



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월02일

(11) 등록번호 10-2828417

(24) 등록일자 2025년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/10* (2006.01)
C07K 16/42 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/1063 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7015375

(22) 출원일자(국제) 2018년11월01일

심사청구일자 2021년10월25일

(85) 번역문제출일자 2018년05월30일

(65) 공개번호 10-2018-0072821

(43) 공개일자 2018년06월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/059833

(87) 국제공개번호 WO 2017/079112

국제공개일자 2017년05월11일

(30) 우선권주장

62/250,095 2015년11월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2014179664 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

얀센 바이오테크 인코포레이티드

미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850

(72) 발명자

베로나 라루카

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로
드 1400

파워스 고든

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로
드 1400

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 18 항

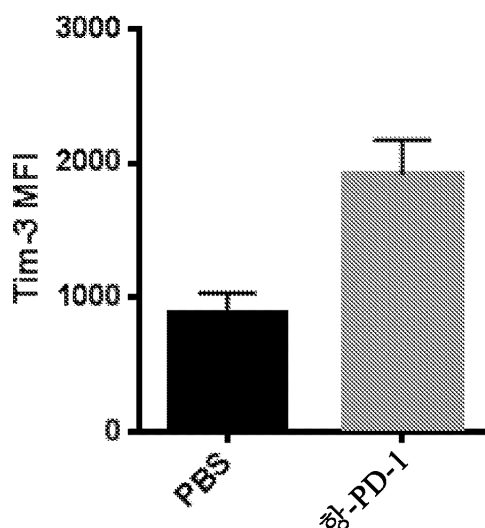
심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체, 항체 또는 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 및 이들의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07K 16/4258 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/71 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

사빈스 니나 치

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

드앤젤리스 닉키 에이.

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

샌틀리-마로또 샌드라

미국 94080 캘리포니아주 샌프란시스코 하버 웨이 169

위하젠 칼라 알.

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

우 생-지운

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

페란트 카트린

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

우바니 엔리케 주다이레

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

명세서

청구범위

청구항 1

각각 서열 번호 10, 14, 및 17의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 23, 26, 및 32의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체(antagonistic antibody) 또는 그의 항원-결합 부분.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열 번호 48의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 56의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 항체 또는 그의 항원-결합 부분.

청구항 3

제1항에 있어서, 항체가 인간 항체 또는 인간화 항체인, 항체 또는 그의 항원-결합 부분.

청구항 4

제1항에 있어서, 항체가

- a) Fc 영역 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 임의로 포함하는 IgG1 동종형(isotype);
- b) Fc 영역 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 임의로 포함하는 IgG2 동종형;
- c) Fc 영역 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 임의로 포함하는 IgG3 동종형;
- d) Fc 영역 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 임의로 포함하는 IgG4 동종형;
- e) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, 및 P331S 치환을 포함하는 IgG1 동종형;
- f) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함하는 IgG2 동종형;
- g) F234A, L235A, G237A, P238S, 및 Q268A 치환을 포함하는 IgG4 동종형;
- h) L234A, L235A, 또는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 동종형;
- i) F234A, L235A, 또는 F234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG4 동종형;
- j) V234A 치환을 포함하는 IgG2 동종형;
- k) S228P 치환을 포함하는 IgG4 동종형; 또는
- l) S228P, F234A, 및 L235A 치환을 포함하는 IgG4 동종형;이며,

여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따르는,

항체 또는 그의 항원-결합 부분.

청구항 5

제1항에 있어서, 서열 번호 72의 중쇄(HC) 및 서열 번호 73의 경쇄(LC)를 포함하는, 항체 또는 그의 항원-결합 부분.

청구항 6

제1항에 있어서, 항체가 이중특이성 항체이며, PD-L1(서열 번호 5), PD-L2(서열 번호 8), LAG-3(서열 번호 293), TIM-3(서열 번호 138), CEACAM-1(서열 번호 296), CEACAM-5(서열 번호 307), OX-40(서열 번호 279), GITR(서열 번호 271), CD27(서열 번호 280), VISTA(서열 번호 286), CD137(서열 번호 281), TIGIT(서열 번호 301), 또는 CTLA-4(서열 번호 292)와 임의로 결합하는 것인, 항체 또는 그의 항원-결합 부분.

청구항 7

- a) 서열 번호 48의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 56의 경쇄 가변 영역(VL)을 인코딩하거나, 또는
- b) 서열 번호 196 및 197의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는,
폴리뉴클레오티드.

청구항 8

제7항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 9

제8항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 10

PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 생성하는 방법으로서,

제9항의 숙주 세포를 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부분이 발현되는 조건에서 배양하는 단계; 및 상기 숙주 세포에 의해 생성된 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 회수하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 부분; 및 약제학적으로 허용되는 담체;를 포함하는, 암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 암이 고형 종양 또는 혈액성 악성종양인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 고형 종양이 흑색종, 폐암, 편평상피 비-소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer), 비-편평상피 NSCLC, 결장직장암, 전립선암, 거세-저항성 전립선암, 위암, 난소암, 위장암(gastric cancer), 간암, 췌장암, 갑상선암, 두경부의 편평상피세포 암종, 식도 또는 위장관의 암종, 유방암, 나팔관암, 뇌암, 요도암, 비뇨생식기암, 자궁내막암, 자궁경부암, 또는 암의 전이 병변인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 혈액성 악성종양이 림프종, 골수종, 또는 백혈병인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제2 치료제와 조합 사용하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 제2 치료제가

- a) 고형 종양 또는 혈액성 악성종양의 치료를 위한 치료 기준(standard of care) 약물;
- b) T 세포 활성화 분자의 작용제;
- c) CD86(서열 번호 264), CD80(서열 번호 265), CD28(서열 번호 266), ICOS(서열 번호 267), ICOS 리간드(서열 번호 268), TMIGD2(서열 번호 269), CD40(서열 번호 270), GITR(서열 번호 271), 4-1BB 리간드(서열 번호 272), HVEM(서열 번호 273), VISTA(서열 번호 286), CD137(서열 번호 281), TIGIT(서열 번호 301), 또는 BTLA(서열 번호 302)와 임의로 결합하는 것인, 항체 또는 그의 항원-결합 부분.

호 271), OX40 리간드(서열 번호 272), CD70(서열 번호 274), CD40L(서열 번호 275), TNFRSF25(서열 번호 264), LIGHT(서열 번호 277), GITR 리간드(서열 번호 278), OX-40(서열 번호 279), CD27(서열 번호 280), CD137(서열 번호 281), NKG2D(서열 번호 282), CD48(서열 번호 283), CD226(서열 번호 284), 또는 MICA(서열 번호 285)의 작용제;

d) T 세포 저해 분자의 저해제;

e) PD-1(서열 번호 1), PD-L1(서열 번호 5), PD-L2(서열 번호 8), VISTA(서열 번호 286), BTNL2(서열 번호 287), B7-H3(서열 번호 288), B7-H4(서열 번호 289), HVEM(서열 번호 290), HHLA2(서열 번호 291), CTLA-4(서열 번호 292), LAG-3(서열 번호 293), TIM-3(서열 번호 138), BTLA(서열 번호 294), CD160(서열 번호 295), CEACAM-1(서열 번호 296), LAIR1(서열 번호 297), TGF β (서열 번호 298), IL-10(서열 번호 299), CD96(서열 번호 300), TIGIT(서열 번호 301), NKG2A(서열 번호 302), CD112(서열 번호 303), CD47(서열 번호 304), SIRPA(서열 번호 305), 또는 CD244(서열 번호 306)의 저해제;

f) TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체;

g)

- i) 각각 서열 번호 145 및 155;
- ii) 각각 서열 번호 146 및 156;
- iii) 각각 서열 번호 148 및 157;
- iv) 각각 서열 번호 147 및 155;
- v) 각각 서열 번호 149 및 158;
- vi) 각각 서열 번호 150 및 159;
- vii) 각각 서열 번호 151 및 160;
- viii) 각각 서열 번호 152 및 161;
- ix) 각각 서열 번호 153 및 162;
- x) 각각 서열 번호 154 및 163;

또는

xi) 각각 서열 번호 172 및 173의 VH 및 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체;

h) 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR: fibroblast growth factor receptor) 저해제;

i) 백신;

j) GITR과 특이적으로 결합하는 작용 항체(agonistic antibody);

k) OX40과 특이적으로 결합하는 작용 항체;

l) 각각 서열 번호 309 및 310의 VH 및 VL을 포함하는, OX40에 특이적으로 결합하는 작용 항체;

m) 각각 서열 번호 311 및 312의 VH 및 VL을 포함하는, OX40에 특이적으로 결합하는 작용 항체;

n) CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체;

o) 방사선 요법;

또는

p) 수술;인,

약제학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 동시, 순차 또는 별도 투여에 의하여 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제2 치료제와 조

합 사용하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 항체를 포함하는, 암 치료용 키트.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술분야

서열 목록

본 출원은 EFS-웹을 통해 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체 내용이 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 2016년 10월 28일자로 생성된 ASCII 텍스트 파일은 JBI5071WOPCT_ST25.txt 로 명명되고 크기가 418 킬로바이트이다.

기술분야

본 발명은 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체, 항체 또는 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 이들의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

면역 시스템은 동시자극성(costimulatory) 및 동시억제성(co-inhibitory) 리간드 및 수용체의 네트워크에 의해 엄격하게 제어된다. 이러한 분자들은 T 세포 활성화를 위하여 2차 신호를 제공하고, 자신에 대한 면역력을 제한하면서 감염 및 종양에 대한 면역 반응을 최대화하도록 양성 신호 및 음성 신호의 균형 잡힌 네트워크를 제공한다(문헌[Wang *et al.*, (Epub Mar. 7, 2011) *J Exp Med* 208(3):577-92]; 문헌[Lepeniec *et al.*, (2008) *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 8:279-288]).

항종양 면역 반응을 촉진하기 위해 T 세포 내의 동시억제성 경로를 표적화하는 면역 체크포인트 요법은 암 환자의 임상 진전에 진보를 유발했다.

