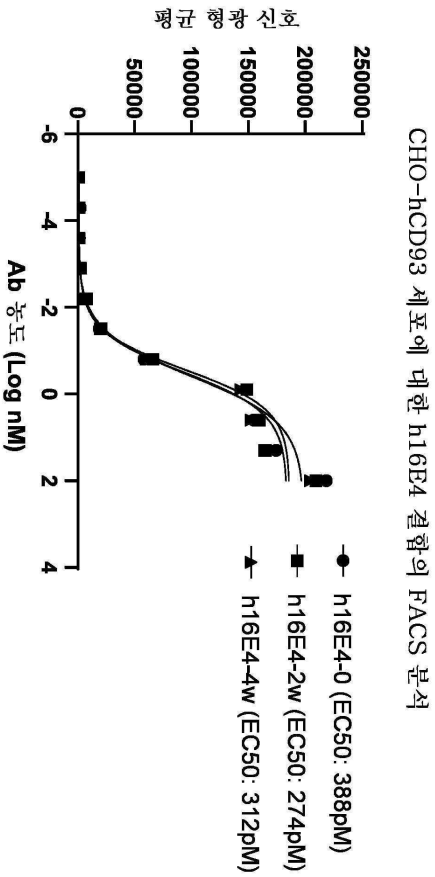
도면35


CHO-hCD93 세포에 대한 16E4-hIgG1 및 7F3-hIgG1 결합의 FACS 분석
평균 형광 신호
400000
300000
200000
100000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Ab 농도 (Log)
16E4-hIgG1, EC50: 0.24nM
7F3-hIgG1, EC50: 0.4nM

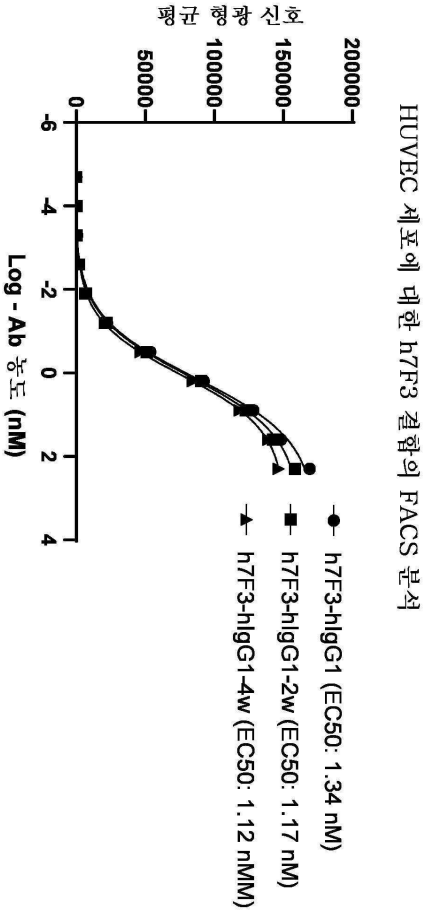
도면36


CHO-hCD93 세포에 대한 h7F3 결합의 FACS 분석
평균 형광 신호
300000
200000
100000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Ab 농도 (Log nM)
h7F3-0 (EC50: 175pM)
h7F3-2W (EC50: 194pM)
h7F3-4W (EC50: 195pM)

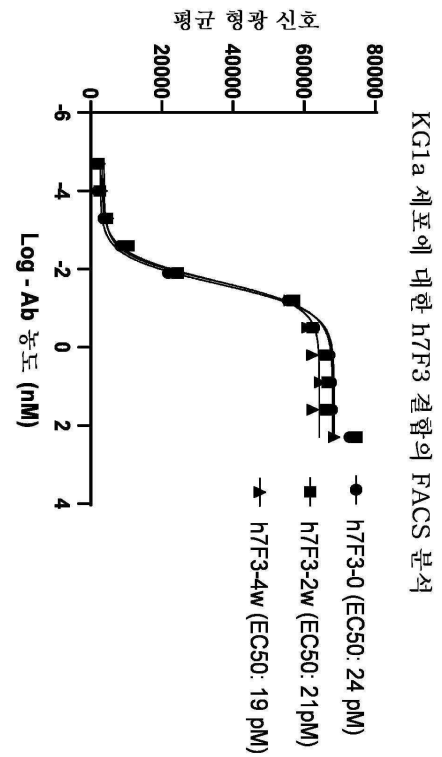
도면37


CHO-hCD93 세포에 대한 h16E4 결합의 FACS 분석
평균 형광 신호
250000
200000
150000
100000
50000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Ab 농도 (Log nM)
h16E4-0 (EC50: 388pM)
h16E4-2w (EC50: 274pM)
h16E4-4w (EC50: 312pM)

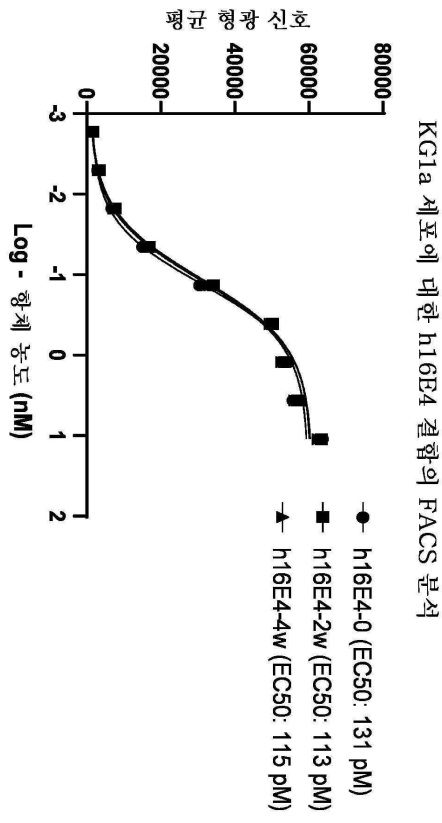
도면38


HUVEC 세포에 대한 h7F3 결합의 FACS 분석
평균 형광 신호
200000
150000
100000
50000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log - Ab 농도 (nM)
h7F3-hIgG1 (EC50: 1.34 nM)
h7F3-hIgG1-2w (EC50: 1.17 nM)
h7F3-hIgG1-4w (EC50: 1.12 nMM)