PD-1은 종양 미세환경(TME: tumor microenvironment)에서 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 작용을 억제하는 음성 면역 체크포인트 분자이다. 그의 리간드(PD-L1 및 PD-L2)와의 PD-1 결합(engagement)은 T 세포 수용체 신호전달의 다운스트림에 있는 다중 경로를 저해함으로써 종양에서 T 세포 무반응(anergy) 및 소진을 촉진하여, 감소된 T 세포 생존, 성장 및 증식, 훼손된 이펙터 작용, 및 변경된 대사작용을 유발한다. 전임상 연구는 PD-1 경로 차단이 T 세포 소진을 역전시키고 항-종양 면역력을 자극할 수 있다는 것을 입증하였다.

그러므로 PD-1 경로는 (TME)에서 T 세포 작용의 하향조절 및 면역 파괴를 통한 종양의 회피에 기여한다. TME에서, 소진된 T 세포는 고수준의 PD-1을 발현시킴에 더하여, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CD244, TIGIT, 및 CD160을 포함하는 다른 저해성 수용체를 발현시킨다(예를 들어, 문헌[Pauken & Wherry; 2015, *Trends in Immunology* 36(4): 265-276] 참조).

TIM-3은 IFN- γ 를 분비하는 Th1(T 헬퍼 1) CD4⁺ 세포 및 세포독성 CD8⁺ T 세포 상에서 발현되는 막관통 수용체이다. TIM-3은 일반적으로 미접촉 T 세포 상에서 발현되는 것이 아니라, 활성화된 이펙터 T 세포 상에서 상향조절된다. TIM-3은 생체내에서 면역력 및 반응을 조절하는 역할을 한다(문헌[Hastings *et al.*, (2009) *Eur J Immunol* 39(9):2492-501] 참조).

PD-1 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제5,897,862호 및 제7,488,802호, 및 국제 특허 출원 공개 W02004/004771호, W02004/056875호, W02006/121168호, W02008/156712호, W02010/029435호, W02010/036959호, W02011/110604호, W02012/145493호, W02014/194302호, W02014/206107호, W02015/036394호, W02015/035606호, W02015/085847호, W02015/112900호, 및 W02015/112805호에 기재되어 있다.

TIM-3 항체는, 예를 들어, 문헌[Monney *et al.*, *Nature* (2002) 415(6871):536-41], 및 국제 특허 출원 공개 W02011/155607호, W02013/006490호, 및 W02015/117002호에 기재되어 있다.

TIM-3 항체 및 PD-L1 항체의 조합은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 W02011/159877호에 평가되어 있다.

항-PD-1/PD-L1 항체가 다수의 고형 종양을 가진 환자에서 임상 반응을 촉진하는 것으로 입증되어 있지만, 반응률은 여전히 매우 낮아서, 사전치료된 환자에서 약 15% 내지 20%이다(문헌[Swaika *et al.*, (2015) *Mol Immunol* doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009]).

그러므로, 암 면역요법, 및 면역 반응의 향상으로부터 이익을 얻을 다른 병태, 예컨대 만성 감염의 치료에 사용하기 위한, PD-1 및 TIM-3과 같은 체크포인트 저해제의 면역억제 활성을 저해하는 새로운 치료제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

- [0015] 본 발명은 각각 서열 번호 82, 83, 및 84, 또는 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체(antagonistic antibody)를 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 82, 83, 및 84의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체를 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체를 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 소정의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체를 제공한다.
- [0019] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 소정의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체를 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한 치료제 또는 조영제에 연결된 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 포함하는 면역접합체를 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 VH, 항체 VL, 또는 항체 VH 및 항체 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [0023] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 VH, 항체 VL, 또는 항체 VH 및 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.
- [0024] 본 발명은 또한 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0025] 본 발명은 또한 항체가 발현되는 조건에서 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포에 의해 생성된 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항체를 생성하는 방법을 제공한다.
- [0026] 본 발명은 또한, 본 발명의 단리된 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0027] 본 발명은 또한, 본 발명의 단리된 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 면역 반응을 향상시키는 데 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 면역 반응을 향상시키는 방법을 제공한다.
- [0028] 본 발명은 또한 본 발명의 항체에 결합하는 항-이디오타입(anti-idiotypic) 항체를 제공한다.
- [0029] 본 발명은 또한 본 발명의 항체를 포함하는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1a는 항-PD-1 항체로 치료한 후에 종양에서 TIM-3 표면 발현이 상승됨을 나타낸다. 확립된 CT26 결장 암종 종양을 가진 Balb/c 마우스를 항-PD-1 항체 또는 비히클로 격주로 치료하였다. 제22일에 종양을 수확하고 유세포측정기를 사용하여 종양-침윤 T 세포 상에서 TIM-3 발현을 평가하였다. MFI: 평균 형광 세기. PBS: 대조군
- 도 1b는 항-PD-1 항체로 치료한 후에 종양 침윤 림프구(TIM: tumor infiltrated lymphocyte) 상에서 TIM-3 표면 발현이 상승됨을 나타낸다. 확립된 MC38 결장 암종 종양을 가진 Balb/c 마우스를 항-PD-1 항체 또는 비히클로 격주로 치료하였다. 비히클 치료(PBS) 또는 항-PD-1 항체 치료(PD-1) 동물에서 총 CD8 TIL 개체군 상의 TIM-3 발현의 기하 평균 형광 세기(gMFI)를 나타낸다. $p=0.003$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군.
- 도 1c는 비히클(PBS) 또는 항-PD-1 항체(PD-1)로 치료된 마우스로부터 수확한 MC38 종양에서 총 $CD8^{+}$ TIL의 TIM-3⁺ CD8 세포의 상대 빈도를 나타낸다. $p=0.045$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군.
- 도 2a는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-PD-1 항체로 치료된 동물(PD-1 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의

TIL 상에서 CD137 표면 발현(gMFI)이 상승됨을 나타낸다. $p=0.005$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 2b는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-PD-1 항체로 치료된 동물(PD-1 군)에서 MC38 결장 암종 종양에서 총 CD8⁺ TIL의 CD137⁺ CD8 세포의 상대 빈도가 상승됨을 나타낸다. $p=0.0475$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 3a는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-PD-1 항체로 치료된 동물(PD-1 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의 TIL 상에서 OX40 표면 발현(gMFI)이 상승됨을 나타낸다. $p=0.0013$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 3b는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-PD-1 항체로 치료된 동물(PD-1 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의 총 CD8⁺ TIL의 OX40⁺ CD8 세포의 상대 빈도가 상승됨을 나타낸다. $p=0.03$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 4a는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-PD-1 항체로 치료된 동물(PD-1 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의 TIL 상에서 GITR 표면 발현(gMFI)이 상승됨을 나타낸다. $p=0.0004$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 4b는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-PD-1 항체로 치료된 동물(PD-1 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의 총 CD8⁺ TIL의 GITR⁺ CD8 세포의 상대 빈도가 상승됨을 나타낸다. $p=0.0015$ 비히클 대 항-PD-1 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 5는 항-PD-1 항체 치료 후에 항-TIM-3 항체를 이용하는 치료는 항원-특이적 면역 반응을 추가로 유도함을 나타낸다. CMV 양성 공여자로부터의 PBMC를 사용하는 CMV 검정에서 항체를 시험하였으며, 여기에서 항원-특이적 면역 반응은 pp65 펩티드 풀(peptide pool)로 유도하였다. 세포를 5 일 동안 항-PD-1 항체 PD1B244로 처리하고, 재자극하고, 24 시간 동안 항-TIM-3 항체 TM3B105로 처리하였다. IFN- γ 분비의 증가를 측정함으로써 면역 반응을 결정하였다. IgG2s Iso: IgG2시그마(IgG2sigma) 동종형(isotype) 대조군 CMV: 항체의 부재 하에 사이토메갈로바이러스 p65 펩티드로 처리한 샘플.

도 6은 선택된 항-PD-1 항체의 HCDR1 서열 및 HCDR1 속 서열(genus sequence)을 나타낸다.

도 7은 선택된 항-PD-1 항체의 HCDR2 서열 및 HCDR2 속 서열을 나타낸다.

도 8은 선택된 항-PD-1 항체의 HCDR3 서열 및 제1 HCDR3 속 서열을 나타낸다.

도 9는 선택된 항-PD-1 항체의 HCDR3 서열 및 제2 HCDR3 속 서열을 나타낸다.

도 10은 선택된 항-PD-1 항체의 LCDR1 서열 및 LCDR1 속 서열을 나타낸다.

도 11은 선택된 항-PD-1 항체의 LCDR2 서열 및 LCDR2 속 서열을 나타낸다.

도 12는 선택된 항-PD-1 항체의 LCDR3 서열 및 LCDR3 속 서열을 나타낸다.

도 13은 선택된 항-TIM-3 항체의 HCDR1 서열 및 HCDR1 속 서열을 나타낸다. MOE(몬트리올 소재의 CCG)에서 항체 모델링에 대한 기본 프로토콜을 사용하여 모든 Fv(VH/VL 쌍)에 대한 분자 모델을 생성함으로써 속 서열을 결정하였다. 상이한 길이를 갖는 CDR의 경우, 구조적으로 보존된 영역에 기초하여 이러한 구조적 모델을 정렬하였으며, 구조적으로 균등한 CDR 위치를 확인하였다.

도 14는 선택된 항-TIM-3 항체의 HCDR2 서열 및 HCDR2 속 서열을 나타낸다. HCDR2 속 서열은 도 10에 대해 기재된 바와 같이 생성되었다.

도 15는 선택된 항-TIM-3 항체의 HCDR3 서열 및 제1 HCDR3 속 서열을 나타낸다. HCDR3 속 서열은 도 10에 대해 기재된 바와 같이 생성되었다.