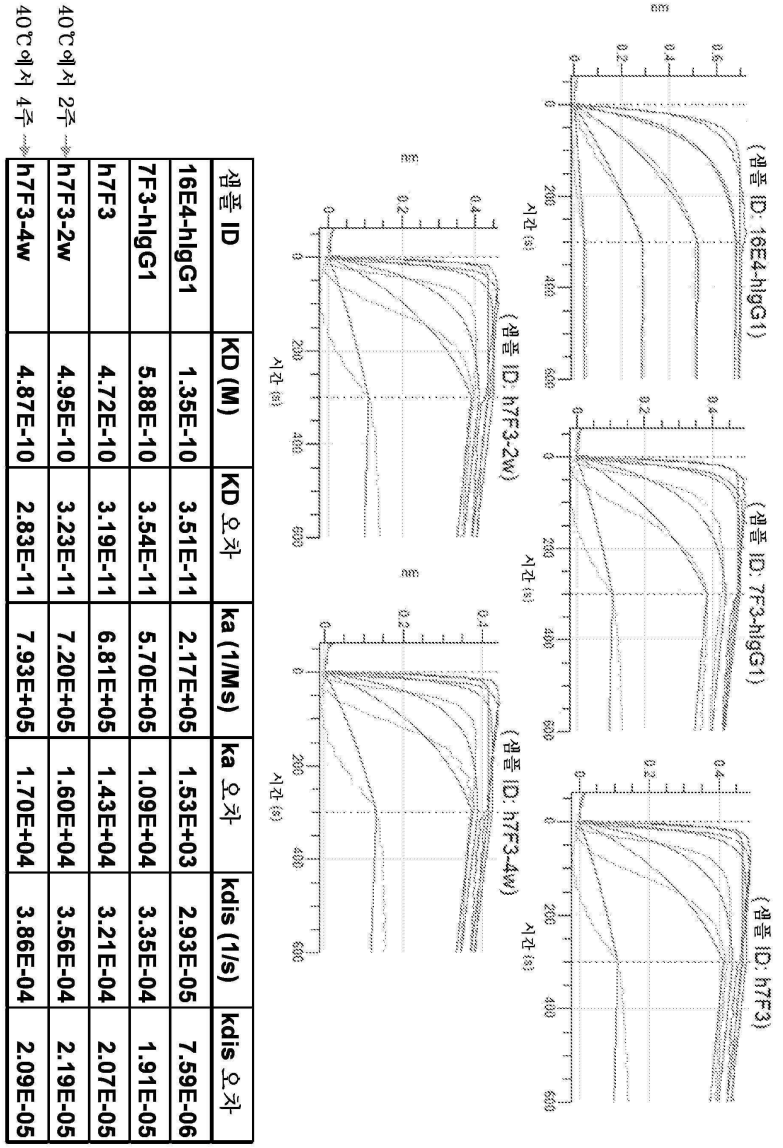
도면39


KG1a 세포에 대한 h7F3 결합의 FACS 분석
평균 형광 신호
80000
60000
40000
20000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log - Ab 농도 (nM)
h7F3-0 (EC50: 24 pM)
h7F3-2w (EC50: 21pM)
h7F3-4w (EC50: 19 pM)

도면40


KG1a 세포에 대한 h16E4 결합의 FACS 분석
평균 형광 신호
80000
60000
40000
20000
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log - 항체 농도 (nM)
h16E4-0 (EC50: 131 pM)
h16E4-2w (EC50: 113 pM)
h16E4-4w (EC50: 115 pM)

도면41



샘플 ID	KD (M)	KD 오차	ka (1/Ms)	ka 오차	kdis (1/s)	kdis 오차
16E4-hIgG1	1.35E-10	3.51E-11	2.17E+05	1.53E+03	2.93E-05	7.59E-06
7F3-hIgG1	5.88E-10	3.54E-11	5.70E+05	1.09E+04	3.35E-04	1.91E-05
h7F3	4.72E-10	3.19E-11	6.81E+05	1.43E+04	3.21E-04	2.07E-05
h7F3-2w (40℃에서 2주 →)	4.95E-10	3.23E-11	7.20E+05	1.60E+04	3.56E-04	2.19E-05
h7F3-4w (40℃에서 4주 →)	4.87E-10	2.83E-11	7.93E+05	1.70E+04	3.86E-04	2.09E-05

도면42

hCD93에 대한 h16E4 결합의 동역학적 특징화

샘플 ID	KD (M)	KD 오차	ka (1/Ms)	ka 오차	kdis (1/s)	kdis 오차
h16E4	4.16E-10	2.55E-11	249400	1490	1.04E-04	6.34E-06
h16E4-2w	2.04E-11	2.66E-11	248600	1549	5.08E-06	6.62E-06
h16E4-4w	1.12E-10	2.47E-11	288600	1994	3.24E-05	7.13E-06

도면43

옥텟에 의한 16E4 및 7F3 결합 친화도의 요약

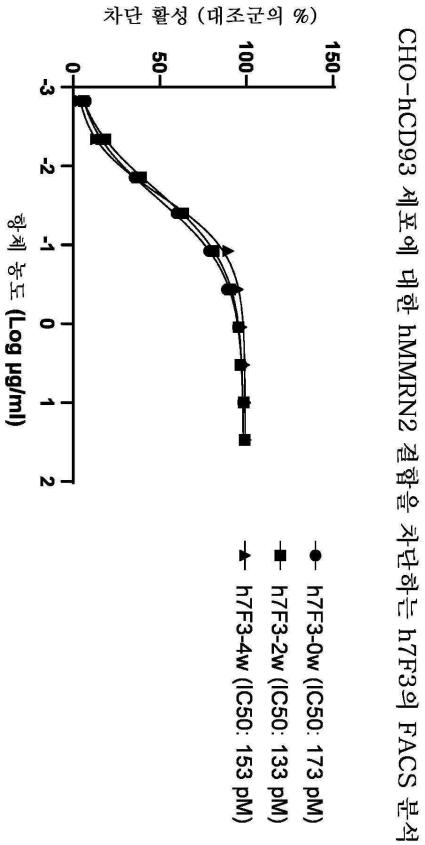
Ab	ELISA (hCD93)	옥텟 (hCD93)	FACS (CHO-hCD93 세포)
16E4-Hyb.	112 pM	334 pM	590 pM
16E4-hIgG1	41 pM	135 pM	240 pM
h16E4	33 pM	416 pM	388 pM
h16E4-2w	49 pM	20.4 pM	274 pM
h16E4-4w	51 pM	112 pM	312 pM
7F3-Hyb.	66.7 pM	493 pM	210 pM
7F3-hIgG1	41 pM	588 pM	400 pM
h7F3	42.7 pM	472 pM	175 pM
h7F3-2w	41.3 pM	495 pM	194 pM
h7F3-4w	40.7 pM	487 pM	195 pM

40℃에서 2주 → 40℃에서 4주

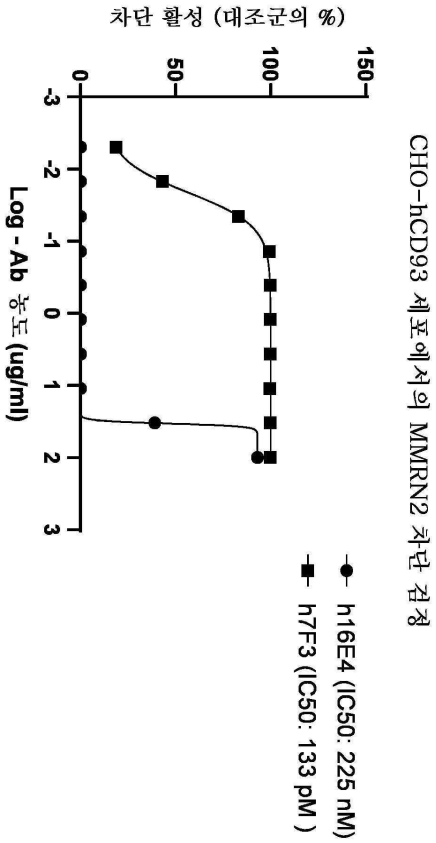
Ab	FACS (HUVEC 세포)	FACS (KG1a 세포)
16E4-Hyb.	200 pM	
16E4-hIgG1		
h16E4		131 pM
h16E4-2w		113 pM
h16E4-4w		115 pM
7F3-Hyb.	2.94 nM	
7F3-hIgG1		
h7F3	1.34 nM	24 pM
h7F3-2w	1.17 nM	21 pM
h7F3-4w	1.12 nM	19 pM

40℃에서 2주 → 40℃에서 4주

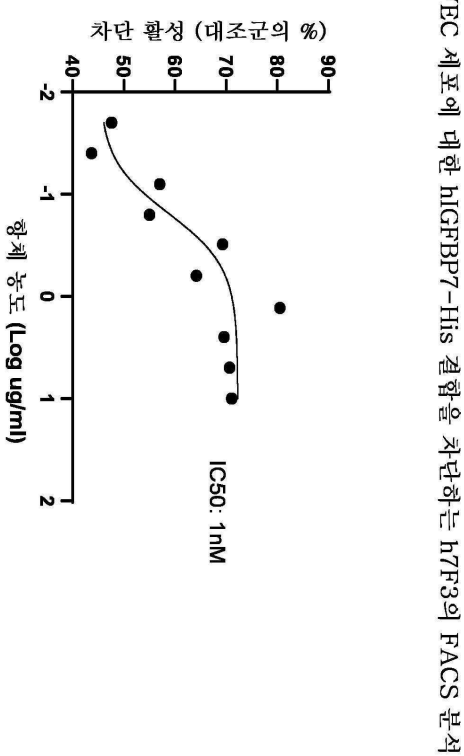
도면44


CHO-hCD93 세포에 대한 hMMRN2 결합을 차단하는 h7F3의 FACS 분석
차단 활성 (대조군의 %)
150
100
50
0
-3
-2
-1
0
1
2
항체 농도 (Log μg/ml)
h7F3-0w (IC50: 173 pM)
h7F3-2w (IC50: 133 pM)
h7F3-4w (IC50: 153 pM)

도면45

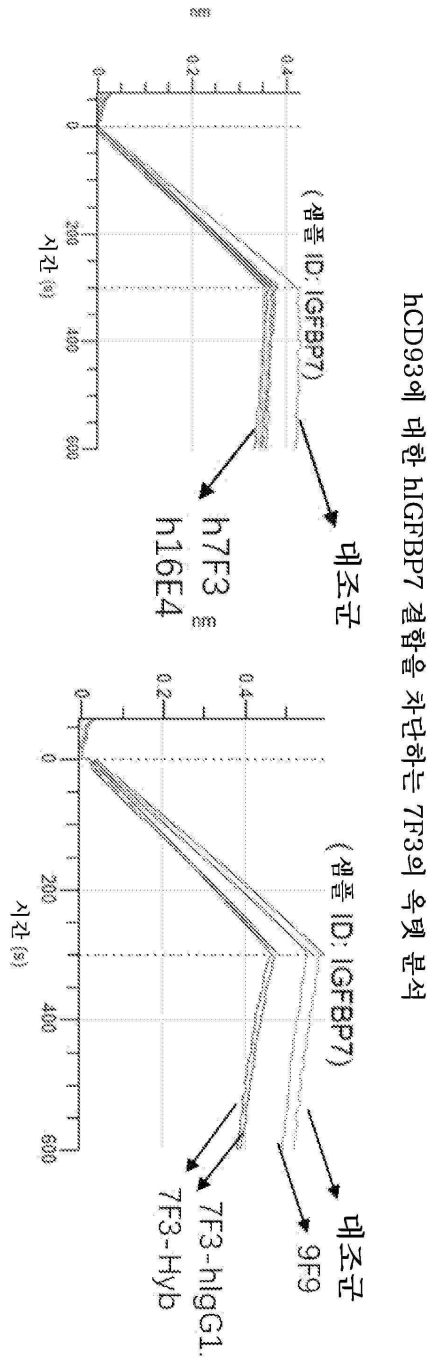

CHO-hCD93 세포에서의 MMRN2 차단 검정
차단 활성 (대조군의 %)
150
100
50
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log - Ab 농도 (ug/ml)
h16E4 (IC50: 225 nM)
h7F3 (IC50: 133 pM)