도 16은 선택된 항-TIM-3 항체의 LCDR1 서열 및 LCDR1 속 서열을 나타낸다. LCDR1 속 서열은 도 10에 대해 기재된 바와 같이 생성되었다.

도 17은 선택된 항-TIM-3 항체의 LCDR2 서열 및 LCDR2 속 서열을 나타낸다. LCDR2 속 서열은 도 10에 대해 기재된 바와 같이 생성되었다.

도 18은 선택된 항-TIM-3 항체의 LCDR3 서열 및 LCDR3 속 서열을 나타낸다. LCDR3 속 서열은 도 10에 대해 기재된 바와 같이 생성되었다.

도 19a는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-TIM-3 항체로 치료된 동물(TIM-3 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의 TIL 상에서 TIGIT 표면 발현(gMFI)이 상승됨을 나타낸다. $p=0.0181$ 비히클 대 항-TIM-3 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 19b는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-TIM-3 항체로 치료된 동물(TIM-3 군)에서 MC38 결장 암종 종양 내의 총 CD8+ TIL의 TIGIT+ CD8 세포의 상대 빈도가 상승됨을 나타낸다. $p=0.0475$ 비히클 대 항-TIM-3 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 20a는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-TIM-3 항체로 치료된 동물(TIM-3 군)에서 CT26 결장 암종 종양 내의 TIL 상에서 TIGIT 표면 발현(gMFI)이 상승됨을 나타낸다. $p<0.001$ 비히클 대 항-TIM-3 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 20b는 비히클 치료(PBS) 군에 비교할 때 항-TIM-3 항체로 치료된 동물(TIM-3 군)에서 CT26 결장 암종 종양 내의 총 CD8+ TIL의 TIGIT+ CD8 세포의 상대 빈도가 상승됨을 나타낸다. $p=0.0105$ 비히클 대 항-TIM-3 항체 치료군. 각각의 지점은 1 마리의 마우스를 나타낸다. 데이터는 2회 이상의 독립적인 실험의 대표 데이터이다.

도 21은 항-PD-1 또는 항-TIM-3 작용 차단성 항체의 존재 또는 부재 하에 흑색종 항원 펩티드 풀(NY-ESO, gp100, MART-1)로 자극한 치료 미접촉 흑색종 환자로부터의 흑색종 환자 PBMC에서 말초 T 세포 상의 TIM-3 발현의 상향조절을 나타낸다. 제6일에 재자극된 세포 상의 유세포측정에 의해 TIM-3의 발현을 결정하였다.

도 22a는 TM3B403 처리가 IL-2 자극 인간 PBMC에서 활성화 NK 세포의 빈도를 증가시킴을 나타낸다. IgG2s: 동종형 대조군 NK 세포 활성화는 자극된 PBMC에서 CD69 발현 세포의 백분율(%)로서 평가하였다.

도 22b는 TM3B403 처리가 IL-2 자극 인간 PBMC에서 활성화 NK 세포의 빈도를 증가시킴을 나타낸다. IgG2s: 동종형 대조군 NK 세포 활성화는 자극된 PBMC에서 CD25 발현 세포의 백분율(%)로서 평가하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 명세서에 인용된, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 마치 완전히 기재된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시 형태들을 설명하기 위한 것이며, 한정하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않으면, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0033] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험 실시예에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.
- [0034] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 2개 이상의 세포의 조합 등을 포함한다.
- [0035] "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합한다" 또는 "결합한다"는 항체가 항원 또는 항원 내의 에피토프(epitope)에 대해 다른 항원들에 대한 친화성보다 더 큰 친화성으로 결합하는 것을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 약 1×10^{-8} M 이하, 예를 들어 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 약 1×10^{-11} M 이하, 또는 약 1×10^{-12} M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하며, 이때 전형적으로 K_D 는 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 그의 K_D 보다 적어도 100배 더 적다. 해리 상수는 표준 절차를 사용하여 측정될 수 있다. 그러나, 항원 또는 항원 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 관련 항원들에 대한, 예를 들어 다른 종, 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰거스(cynomolgus), 사이노(cyno)), 판 트로글로디테스(*Pan troglodytes*)(침팬지, 침프(chimp)) 또는 칼리트릭스 자쿠스(*Callithrix jacchus*)(코먼 마모셋(common marmoset), 마모셋)로부터의 동일한 항원(상동체)에 대한 교차-반응성을 가질 수 있다. 단일특이성 항체는 하나의 항원 또는 하나의 에피토프와 특이적으로 결합하지만, 이중특이성 항체는 2개의 별개의 항원 또는 2개의 별개의 에피토프와 특이적으로 결합한다.

- [0036] "항체"는 광의를 의미하며, 무린, 인간, 인간화, 및 키메라 단일클론 항체를 포함하는 단일클론 항체, 항원-결합 단편, 이중특이성 또는 다중특이성 항체, 이량체성, 사량체성, 또는 다량체성 항체, 단일쇄 항체, 도메인 항체를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 필요한 특이성의 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. "전장(full length) 항체"는 이항화물 결합에 의해 상호연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄뿐만 아니라 그의 다량체(예를 들어, IgM)로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH) 및 중쇄 불변 영역(도메인 CH1, 힌지 CH2 및 CH3으로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 추가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트로 구성되며, 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 하기의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4.
- [0037] "상보성 결정 영역(CDR)"은 항체 내의 "항원 결합 부위"이다. CDR은 다양한 용어를 사용하여 정의할 수 있다: (i) 상보성 결정 영역(CDR), VH 내에 3개(HCDR1, HCDR2, HCDR3) 및 VL 내에 3개(LCDR1, LCDR2, LCDR3)는 서열 가변성에 기초한다(문헌[Wu and Kabat, (1970) *J Exp Med* 132:211-50]; 문헌[Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]). (ii) "초가변 영역", "HVR", 또는 "HV", VH 내에 3개(H1, H2, H3) 및 VL 내에 3개(L1, L2, L3)는 초티아(Chothia) 및 레스크(Lesk)에 의해 정의된 바와 같이 구조 내에서 초가변성인 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다(문헌[Chothia and Lesk, (1987) *Mol Biol* 196:901-17]). International ImMunoGeneTics(IMG) 데이터베이스(<http://www.imgt.org>)는 항원-결합 부위의 표준화된 번호화 및 정의를 제공한다. CDR, HV, 및 IMGT 도해 사이의 관련성은 문헌[Lefranc *et al.*, (2003) *Dev Comparat Immunol* 27:55-77]에 기재되어 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" 및 "LCDR3"은 본 명세서에 달리 명시적으로 기재되어 있지 않는 한, 상기에 기재된 방법들인 카바트, 초티아 또는 IMGT 중 임의의 것에 의해 정의된 CDR을 포함한다.
- [0038] 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 정해될 수 있다. IgA 및 IgG는 동종형 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 추가로 하위-분류된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 명확하게 별개인 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 정해될 수 있다.
- [0039] "항체 단편" 또는 "항원-결합 부분"은 모(parental) 전장 항체의 항원 결합 특성을 보유하는 면역글로불린 분자의 일부분을 지칭한다. 예시적인 항원-결합 부분은 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, 2, 및 3, 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, 2, 및 3, 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), Fab, F(ab')₂, Fd, 및 Fv 단편뿐만 아니라 하나의 VH 또는 VL 도메인으로 구성된 도메인 항체(dAb)이다. VH 및 VL 도메인은 합성 링커를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 1가 항원 결합 부위, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 이중항체(diabody)를 형성하기 위해, VH/VL 도메인은 분자 간에, 또는 VH 및 VL 도메인이 별도의 단일쇄 항체 작제물에 의해 발현되는 경우에는 분자내에, 쌍을 이룰 수 있으며; 이는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 W01998/44001호, W01988/01649호, W01994/13804호, 및 W01992/01047호에 기재되어 있다.
- [0040] "단일클론 항체"는, 항체 중쇄로부터의 C-말단 라이신의 제거와 같은 가능한 잘 알려진 변경을 제외하고는, 각각의 중쇄 및 각각의 경쇄 내에 단일 아미노산 조성을 갖는 항체 집단을 지칭한다. 단일클론 항체는, 다중특이성 단일클론 항체가 2개 이상의 별개의 항원 또는 에피토프와 결합하는 것을 제외하고는, 전형적으로 하나의 항원 에피토프와 결합한다. 이중특이성 단일클론 항체는 2개의 별개의 항원 에피토프와 결합한다. 단일클론 항체는 항체 집단 내에 이중 당화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성, 또는 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 다중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 항체 또는 삼중특이성 항체는 용어 단일클론 항체 내에 포함된다.
- [0041] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체들이 실질적으로 없는 항체 또는 항체 단편을 지칭한다(예를 들어, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 PD-1 이외의 항원과 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다). TIM-3과 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 TIM-3 이외의 항원과 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다. 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체의 경우, 이중특이성 항체는 PD-1 및 TIM-3 둘 모두와 특이적으로 결합하고, PD-1 및 TIM-3 이외의 항원과 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다. "단리된 항체"는 더 높은 순도로 단리된 항체, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 순도인 항체를 포함한다.