도면46

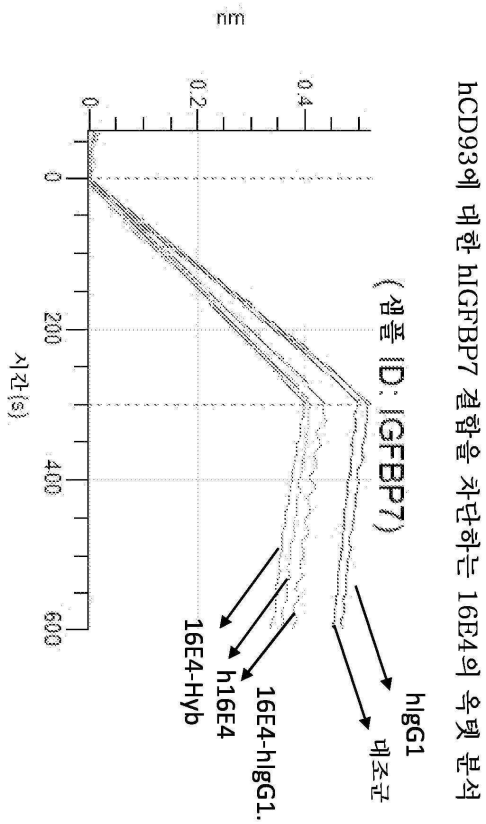


HUVEC 세포에 대한 hIGFBP7-His 결합을 차단하는 h7F3의 FACS 분석

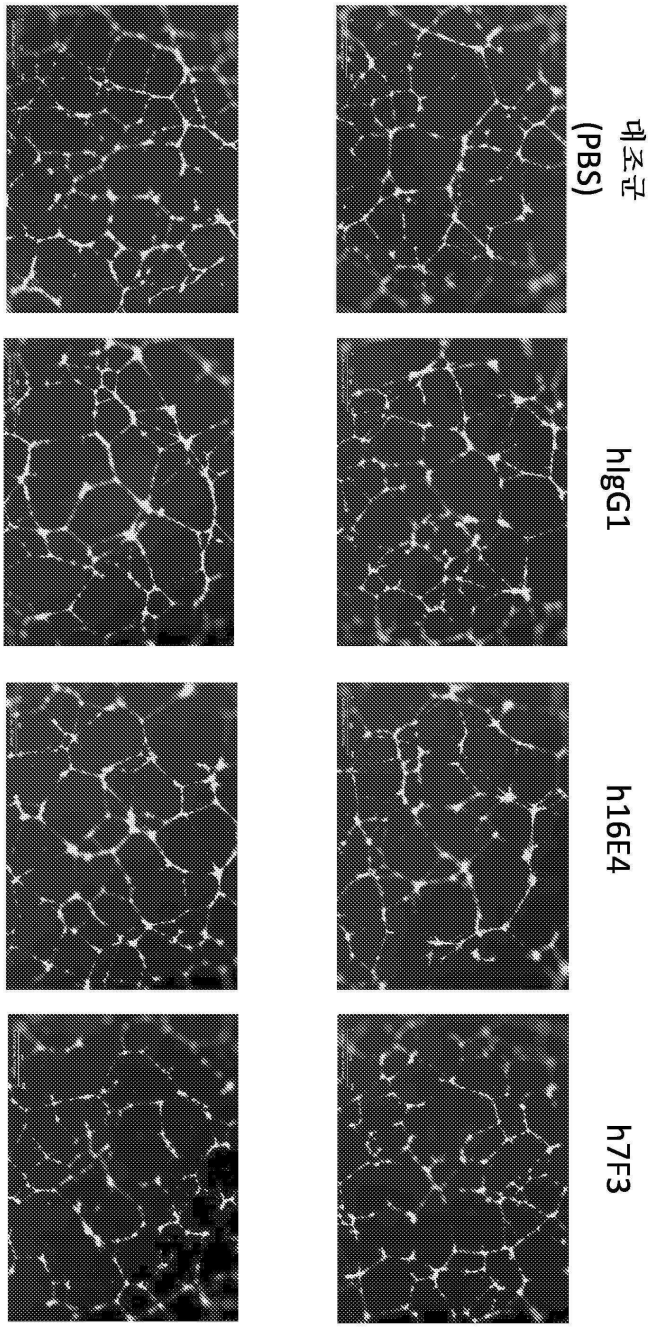
도면47


hCD93에 대한 hIGFBP7 결합을 차단하는 7F3의 옥텟 분석
(샘플 ID: IGFBP7)
대조군
h7F3
h16E4
시간 (s)
(샘플 ID: IGFBP7)
대조군
9F9
7F3-hIgG1.
7F3-Hyb
시간 (s)