- [0042] "인간화 항체"는 하나 이상의 CDR이 비-인간 종으로부터 유래되고 가변 영역 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 영역 내에 의도적으로 도입된 돌연변이를 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 생식세포계열(germline) 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.
- [0043] "인간 항체"는 프레임워크 및 모든 6개 CDR 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래되는, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 이 항체가 불변 영역 또는 불변 영역의 일부분을 포함하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 기원의 서열로부터 유래된다.
- [0044] 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 얻어지는 경우, 인간 기원의 서열"로부터 유래되는" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 그러한 예시적인 시스템은, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로불린 유전자좌를 담지하는 유전자도입 인간 이외의 동물, 예컨대 마우스 또는 래트를 포함한다. "인간 항체"는 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자와 비교할 때 아미노산 차이를 포함할 수 있는데, 이는, 예를 들어 천연 발생 체세포 돌연변이 또는 프레임워크 또는 항원 결합 부위 내로의 의도적인 치환 도입, 또는 둘 모두에 기인한다. 전형적으로, 인간 항체는 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다. 일부 경우에, "인간 항체"는, 예를 들어 문헌[Knappik *et al.*, (2000) *J Mol Biol* 296:57-86]에 기재된 바와 같이 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 공통 프레임워크 서열을 함유하거나, 예를 들어 문헌[Shi *et al.*, (2010) *J Mol Biol* 397:385-96] 및 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호에 기재된 바와 같이 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 혼입된 합성 HCDR3을 함유할 수 있다.
- [0045] 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 인간 항체는, 합성 CDR 및/또는 합성 프레임워크를 혼입시킨 파지 디스플레이와 같은 시스템을 사용하여 생성될 수 있거나, 시험관내 돌연변이생성(*in vitro* mutagenesis)을 거쳐서 항체 특성을 개선하여, 생체내에서 인간 항체 생식세포계열 레퍼토리에 의해 발현되지 않는 항체를 생성할 수 있다.
- [0046] "제조함"은 제조함 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체 및 다른 단백질을 지칭한다.
- [0047] "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 지칭한다. 에피토프는 전형적으로 아미노산 또는 당류 측쇄와 같은 모이어티(moiety)의 화학적으로 활성(예컨대, 극성, 비극성 또는 소수성)인 표면 그룹화(grouping)로 이루어지며, 특이적인 3차원 구조 특징뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 입체구조 공간 단위(conformational spatial unit)를 형성하는 연속 및/또는 불연속 아미노산으로 구성될 수 있다. 불연속 에피토프의 경우, 항원의 선형 서열의 상이한 부분으로부터의 아미노산이 단백질 분자의 접힘을 통해 3차원 공간에서 아주 근접하게 된다. 항체 "에피토프"는 에피토프를 확인하기 위해 사용되는 방법론에 따라 달라진다.
- [0048] "다중특이성"은 적어도 2개의 별개의 항원 또는 이러한 항원 내의 적어도 2개의 별개의 에피토프, 예를 들어 3개, 4개 또는 5개의 별개의 항원 또는 에피토프와 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다.
- [0049] "이중특이성"은 2개의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개의 별개의 에피토프와 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 이중특이성 항체는 다른 관련 항원들에 대한, 예를 들어 다른 종, 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(사이노몰거스, 사이노), 판 트로글로디테스(침팬지, 침프) 또는 칼리트릭스 자쿠스(코먼 마모셋, 마모셋)로부터의 동일한 항원(상동체)에 대한 교차-반응성을 가질 수 있거나, 2개 이상의 별개의 항원 사이에 공유되는 에피토프와 결합할 수 있다.
- [0050] "변이체"는 하나 이상의 변형(modification), 예를 들어 치환, 삽입, 또는 결실에 의해 참조 폴리펩티드 또는 참조 폴리뉴클레오티드와 상이한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0051] "벡터"는 생물 시스템 내에서 복제될 수 있는 또는 그러한 시스템들 사이에서 이동할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 전형적으로 벡터 폴리뉴클레오티드는 생물 시스템에서 이들 폴리뉴클레오티드의 복제 또는 유지를 용이하게 하는 기능을 하는 복제 기점, 폴리아데닐화 신호 또는 선택 마커와 같은 요소들을 포함한다. 그러한 생물 시스템의 예에는 벡터를 복제할 수 있는 생물 구성요소들을 이용하는 세포 시스템, 바이러스 시스템, 동물 시스템, 식물 시스템 및 재구성된 생물 시스템이 포함될 수 있다. 벡터를 포함하는 폴리뉴클레오티드는

DNA 또는 RNA 분자 또는 이들의 혼성체일 수 있다.

- [0052] "발현 벡터"는 발현 벡터 내에 존재하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 번역을 유도하기 위하여 생물 시스템 또는 재구성된 생물 시스템에서 이용될 수 있는 벡터를 지칭한다.
- [0053] "폴리뉴클레오티드"는 당-포스페이트 골격 또는 다른 균등한 공유결합적 화학 특성에 의해 공유 연결된 뉴클레오티드의 세를 포함하는 합성 분자를 지칭한다. cDNA는 폴리뉴클레오티드의 전형적인 예이다.
- [0054] "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 폴리펩티드를 형성하도록 펩티드 결합에 의해 연결된 적어도 2개의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 지칭한다. 50개 미만의 아미노산의 작은 폴리펩티드는 "펩티드"로 지칭될 수 있다.
- [0055] PD-1은 인간 세포 예정사 단백질 1(programmed cell death protein 1), PD-1을 지칭한다. PD-1은 CD279 또는 PDCD1로도 공지되어 있다. 성숙 인간 PD-1(신호 서열이 없음)의 아미노산 서열을 서열 번호 1에 나타낸다. 세포의 도메인은 서열 번호 1의 잔기 1 내지 150에 걸쳐 이어져 있고, 막관통 도메인은 잔기 151 내지 171에 걸쳐 이어져 있고, 세포질 도메인은 잔기 172 내지 268에 걸쳐 이어져 있다. 본 명세서 전체에 걸쳐, 인간 PD-1의 세포의 도메인 "huPD1-ECD"는 서열 번호 1의 잔기 1 내지 149의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 지칭하며, 이를 서열 번호2에 나타낸다. 본 명세서에서 "PD-1"은, 명백하게 반대로 언급되지 않는 한, 인간 성숙 PD-1을 지칭한다.
- [0056] TIM-3은 HAVCR2라고도 불리는 인간 간염 A 바이러스 세포 수용체 2를 지칭한다. 성숙 인간 TIM-3(신호 서열이 없음)의 아미노산 서열을 서열 번호 138에 나타낸다. 세포의 도메인은 서열 번호 138의 잔기 1 내지 181에 걸쳐 이어져 있고, 막관통 도메인은 잔기 182 내지 202에 걸쳐 이어져 있고, 세포질 도메인은 잔기 203 내지 280에 걸쳐 이어져 있다. 본 명세서 전체에 걸쳐, 인간 TIM-3의 세포의 도메인 "huTIM-3-ECD"는 서열 번호 138의 잔기 1 내지 179의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 지칭하며, 이를 서열 번호 89에 나타낸다. 본 명세서에서 "TIM-3"은, 명백하게 반대로 언급되지 않는 한, 인간 성숙 TIM-3을 지칭한다.
- [0057] "와 병용하여"는 둘 이상의 치료제가 대상에게 혼합물 상태로 함께 투여되거나, 단제(single agent)로서 동시에 투여되거나, 또는 단제로서 임의의 순서로 순차적으로 투여됨을 의미한다.
- [0058] "과발현하다", "과발현된", 및 "과발현"은 호환적으로 사용되며, 참조 샘플에 비교할 때 측정가능하게 더 높은 수준의 PD-1, TIM-3, PD-L1, PD-L2, 또는 TIM-3 리간드를 갖는 암 세포, 악성 세포, 또는 암 조직과 같은 샘플을 지칭한다. 과발현은 유전자 증폭에 의해, 또는 증가된 전사 또는 번역에 의해 야기될 수 있다. 샘플 내의 단백질의 발현 및 과발현은, 예를 들어 살아 있거나 용해된 세포 상에서 ELISA, 면역형광, 유세포측정, 또는 방사면역검정을 사용하는 잘 공지된 검정을 사용하여 측정할 수 있다. 샘플 내의 폴리뉴클레오티드의 발현 및 과발현은, 예를 들어 형광 동소 보합법(fluorescent *in situ* hybridization), 서던 블로팅, 또는 PCR 기술을 사용하여 측정할 수 있다. 샘플 내의 단백질 또는 폴리뉴클레오티드의 수준이 참조 샘플에 비교할 때 1.5-배 이상 더 높거나 통계적으로 유의한 경우, 단백질 또는 폴리뉴클레오티드는 과발현된다. 참조 샘플의 선택은 공지되어 있다.
- [0059] "샘플"은 대상 내에 존재하는 유체, 세포, 또는 조직뿐만 아니라 대상으로부터 단리된 유사한 유체, 세포, 또는 조직의 집합을 지칭한다. 예시적인 샘플은 생물학적 유체, 예컨대 혈액, 혈청, 및 장막 유체, 혈장, 림프, 소변, 타액, 난액, 눈물 방울, 배설물, 객담, 분비 조직 및 장기의 점막 분비물, 질 분비물, 복수액, 예컨대 비-고형 종양과 연계된 것들, 흉강, 심낭, 복막강, 복강, 및 다른 체강의 유체, 기관지 세척에 의해 수집된 유체, 대상 또는 생물학적 공급원과 접촉된 액체 용액, 예를 들어, 세포 또는 장기 조건화 배지를 포함하는 세포 및 장기 배양 배지, 세척액 등, 조직 생검물, 세침 흡인물, 또는 외과적으로 절제된 종양 조직이다.
- [0060] "암 세포" 또는 "종양 세포"는 생체내, 생체외, 또는 조직 배양에서의 암성, 전암성, 또는 형질전환 세포를 지칭하며, 이는 자발적이거나 유도된 표현형 변화를 갖는다. 이러한 변화가 반드시 새로운 유전 물질의 흡수를 수반하지는 않는다. 형질전환은 형질전환 바이러스에 의한 감염 및 새로운 게놈 핵산의 혼입, 외인성 핵산의 흡수로부터 일어날 수 있지만, 또는 그것이 자발적으로 또는 발암물질에 대한 노출 후에 일어남으로써 내인성 유전자를 돌연변이화할 수도 있다. 형질전환/암은 시험관내, 생체내, 및 생체외에서 누드 마우스 등과 같은 적합한 동물 숙주 내의 형태학적 변화, 세포의 불멸화, 비정상 성장 제어, 병소 형성, 증식, 악성종양, 종양 특이적 표지자 수준의 변조(modulation), 침습성, 종양 성장에 의해 예시된다(문헌[Freshney, Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique (3rd ed. 1994)]).
- [0061] "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값이 허용되는 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 어떻게 그 값이 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 제한사항에 부분적으로 좌우될 것이다. 특정 검정, 결과, 또는

실시 형태와 관련하여 본 명세서에서 실시예 또는 다른 곳에 명백하게 달리 언급되지 않는 한, "약"은 당업계의 관행에 따라 1 표준 편차, 또는 최대 5%의 범위 이내에 있음을 의미하는데, 어느 쪽이든 더 큰 것이다.

- [0062] "이중특이성 PD-1/TIM-3 항체", "PD-1/TIM-3 항체", "이중특이성 항-PD-1/TIM-3 항체", 또는 "항-PD-1/TIM-3 항체"는 PD-1과 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 도메인을 포함하는 분자를 지칭한다. PD-1 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 도메인은 전형적으로 VH/VL 쌍이다. 이중특이성 항-PD-1/TIM-3 항체는 PD-1 또는 TIM-3에 대한 그의 결합의 관점에서 1가일 수 있다.
- [0063] "결합가(valent)"는 분자 내의 항원에 특이적인 명시된 수의 결합 부위의 존재를 지칭한다. 그렇기 때문에, 용어 "1가", "2가", "4가", 및 "6가"는 분자 내의 항원에 특이적인 각각 1개, 2개, 4개, 및 6개의 결합 부위의 존재를 지칭한다.
- [0064] "항원 특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포"는 특이적 항원, 또는 그의 면역자극성 에피토프에 의해 활성화된 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포를 지칭한다.
- [0065] "CD137"(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 9, TNFRSF9, 4-1BBL이라고도 불림)은 서열 번호 281에 나타난 아미노산 서열을 갖는 인간 CD137 분자를 지칭한다.
- [0066] 서열 번호 281
- [0067] MGNSCYNIVATLLLVLFNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDDNNRNIQSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHC LGAGCSMC EQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPAPAREPGHSPQIIISFFLALTSTALLFLFLF FLTLRFSSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
- [0068] "TIGIT"(Ig 및 ITIM 도메인을 가진 T-세포 면역수용체라고도 불림)는 서열 번호 301에 나타난 아미노산 서열을 갖는 인간 TIGIT 분자를 지칭한다.
- [0069] 서열 번호 301
- [0070] MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHIISPSFKDRVAPGPGGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIF LEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVVVALTRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDY FNVLSYRSLGNCSFFTETG
- [0071] "작용제"는, 세포 단백질에 결합할 때, 단백질의 천연 리간드에 의해 유도되는 하나 이상의 반응 또는 활성을 유도하는 분자를 지칭한다. 하나 이상의 반응 또는 활성이 작용제의 부재 하에(예를 들어, 음성 대조군) 유도되는 하나 이상의 반응 또는 활성보다 약 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 이상 만큼 더 크게 유도될 경우, 또는 그 유도가 작용제의 부재 하의 유도에 비교할 때 통계적으로 유의한 경우, 그 분자는 작용제이다. 작용제는 항체, 가용성 리간드, 또는 소분자일 수 있다. 예시적인 작용제는 T 세포 활성화 분자와 특이적으로 결합하는 작용 항체(agonistic antibody)이다.
- [0072] "길항제"는, 세포 단백질에 결합될 때, 단백질의 천연 리간드에 의해 유도되는 적어도 하나의 반응 또는 활성을 억제하는 분자를 지칭한다. 분자는, 적어도 하나의 반응 또는 활성이, 길항제의 부재 하에서(예를 들어, 음성 대조군) 억제되는 적어도 하나의 반응 또는 활성보다 적어도 약 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 더 많이 억제될 때, 또는 그러한 억제가 길항제의 부재 하에서의 억제에 비하여 통계학적으로 유의할 때, 길항제이다. 길항제는 항체, 가용성 리간드, 소분자, DNA 또는 RNA, 예컨대 siRNA일 수 있다. 예시적인 길항제는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체, 또는 T 세포 저해 분자와 특이적으로 결합하는 길항 항체이다. PD-1이 그의 수용체 PD-L1 또는 PD-L2에 결합함으로써 유도되는 전형적인 반응 또는 활성은 항원-특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ 세포 증식의 감소 또는 T 세포에 의한 인터페론- γ (IFN- γ) 생성의 감소일 수 있으며, 이는, 예를 들어 종양에 대한 면역 반응의 억제를 유발한다. TIM-3이 그의 수용체, 예컨대 갈렉틴-9에 결합함으로써 유도되는 전형적인 반응 또는 활성은 항원 특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ 세포 증식의 감소, T 세포에 의한 감소된 IFN- γ 생성의 감소, 또는 CD4⁺ 또는 CD8⁺ 세포 상에서의 CD137 표면 발현의 감소일 수 있으며, 이는, 예를 들어 종양에 대한 면역 반응의 억제를 초래한다. 마찬가지로, T 세포 저해 분자에 의해 유도되는 전형적인 반응 또는 활성은 면역억제이다. 그러므로, PD-1과 특이적으로 결합하는 PD-1 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체, 또는 T 세포 저해 분자와 특이적으로 결합하는 길항 항체는 저해 경로

를 저해함으로써 면역 반응을 유도한다.

[0073] "대상"에는 인간 또는 인간의 동물이 포함된다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유류 및 비포유류, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 표시된 경우를 제외하고는, 용어 "환자" 또는 "대상"은 호환적으로 사용된다.

[0074] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본 명세서 전체에 걸쳐 항체 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 번호화는 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 같이 EU 인덱스에 따른다.

[0075] 표 1에 나타난 바와 같은 종래의 1-문자 및 3-문자 아미노산 코드가 본 명세서에 사용된다.

[0076] [표 1]

아미노산	3-문자 코드	1-문자 코드
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파르테이트	Asp	D
시스테인	Cys	C
글루타메이트	Gln	E
글루타민	Glu	Q
글리신	Gly	G
히스티딘	His	H
아이소류신	Ile	I
라이신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
트립토판	Trp	W
티로신	Tyr	Y
발린	Val	V

[0077]

[0078] **조성물**

[0079] 본 발명은 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 및 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다. 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드 및 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 상보적 핵산, 벡터, 숙주 세포, 및 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

[0080] **PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체**

[0081] PD-1은 리간드 결합시에 다중 기전을 통해 T 세포 작용을 억제한다(문헌[Pauken & Wherry (2015) *Trends in Immunology* 36(4): 265-276]). PD-1 결합은 TCR과의 공배치(co-localization) 및 TCR 근위 신호전달 분자(proximal signaling molecule)의 탈인산화의 후속 유도, 세포 주기 진행 및 T 세포 증식의 저해를 유발하는 Ras/MEK/ERK 경로의 저해, BATF 전사 인자의 상향조절을 유발하는 PI3K/AKT 경로의 억제를 통한 T 세포 대사작용의 리프로그래밍(reprogramming) 및 세포 성장 및 생존의 저해, 및 조절 T 세포의 발생, 유지, 및 작용의 변조를 통해 T 세포 수용체(TCR) 신호전달을 직접 저해한다. PD-1은 또한 T 세포 운동성을 증가시키고 T 세포와 표적 세포 사이의 상호작용의 지속을 제한함으로써, T 세포 활성화의 정도를 감소시키는 것으로 제시되어 있다(문헌[Honda et al., (2014) *Immunity* 40(2):235-47]).

[0082] 종양은 종양 미세환경(TME)에서 T 세포 작용을 하향조절하고 면역 파괴를 회피하기 위해 PD-1 경로를 편입시켰다. TME에서는, 지속적 항원 및 염증의 조건 하에, T 세포가 소진되거나 작용이상(기능이상)이 되고 점진적으로 그의 이펙터 작용 및 증식 능력을 상실한다. 소진된 T 세포는 흔히 TIM-3 또는 LAG-3과 같은 다른 저해 수용체와 함께 고수준의 PD-1을 발현시킨다(문헌[Pauken & Wherry (2015) *Trends in Immunology* 36(4): 265-276]). PD-1 리간드 중의 하나인 PD-L1 또한 다양한 종양에서 상향조절된다. PD-L1 발현은 암 세포 그 자체 및/또는 종양 연관 계된 대식세포, 수지상 세포, 섬유모세포, 및 활성화 T 세포를 포함하는 침윤 면역 세포 상에서 일어난다(문헌[Chen et al., 2012 *Clin Cancer Res* 18(24):6580-7]). 이러한 설정에서, PD-1 결합은 항-종양 T 세포 반응을 제한하고 면역 회피를 유발하는 것으로 가정된다. 최근의 연구는 다수의 고형 종양에서 PD-1 발현의 더 높은

빈도 및 수준이 종양 침윤 림프구(TIL) 상에서 일어나는 것을 나타냈다. 중요하게는, 더 낮은 증식 및 이펙터 작용에 의해 입증되는 바와 같이, 이러한 PD-1⁺ TIL이 작용으로 손상된다(문헌[Pauken & Wherry; 2015, *Trends in Immunology* 36(4): 265-276]). 이러한 데이터는 PD-1이 TME에서 면역 억제를 매개한다는 가설을 지지한다.