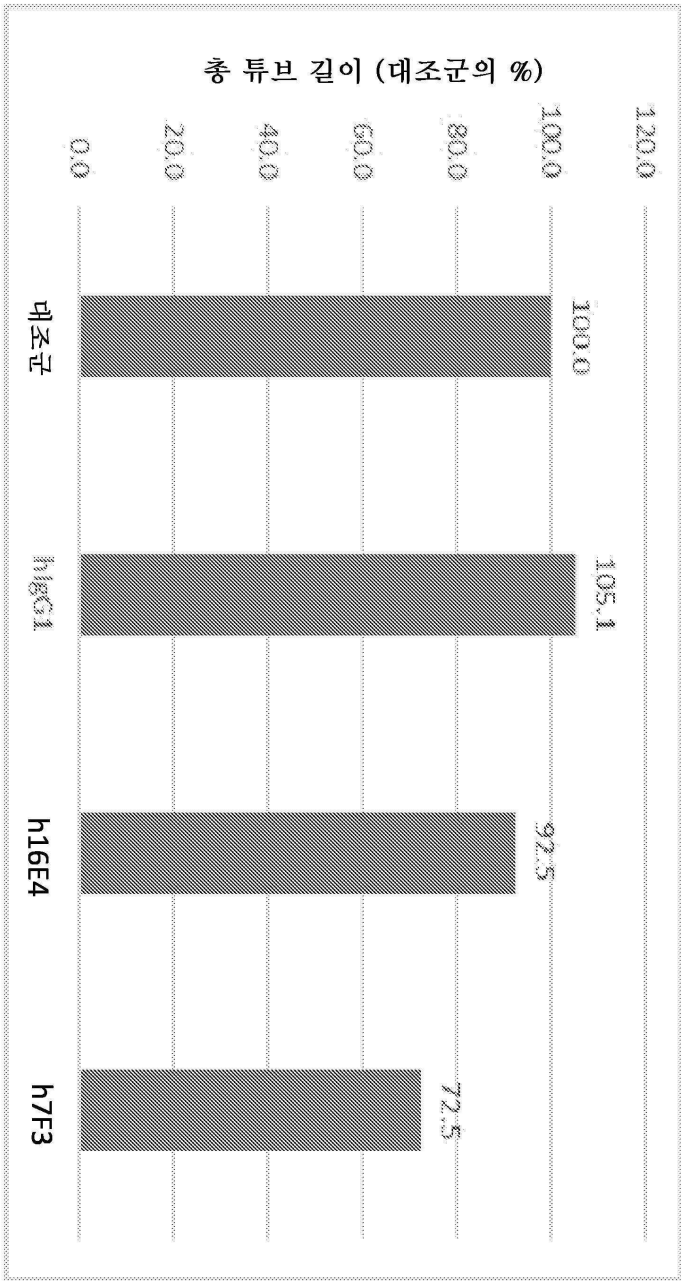
도면48


hCD93에 대한 hIGFBP7 결합을 차단하는 16E4의 옥텟 분석
(샘플 ID: IGFBP7)
nm
0
0.2
0.4
0
200
400
600
시간(s)
hIgG1
대조군
16E4-hIgG1.
h16E4
16E4-Hyb

도면49



도면50



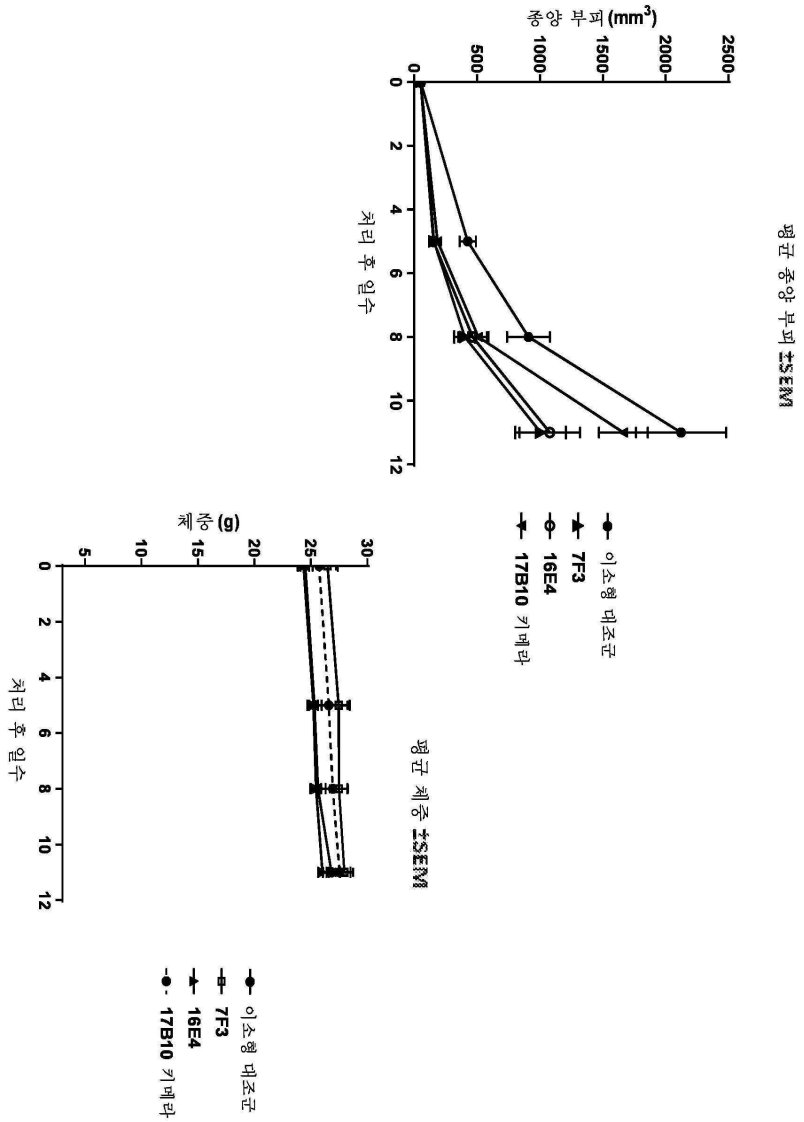
HUVEC 튜브 형성 검정

도면51

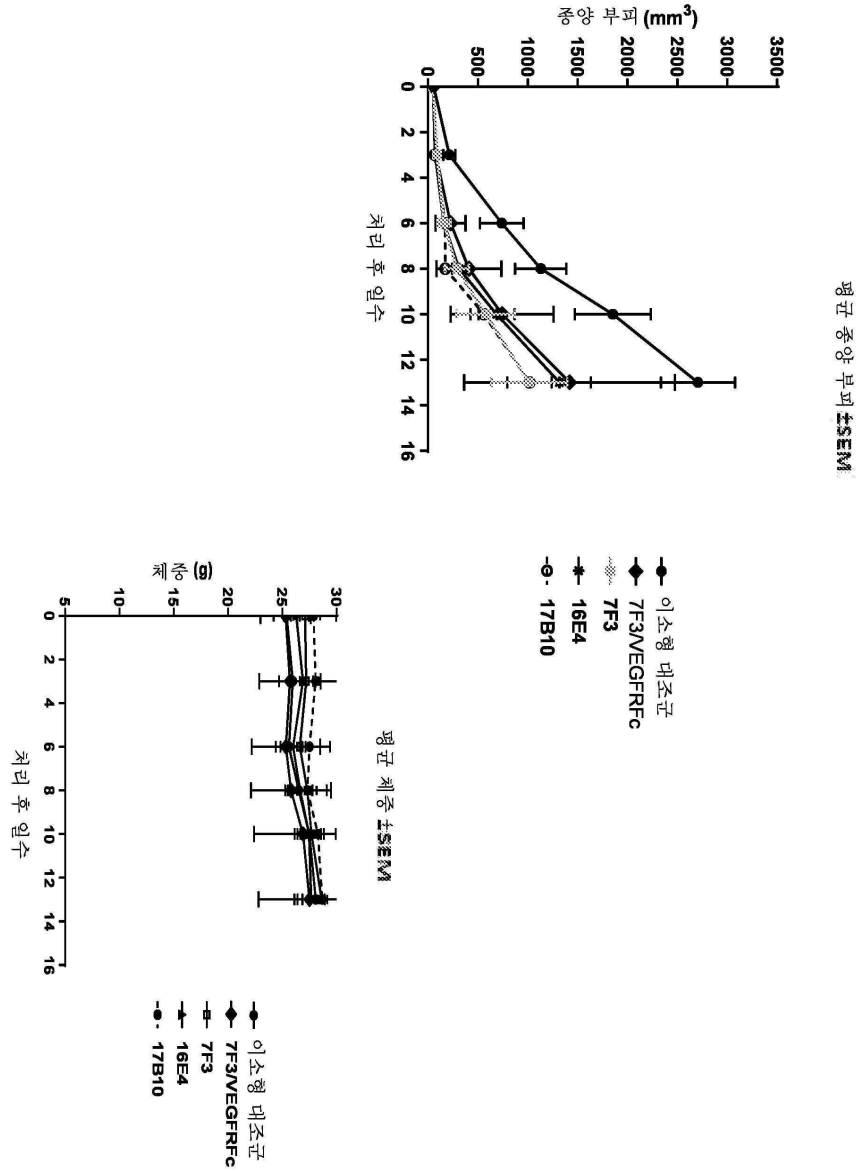
16E4, 7F3, 16A1, 및 17B10의 특성의 요약

클론명	이소형	hCD93 결합	시노 교차	마우스 교차	전체 세포 결합 (CHO-hCD93)	전체 세포 결합 (HEK293-mCD93)	IGFBP7 차단 (FACS)	MMRN2 차단 (FACS)	HUVEC 튜브 억제	종양 동물 모델
16E4	IgG1	+++	+++	-	+++	-	+	-	+	+ (B16)
7F3	IgG1	+++	+++	-	+++	-	+	+	+	+ (B16)
16A1	IgG1	+++	+++	+++	++	+	-	-	+	+ (B16, KPC)
17B10	IgG1	+++	+++	+++	+++	+	-	-	+	+ (B16)

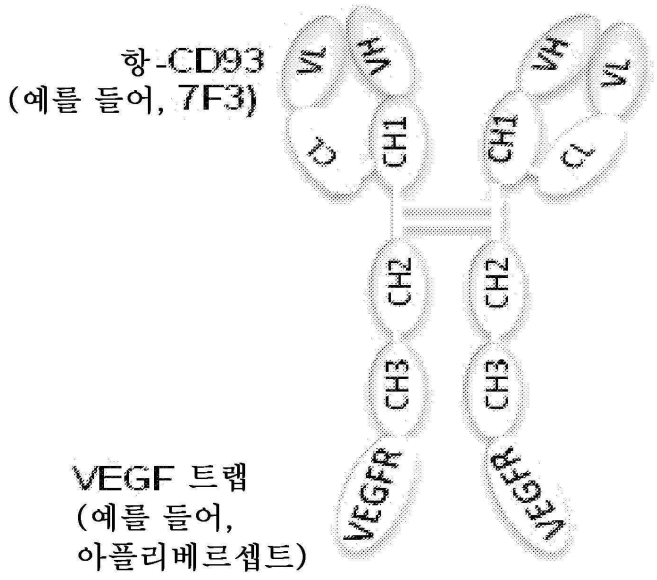
도면52a


평균 종양 부피 ±SEM
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
2500
0
2
4
6
8
10
12
처리 후 일수
이소형 대조군
7F3
16E4
17B10 키메라
평균 체중 ±SEM
체중 (g)
0
5
10
15
20
25
30
0
2
4
6
8
10
12
처리 후 일수
이소형 대조군
7F3
16E4
17B10 키메라

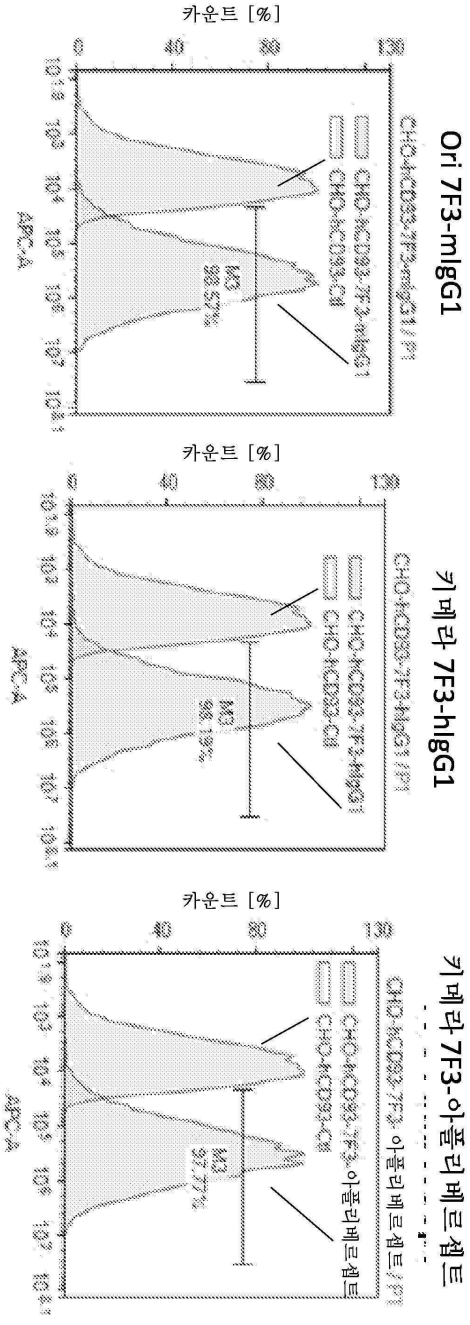
도면52c


평균 종양 부피±SEM
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
0 2 4 6 8 10 12 14 16
처리 후 일수
이소형 대조군
7F3/VEGFRFc
7F3
16E4
17B10
평균 체중±SEM
체중 (g)
5
10
15
20
25
30
0 2 4 6 8 10 12 14 16
처리 후 일수
이소형 대조군
7F3/VEGFRFc
7F3
16E4
17B10