- [0083] 종양에서 T 세포 소진은 PD-1 경로 차단에 의해 적어도 부분적으로 가역적이다. 다수의 전임상 종양 모델에서 항-PD-1/PD-L1 항체는 T 세포 작용을 향상시키고 개선된 항-종양 면역력을 유발하는 것으로 나타났다. PD-1/PD-L1 항체는 또한 다수의 고형 종양에서 임상 반응을 촉진하는 것으로 나타났으며, 객관적 반응률(ORR: overall response rate)은 흑색종에서 20 내지 40%, 비-소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer)에서 10 내지 24%, 신세포 암종(RCC: renal cell carcinoma)에서 12 내지 31%, 방광암에서 24 내지 52%, 그리고 두경부암에서 20%이다(문헌[Swaika *et al.*, (2015) *Mol Immunol* 67(2 Pt A):4-17]).
- [0084] 본 발명은 각각 서열 번호 82, 83, 및 84, 또는 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0085] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0086] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 82, 83, 및 84의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0087] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0088] 서열 번호 82, 83, 84, 85, 86, 87, 및 88은, 유사한 HCDR1, HCDR2, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열, 및 2개의 유사한 HCDR3 군의 서열을 갖는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 친화도-성숙 변이체의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 속 서열을 나타낸다. 속 내의 항체는 약 1×10^{-7} M 미만, 예컨대 약 1×10^{-8} M 미만, 예를 들어 약 1×10^{-9} M 미만, 또는 예를 들어 약 1×10^{-10} M 미만의 K_D 로 PD-1과 결합한다. 그러한 예시적인 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 항체 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, 및 PD1B244의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 갖는 항체이다.
- [0089] 서열 번호 82
- [0090] $X_1YX_2IX_3$,
- [0091] 상기 식에서,
- [0092] X_1 은 S 또는 D이고;
- [0093] X_2 는 V 또는 A이며;
- [0094] X_3 은 H 또는 S이다.
- [0095] 서열 번호 83
- [0096] $GIIPIX_4X_5TANYAQKFQG$,
- [0097] 상기 식에서,
- [0098] X_4 는 Y 또는 F이고;
- [0099] X_5 는 G 또는 D이다.

- [0100] 서열 번호 84
- [0101] PGLAAAYDTGX₆LDY,
- [0102] 상기 식에서,
- [0103] X₆은 N 또는 S이다.
- [0104] 서열 번호 85
- [0105] GX₇X₈X₉X₁₀TGX₁₁LDY,
- [0106] 상기 식에서,
- [0107] X₇은 T 또는 Y이고;
- [0108] X₈은 L 또는 V이며;
- [0109] X₉는 D 또는 R이고;
- [0110] X₁₀은 R 또는 A이며;
- [0111] X₁₁은 H 또는 M이다.
- [0112] 서열 번호 86
- [0113] RASQSVX₁₂X₁₃YLA,
- [0114] 상기 식에서,
- [0115] X₁₂는 S, R, 또는 D이고;
- [0116] X₁₃은 S 또는 N이다.
- [0117] 서열 번호 87
- [0118] DASX₁₄RAT,
- [0119] 상기 식에서,
- [0120] X₁₄는 N, D, Y, S, 또는 T이다.
- [0121] 서열 번호 88
- [0122] QQRX₁₅X₁₆WPLT,
- [0123] 상기 식에서,
- [0124] X₁₅는 S, N, G, E, D, W, 또는 A이고;
- [0125] X₁₆은 N, Y, E, 또는 A이다.
- [0126] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 하기 특성 중 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개를 갖는다:
- [0127] a) 항원 특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정됨;
- [0128] b) 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;
- [0129] c) 약 1 nM 미만의 K_D로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여

측정됨;

- [0130] d) 약 100 nM 미만의 K_D 로 사이노물거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨; 또는
- [0131] e) 약 1 nM 미만의 K_D 로 사이노물거스 PD-1과 결합하며,
- [0132] 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨.
- [0133] 그러한 예시적인 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 PD-1 항체 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, 및 PD1B244이다.
- [0134] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0135] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 10 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0136] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 사이노물거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0137] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 10 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 사이노물거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0138] 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 공지된 프로토콜 및 실시예 1에 기재된 것들을 사용하여 혼합 림프구 반응(MLR: Mixed Lymphocyte Reaction) 검정에서의 증가된 T 세포 증식, MLR 검정에서의 증가된 인터페론- γ (IFN- γ) 분비, MLR 검정에서의 증가된 TNF- α 분비, 사이토메갈로바이러스 항원 검정(CMV 검정)에서의 증가된 IFN- γ 분비, 또는 CMV 검정에서의 증가된 TNF- α 분비를 측정함으로써 평가할 수 있다. 측정된 T 세포 작용성이 본 발명의 항체에 의해 용량-의존적 방식으로 증가할 경우, 본 발명의 항체는 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T의 활성화를 향상시킨다.
- [0139] 인간 또는 사이노물거스 PD-1에 대한 항체의 친화도는 임의의 적합한 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 그러한 방법은 당업자에게 알려진 ProteOn XPR36, Biacore 3000 또는 KinExA 기기, ELISA 또는 경쟁적 결합 검정을 이용할 수 있다. 특정 항체/ PD-1 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건(예를 들어, 오스몰 농도, pH) 하에서 측정된다면 달라질 수 있다. 따라서, 친화도 및 기타 결합 파라미터(예를 들어, K_D , K_{on} , K_{off})의 측정은 전형적으로 표준화된 조건, 및 표준화된 완충액, 예컨대 본 명세서에 기재된 완충액을 사용하여 행해진다. 예를 들어, 바이아코어 3000 또는 프로테온을 사용하는 친화도 측정에 대한 내부 오차(표준 편차, SD로서 측정됨)는 전형적인 검출 한계 내에서의 측정에 대해 전형적으로 5 내지 33% 이내일 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, K_D 와 관련하여 용어 "약"은 이 검정에서의 전형적인 표준 편차를 반영한다. 예를 들어, 1×10^{-9} M의 K_D 에 대한 전형적인 SD는 최대 $\pm 0.33 \times 10^{-9}$ M이다.
- [0140] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 41, 42,

43, 44, 45, 46, 47, 또는 48의 중쇄 가변 영역(VH) 내에 함유된 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하며, 여기서 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 은 초티아, 카바트(Kabat), 또는 IMGT에 의해 정의된다.

- [0141] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62의 경쇄 가변 영역(VL) 내에 함유된 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하며, 여기서 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 초티아, 카바트, 또는 IMGT에 의해 정의된다.
- [0142] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0143] 서열 번호 10, 11, 또는 12의 HCDR1;
- [0144] 서열 번호 13, 14, 또는 15의 HCDR2; 및
- [0145] 서열 번호 16, 17, 18, 또는 19의 HCDR3을 포함한다.
- [0146] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0147] 서열 번호 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25의 LCDR1;
- [0148] 서열 번호 26, 27, 28, 29, 또는 30의 LCDR2; 및
- [0149] 서열 번호 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40의 LCDR3을 포함한다.
- [0150] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0151] 서열 번호 10, 11, 또는 12의 HCDR1;
- [0152] 서열 번호 13, 14, 또는 15의 HCDR2;
- [0153] 서열 번호 16, 17, 18, 또는 19의 HCDR3;
- [0154] 서열 번호 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25의 LCDR1;
- [0155] 서열 번호 26, 27, 28, 29, 또는 30의 LCDR2; 및
- [0156] 서열 번호 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40의 LCDR3을 포함한다.
- [0157] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0158] 각각 서열 번호 10, 13, 및 16;
- [0159] 각각 서열 번호 10, 14, 및 16;
- [0160] 각각 서열 번호 10, 13, 및 17;
- [0161] 각각 서열 번호 10, 13, 및 18;
- [0162] 각각 서열 번호 11, 15, 및 18;
- [0163] 각각 서열 번호 10, 13, 및 19;
- [0164] 각각 서열 번호 10, 14, 및 17; 또는
- [0165] 각각 서열 번호 12, 13, 및 19의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함한다.
- [0166] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0167] 각각 서열 번호 20, 26, 및 31;
- [0168] 각각 서열 번호 21, 26, 및 32;
- [0169] 각각 서열 번호 22, 27, 및 33;
- [0170] 각각 서열 번호 22, 26, 및 34;
- [0171] 각각 서열 번호 23, 28, 및 35;
- [0172] 각각 서열 번호 20, 26, 및 36;
- [0173] 각각 서열 번호 21, 27, 및 37;

- [0174] 각각 서열 번호 23, 26, 및 32;
- [0175] 각각 서열 번호 22, 26, 및 32;
- [0176] 각각 서열 번호 24, 26, 및 38;
- [0177] 각각 서열 번호 20, 29, 및 39;
- [0178] 각각 서열 번호 20, 30, 및 32;
- [0179] 각각 서열 번호 25, 26, 및 40; 또는
- [0180] 각각 서열 번호 24, 26, 및 32의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [0181] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0182] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 100 nM 미만, 임의로 약 10 nM 미만, 예를 들어 약 1 nM 미만, 예컨대 약 500 pM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0183] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 100 nM 미만, 임의로 약 10 nM 미만, 예를 들어 약 1 nM 미만, 예컨대 약 500 pM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0184] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함한다.
- [0185] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 196 및 197의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0186] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0187] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0188] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고, IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0189] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고, IgG4/ κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0190] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 72의 중쇄(HC) 및 서열 번호 73의 경쇄(LC)를 포함한다.
- [0191] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0192] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0193] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고, IgG2/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0194] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고, IgG2/ κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0195] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0196] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0197] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0198] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0199] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0200] 항체는, 예를 들어 흑색종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.

- [0201] 항체는, 예를 들어 폐암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0202] 항체는, 예를 들어 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0203] 항체는, 예를 들어 편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0204] 항체는, 예를 들어 비-편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0205] 항체는, 예를 들어 폐 선암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0206] 항체는, 예를 들어 신세포 암종(RCC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0207] 항체는, 예를 들어 중피종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0208] 항체는, 예를 들어 비인두 암종(NPC: nasopharyngeal carcinoma)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0209] 항체는, 예를 들어 결장직장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0210] 항체는, 예를 들어 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0211] 항체는, 예를 들어 거세-저항성 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0212] 항체는, 예를 들어 위암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0213] 항체는, 예를 들어 난소암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0214] 항체는, 예를 들어 위장암(gastric cancer)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0215] 항체는, 예를 들어 간암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0216] 항체는, 예를 들어 췌장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0217] 항체는, 예를 들어 갑상선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0218] 항체는, 예를 들어 두경부의 편평상피세포 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0219] 항체는, 예를 들어 식도 또는 위장관의 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0220] 항체는, 예를 들어 유방암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0221] 항체는, 예를 들어 나팔관암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0222] 항체는, 예를 들어 뇌암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0223] 항체는, 예를 들어 요도암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0224] 항체는, 예를 들어 자궁내막증의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0225] 항체는, 예를 들어 자궁경부암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0226] 항체는, 예를 들어 암의 전이 병변의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0227] 항체는, 예를 들어 혈액성 악성종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0228] 항체는, 예를 들어 비-호지킨 림프종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0229] 항체는, 예를 들어 만성 림프구성 백혈병의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0230] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0231] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0232] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0233] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.