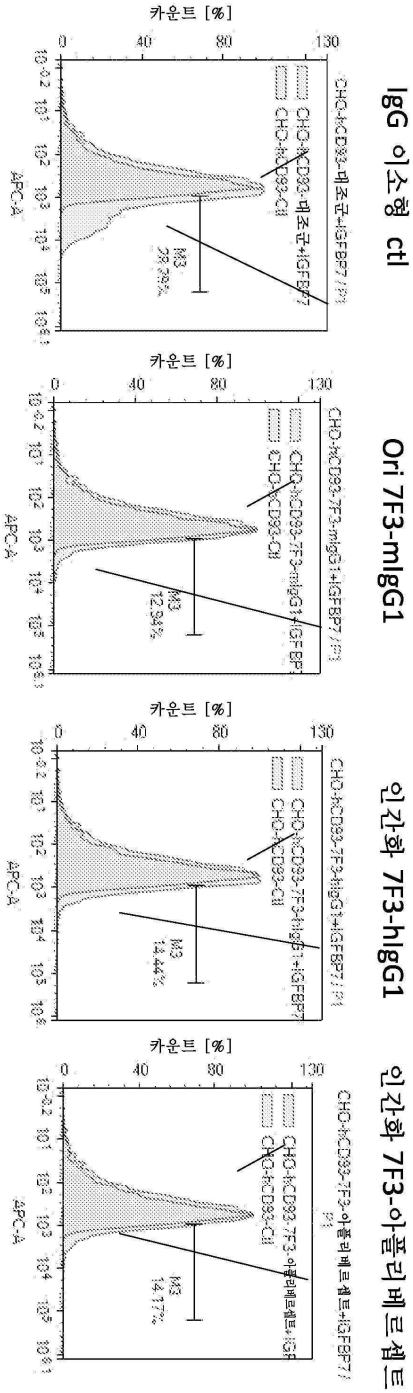
도면53a


항-CD93
(예를 들어, 7F3)
VL
VH
CL
CH1
CH1
VH
VL
CL
CH2
CH2
CH3
CH3
VEGFR
VEGFR
VEGF 트랩
(예를 들어,
아플리베르셉트)

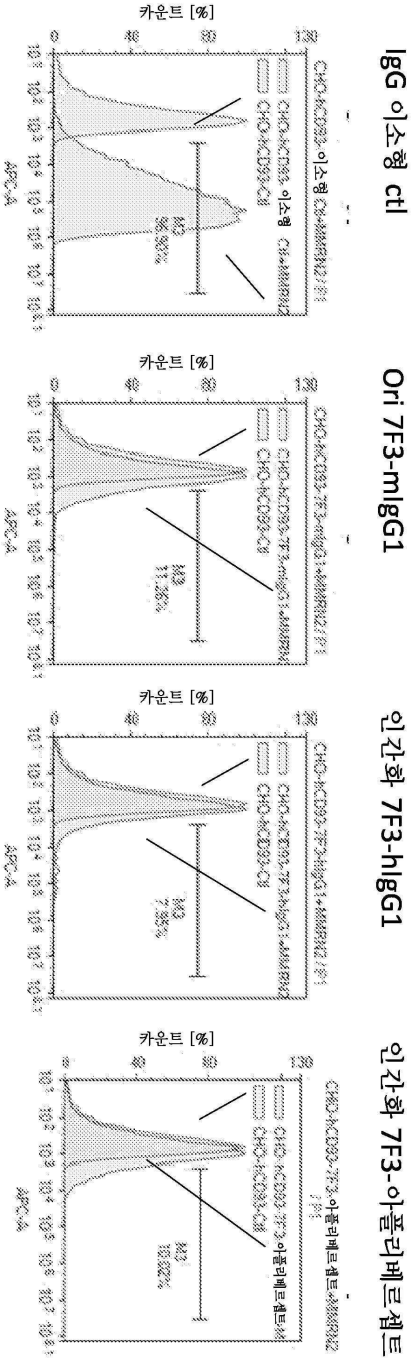
도면53b


Ori 7F3-mIgG1
키메라 7F3-hIgG1
키메라 7F3-아폴리베르셉트
카운트 [%]
APC-A
M3
98.57%
98.19%
97.77%