- [0234] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, FGFR 저해제와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0235] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, 백신과 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0236] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, G1TR과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 271)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0237] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 281)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0238] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, OX-40과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 279)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0239] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0240] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함한다.
- [0241] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 198 및 199의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0242] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 63의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함한다.
- [0243] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 100 nM 미만, 임의로 약 10 nM 미만, 예를 들어 약 1 nM 미만, 예컨대 약 100 pM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0244] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0245] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0246] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하고, IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0247] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하고, IgG4/ κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0248] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 74의 HC 및 서열 번호 75의 LC를 포함한다.
- [0249] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0250] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0251] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하고, IgG2/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0252] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하고, IgG2/ κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0253] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0254] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0255] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0256] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0257] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0258] 항체는, 예를 들어 흑색종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0259] 항체는, 예를 들어 폐암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.

- [0260] 항체는, 예를 들어 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0261] 항체는, 예를 들어 편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0262] 항체는, 예를 들어 비-편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0263] 항체는, 예를 들어 폐 선암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0264] 항체는, 예를 들어 신세포 암종(RCC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0265] 항체는, 예를 들어 중피종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0266] 항체는, 예를 들어 비인두 암종(NPC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0267] 항체는, 예를 들어 결장직장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0268] 항체는, 예를 들어 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0269] 항체는, 예를 들어 거세-저항성 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0270] 항체는, 예를 들어 위암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0271] 항체는, 예를 들어 난소암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0272] 항체는, 예를 들어 위장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0273] 항체는, 예를 들어 간암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0274] 항체는, 예를 들어 췌장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0275] 항체는, 예를 들어 갑상선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0276] 항체는, 예를 들어 두경부의 편평상피세포 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0277] 항체는, 예를 들어 식도 또는 위장관의 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0278] 항체는, 예를 들어 유방암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0279] 항체는, 예를 들어 나팔관암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0280] 항체는, 예를 들어 뇌암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0281] 항체는, 예를 들어 요도암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0282] 항체는, 예를 들어 자궁내막증의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0283] 항체는, 예를 들어 자궁경부암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0284] 항체는, 예를 들어 암의 전이 병변의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0285] 항체는, 예를 들어 혈액성 악성종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0286] 항체는, 예를 들어 비-호지킨 림프종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0287] 항체는, 예를 들어 만성 림프구성 백혈병의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0288] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0289] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0290] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0291] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0292] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, FGFR 저해제와 병용하여 요법에 사용하기에

적합하다.

- [0293] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, 백신과 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0294] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, G1TR과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 271)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0295] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 281)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0296] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, OX-40과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 279)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0297] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 12, 13, 19, 24, 26, 및 38의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0298] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함한다.
- [0299] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0300] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0301] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0302] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0303] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0304] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0305] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0306] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0307] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0308] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 30, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0309] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함한다.
- [0310] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 202 및 203의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0311] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0312] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0313] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0314] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0315] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0316] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0317] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 76의 HC 및 서열 번호 77의 LC를 포함한다.
- [0318] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0319] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0320] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0321] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 16, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

- [0322] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [0323] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0324] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0325] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0326] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0327] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0328] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0329] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 212의 HC 및 서열 번호 213의 LC를 포함한다.
- [0330] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0331] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0332] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0333] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 16, 21, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0334] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함한다.
- [0335] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0336] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0337] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0338] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0339] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0340] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0341] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 214의 HC 및 서열 번호 215의 LC를 포함한다.
- [0342] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0343] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0344] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0345] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 27, 및 33의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0346] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 51의 VL을 포함한다.
- [0347] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0348] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0349] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0350] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0351] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0352] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0353] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 216의 HC 및 서열 번호 217의 LC를 포함한다.

- [0354] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0355] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0356] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0357] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 26, 및 34의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0358] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함한다.
- [0359] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0360] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0361] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0362] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0363] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0364] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0365] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 218의 HC 및 서열 번호 219의 LC를 포함한다.
- [0366] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0367] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0368] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0369] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 16, 23, 28, 및 35의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0370] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함한다.
- [0371] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0372] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0373] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0374] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0375] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0376] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0377] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 220의 HC 및 서열 번호 221의 LC를 포함한다.
- [0378] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0379] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0380] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0381] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0382] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [0383] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0384] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0385] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A,

V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.

- [0386] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0387] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0388] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0389] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0390] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0391] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0392] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 36의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0393] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 54의 VL을 포함한다.
- [0394] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0395] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0396] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0397] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0398] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0399] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0400] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 222의 HC 및 서열 번호 223의 LC를 포함한다.
- [0401] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0402] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0403] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0404] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0405] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함한다.
- [0406] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0407] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0408] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0409] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0410] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0411] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0412] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 224의 HC 및 서열 번호 225의 LC를 포함한다.
- [0413] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0414] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0415] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0416] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 27, 및 37의 HCDR1, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

- [0417] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 55의 VL을 포함한다.
- [0418] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0419] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0420] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0421] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0422] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0423] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0424] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 226의 HC 및 서열 번호 227의 LC를 포함한다.
- [0425] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0426] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0427] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0428] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0429] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함한다.
- [0430] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0431] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0432] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0433] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0434] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0435] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0436] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0437] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0438] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0439] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 17, 22, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0440] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 57의 VL을 포함한다.
- [0441] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0442] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0443] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0444] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0445] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0446] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0447] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 228의 HC 및 서열 번호 229의 LC를 포함한다.
- [0448] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.

- [0449] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0450] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0451] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 18, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0452] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [0453] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0454] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0455] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0456] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0457] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0458] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0459] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0460] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0461] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0462] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0463] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [0464] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0465] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0466] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0467] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0468] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0469] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0470] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0471] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0472] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0473] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 13, 19, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0474] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [0475] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0476] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0477] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0478] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0479] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.

- [0480] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0481] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0482] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0483] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0484] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0485] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [0486] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0487] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0488] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0489] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0490] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0491] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0492] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0493] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0494] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0495] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 28, 및 35의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0496] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함한다.
- [0497] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0498] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0499] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0500] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0501] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0502] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0503] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0504] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0505] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0506] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 17, 22, 26, 및 34의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0507] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함한다.
- [0508] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0509] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0510] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.

- [0511] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0512] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0513] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0514] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0515] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0516] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0517] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 29, 및 39의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0518] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL을 포함한다.
- [0519] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0520] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0521] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0522] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0523] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0524] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0525] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0526] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0527] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0528] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 11, 15, 18, 25, 26, 및 40의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0529] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다.
- [0530] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0531] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [0532] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0533] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0534] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0535] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0536] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0537] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0538] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0539] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 11, 15, 18, 24, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0540] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL을 포함한다.
- [0541] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0542] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.

- [0543] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0544] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0545] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이다.
- [0546] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0547] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0548] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0549] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0550] 본 발명은 또한 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0551] 본 발명은 또한 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0552] 본 발명은 또한 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH 및 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0553] 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 예시적인 길항 항체의 VH, VL, HCDR, 및 LCDR 서열을 표 2에 나타낸다.
- [0554] 실시예에 예시된 실시 형태가 중쇄로부터의 하나의 가변 영역 및 경쇄로부터의 하나의 가변 영역으로 된 가변 영역들의 쌍을 포함할지라도, 숙련자는 대안적인 실시 형태가 단일의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역들을 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 단일의 가변 영역을 사용하여, 예를 들어 인간 PD-1에 결합할 수 있는 2-도메인 특이적 항원-결합 단편을 형성할 수 있는 가변 도메인에 대해 스크리닝할 수 있다. 스크리닝은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 W01992/01047호에 개시된 계통적 이중 조합 접근법(hierarchical dual combinatorial approach)을 사용하여 파지 디스플레이 스크리닝 방법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 접근법에서는, VH 또는 VL 채 클론 중 하나를 함유하는 개별적인 콜로니를 사용하여, 다른 채(VL 또는 VH)를 인코딩하는 클론의 완전한 라이브러리를 감염시키고, 생성되는 2-채 특이적 항원-결합 도메인을 공지된 방법 및 본 명세서에 기재된 것들을 사용하여 파지 디스플레이 기술에 따라 선택한다. 따라서, 개별적인 VH 및 VL 폴리펩티드 채는 국제 특허 출원 공개 W01992/01047호에 개시된 방법을 사용하여 인간 PD-1과 특이적으로 결합하는 추가적인 항체를 확인하기에 유용하다.
- [0555] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 다중특이성 항체이다.
- [0556] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 이중특이성 항체이다.
- [0557] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 이중특이성 길항 항체는 PD-L1(서열 번호 5), PD-L2(서열 번호 8), LAG-3(서열 번호 293), TIM-3(서열 번호 138), CEACAM-1(서열 번호 296), CEACAM-5(서열 번호 307), OX-40(서열 번호 279), GITR(서열 번호 271), CD27(서열 번호 280), VISTA(서열 번호 286), CD137(서열 번호 281), TIGIT(서열 번호 301), 또는 CTLA-4(서열 번호 292)와 결합한다. 이중특이성 및 다중특이성 항체는 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다.