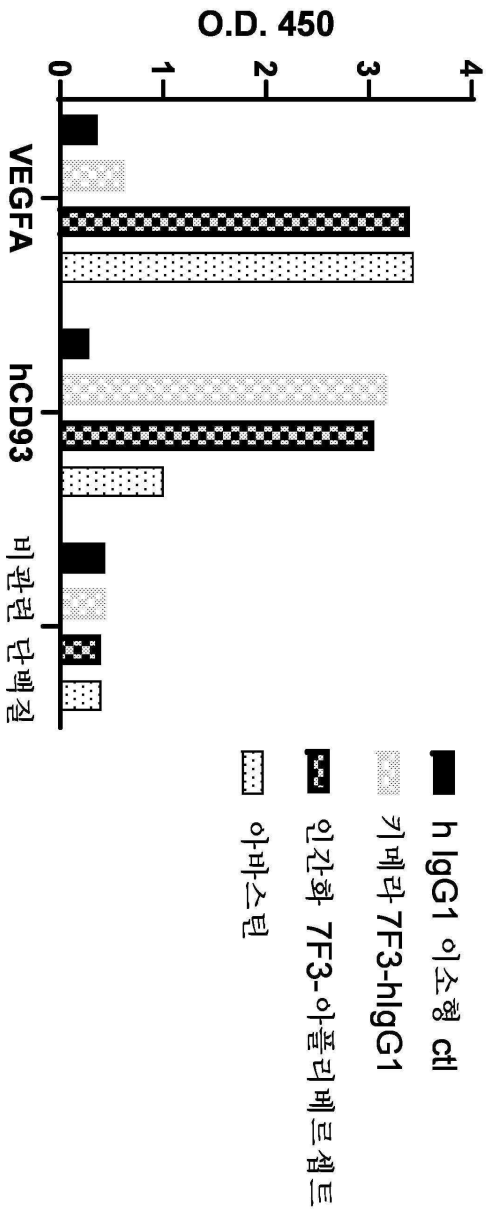
도면53c


IgG 이소형 ctl
Ori 7F3-mIgG1
인간화 7F3-hIgG1
인간화 7F3-아폴리베르셉트
카운트 [%]
APC-A
M3
39.78%
12.94%
14.44%
14.17%

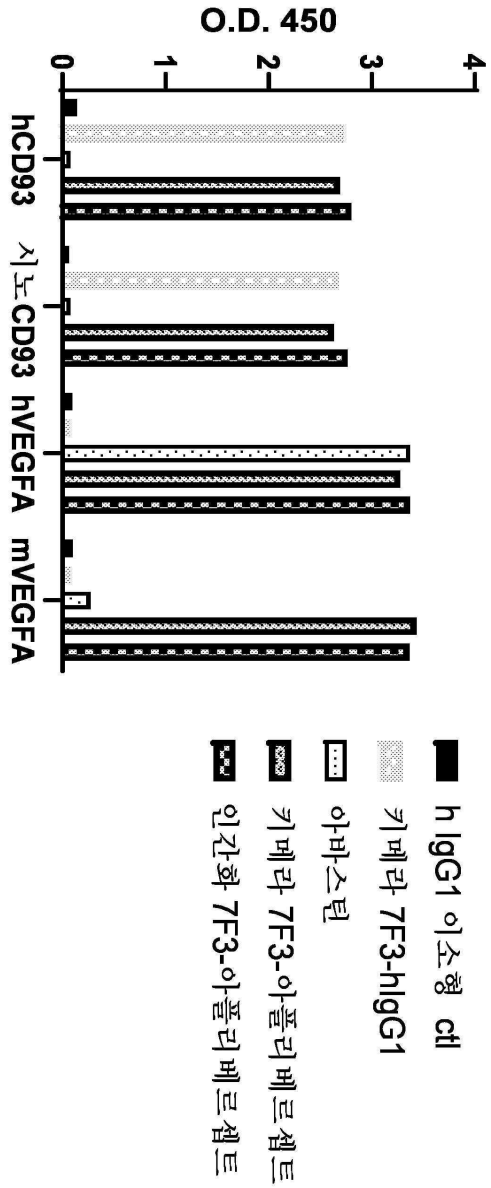
도면53d


IgG 이소형 ctl
Ori 7F3-mIgG1
인간화 7F3-hIgG1
인간화 7F3-아폴리베르셉트
카운트 [%]
APC-A
M2
11.53%
M2
7.38%
M2
13.02%

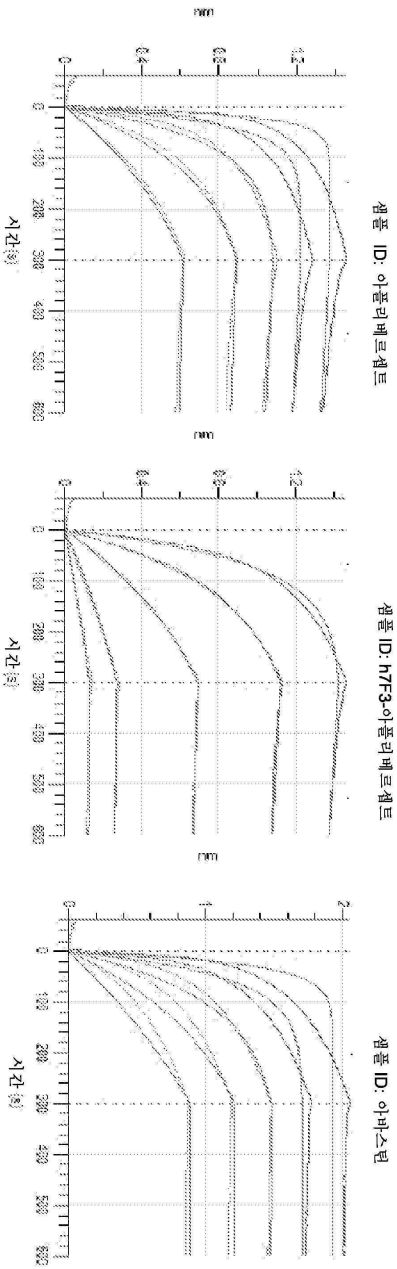
도면53e


O.D. 450
0
1
2
3
4
VEGFA
hCD93
비관련 단백질
h IgG1 이소형 ctl
키메라 7F3-hIgG1
인간화 7F3-아플리베르셉트
아바스틴

도면53f


O.D. 450
0
1
2
3
4
hCD93
시노CD93
hVEGFA
mVEGFA
h IgG1 이소형 ctl
키메라 7F3-hIgG1
아바스틴
키메라 7F3-아폴리베르셉트
인간화 7F3-아폴리베르셉트

도면53g



샘플 ID	KD (M)	KD 오차	ka (1/Ms)	ka 오차	kdis (1/s)	kdis 오차	Rmax
아플리베르셉트	9.29E-10	9.14E-11	1.21E+05	1.22E+03	1.12E-04	1.10E-05	1.3738
h7F3-아플리베르셉트	2.01E-09	8.13E-11	6.03E+04	2.44E+02	1.21E-04	4.88E-06	1.4527
아바스틴	3.89E-12		1.21E+05	1.52E+03	4.71E-07		1.9323

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.