[0558] [표 2]

항체	서열 번호							
	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH	VL
PD1B114	10	13	16	20	26	31	41	49
PD1B149	10	13	16	21	26	32	41	50
PD1B160	10	14	16	22	27	33	42	51
PD1B162	10	14	16	22	26	34	42	52
PD1B164	10	14	16	23	28	35	42	53
PD1B11	10	13	17	20	26	31	43	49
PD1B183	10	13	17	20	26	36	43	54
PD1B184	10	13	17	21	26	32	43	50
PD1B185	10	13	17	21	27	37	43	55
PD1B187	10	13	17	23	26	32	43	56
PD1B192	10	13	17	22	26	32	43	57
PD1B71	10	13	18	20	26	31	44	49
PD1B177	11	15	18	20	26	31	45	49
PD1B70	10	13	19	20	26	31	46	49
PD1B175	12	13	19	20	26	31	47	49
PD1B194	10	14	17	23	28	35	48	53
PD1B195	10	14	17	22	26	34	48	52
PD1B196	10	14	17	23	26	32	48	56
PD1B197	12	13	19	24	26	38	47	58
PD1B198	12	13	19	20	29	39	47	59
PD1B199	11	15	18	20	30	32	45	60
PD1B200	11	15	18	25	26	40	45	61
PD1B201	11	15	18	24	26	32	45	62
PD1B131	66	67	68	69	70	71	63	65
PD1B132	66	67	68	69	70	71	64	65

[0559]

[0560]

상동 항체

[0561]

표 2, 표 21, 및 표 22에 나타난 VH, VL, 또는 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 변이체는 본 발명의 범주 내에 있다. 예를 들어 변이체는, 모 항체에 비교할 때 상동 항체가 개선된 작용 특성을 유지하거나 갖는 한, VH 및/또는 VL 내의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 본 발명의 VH 또는 VL 아미노산 서열에 대해 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%일 수 있다. 임의로, 모 항체에 비교한 변이체의 임의의 변이는 변이체의 CDR 내에 있지 않다.

[0562]

본 발명은 또한, 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH를 포함하며, VH는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 갖는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.

[0563]

본 발명은 또한, 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL을 포함하며, VL은 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 갖는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.

[0564]

본 발명은 또한, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.

[0565]

본 발명은 또한, 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.

[0566]

본 발명은 또한,

[0567]

서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL;

- [0568] 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 50의 VL;
- [0569] 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 51의 VL;
- [0570] 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 52의 VL;
- [0571] 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 53의 VL;
- [0572] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [0573] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 54의 VL;
- [0574] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 50의 VL;
- [0575] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 55의 VL;
- [0576] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 56의 VL;
- [0577] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 57의 VL;
- [0578] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [0579] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [0580] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [0581] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [0582] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL;
- [0583] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL;
- [0584] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL;
- [0585] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL;
- [0586] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL;
- [0587] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;
- [0588] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL; 또는
- [0589] 서열 번호 63의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0590] 본 발명은 또한, 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 64, 또는 65의 VH와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.
- [0591] 본 발명은 또한, 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.
- [0592] 본 발명은 또한, 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.
- [0593] 본 발명은 또한, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는

그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.

- [0594] 본 발명은 또한, 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.
- [0595] 본 발명은 또한, 서열 번호
- [0596] 각각 41 및 49;
- [0597] 각각 41 및 50;
- [0598] 각각 42 및 51;
- [0599] 각각 42 및 52;
- [0600] 각각 42 및 53;
- [0601] 각각 43 및 49;
- [0602] 각각 43 및 54;
- [0603] 각각 43 및 50;
- [0604] 각각 43 및 55;
- [0605] 각각 43 및 56;
- [0606] 각각 43 및 57;
- [0607] 각각 44 및 49;
- [0608] 각각 45 및 49;
- [0609] 각각 46 및 49;
- [0610] 각각 47 및 49;
- [0611] 각각 48 및 53;
- [0612] 각각 48 및 52;
- [0613] 각각 47 및 58;
- [0614] 각각 47 및 59;
- [0615] 각각 45 및 60;
- [0616] 각각 45 및 61;
- [0617] 각각 45 및 62; 또는
- [0618] 각각 63 및 65의 VH 및 VL과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.
- [0619] 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 상동 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 하기 특성 중 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개를 갖는다:
- [0620] a) 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정됨;
- [0621] b) 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;
- [0622] c) 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여

측정됨;

[0623] d) 약 100 nM 미만의 K_D 로 서열 번호 3의 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨; 또는

[0624] e) 약 1 nM 미만의 K_D 로 서열 번호 3의 사이노몰거스 PD-1과 결합하며,

[0625] 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨.

[0626] 일부 실시 형태에서, 항체는 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.

[0627] 일부 실시 형태에서, 항체는 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.

[0628] 2개의 서열들 사이의 % 동일성은 서열들에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수(즉, % 동일성 = 동일한 위치의 수/위치의 총수 $\times$ 100)이며, 이때 2개의 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭(gap)의 수, 및 각각의 갭의 길이를 고려한다.

[0629] 2개의 아미노산 서열들 사이의 % 동일성은, PAM120 가중치 잔기(weight residue) 표, 12의 갭 길이 페널티, 및 4의 갭 페널티를 사용하여, ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내에 포함된 E. 메이어스(E. Meyers) 및 W. 밀러(W. Miller)의 알고리즘(문헌[*Comput Appl Biosci* 4:11-17 (1988)])을 사용하여 결정될 수 있다. 추가로, 2개의 아미노산 서열들 사이의 % 동일성은, Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여, GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 입수가가능함) 내의 GAP 프로그램 내에 포함된 니들맨(Needleman) 및 분쉬(Wunsch)(문헌[*J Mol Biol* 48:444-453 (1970)]) 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0630] **보존적 변형을 가진 항체**

[0631] 본 발명은 또한, HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열을 포함하는 VH 및 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열을 포함하는 VL을 포함하며, 여기서 CDR 서열 중 하나 이상은 본 명세서에 기재된 항체(예를 들어, 표 2, 표 21, 및 표 22에 나타난 항체) 또는 그의 보존적 변형에 기초하는 명시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 항체는 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 모 길항 항체의 원하는 작용 특성을 유지하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

[0632] 보존적 변형을 가진 항체는 하기 특성 중 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개를 갖는다:

[0633] a) 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정됨;

[0634] b) 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[0635] c) 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[0636] d) 약 100 nM 미만의 K_D 로 서열 번호 3의 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨; 또는

[0637] e) 약 1 nM 미만의 K_D 로 서열 번호 3의 사이노몰거스 PD-1과 결합하며,

[0638] 여기서 K_D 는 +25℃에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨.

- [0639] 일부 실시 형태에서, 항체는 항원 특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0640] 일부 실시 형태에서, 항체는 항원 특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정되고, 약 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [0641] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [0642] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [0643] 본 발명은 또한
- [0644] 각각 서열 번호 10, 13, 16, 20, 26, 및 31;
- [0645] 각각 서열 번호 10, 13, 16, 21, 26, 및 32;
- [0646] 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 27, 및 33;
- [0647] 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 26, 및 34;
- [0648] 각각 서열 번호 10, 14, 16, 23, 28, 및 35;
- [0649] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 31;
- [0650] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 36;
- [0651] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 26, 및 32;
- [0652] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 27, 및 37;
- [0653] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 23, 26, 및 32;
- [0654] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 22, 26, 및 32;
- [0655] 각각 서열 번호 10, 13, 18, 20, 26, 및 31;
- [0656] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 26, 및 31;
- [0657] 각각 서열 번호 10, 13, 19, 20, 26, 및 31;
- [0658] 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 26, 및 31;
- [0659] 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 28, 및 35;
- [0660] 각각 서열 번호 10, 14, 17, 22, 26, 및 34;
- [0661] 각각 서열 번호 12, 13, 19, 24, 26, 및 38;
- [0662] 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 29, 및 39;
- [0663] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 30, 및 32;
- [0664] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 25, 26, 및 40;
- [0665] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 24, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [0666] "보존적 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특성에 유의한 영향을 주지 않거나 그를 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 보존적 치환은 아미

노산이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것들이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기들의 패밀리 는 잘 정의되어 있고, 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기 닌, 히스티딘), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 비 하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신, 트립토판), 방향족 측쇄(예를 들어, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘, 티로신), 지방족 측쇄(예를 들어, 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 세린, 트레오닌), 아마이드(예를 들어, 아스파라긴, 글루타민), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신), 및 황-함유 측쇄(시스테인, 메티오닌)를 가진 아미노산을 포함한다. 추가로, 폴리펩티드 내의 임의의 천연의 잔기는 또한 알라닌 스캐닝(scanning) 돌연변이생성(문헌[MacLennan *et al.*, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 643:55-67, 1998]; 문헌[Sasaki *et al.*, *Adv. Biophys.* 35:1-24, 1998])에 대해 이전에 기재된 바와 같이 알라닌으로 치환될 수 있다. 본 발명의 항체에 대한 아미노산 치환은 잘 알려진 방법에 의해, 예를 들어 PCR 돌연변이생성(미국 특허 제4,683,195호)에 의해 이루어질 수 있다. 대안적으로, 변이체의 라이브러리를 알려진 방법을 사용하여 생성할 수 있는데, 예를 들어, 무작위(NNK) 또는 비무작위 코돈, 예를 들어 DVK 코돈 - 이는 11개의 아미노산(Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp) 을 인코딩함 - 을 사용하여 생성할 수 있다. 생성되는 항체 변이체들은 본 명세서에 기재된 검정을 사용하여 그들의 특성에 대해 시험될 수 있다.

[0667] **TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체**

[0668] T-세포 면역글로불린 도메인 및 류신 도메인 3(TIM-3, 간염 A 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2)로도 공지됨)은 동시억제성 면역 체크포인트 수용체이며, 이는 적응 및 선천 면역 반응 둘 모두를 음성 조절하는 것으로 제시되 어 있다. TIM-3은 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 특이적 서브세트 상에서 발현되며, T 세포 반응의 지속 및 규모를 제 한하는 작용을 한다.

[0669] 다수의 증거가 T 세포 반응의 조절에 있어서 TIM-3의 저해 역할을 지지한다. Tim-3-결핍 마우스는 항원-특이적 및 이식 관용 둘 모두의 유도에 있어서 결함을 나타내며, 이는 정상 면역 반응 중에 이펙터 T 세포를 저해하는 TIM-3과 일치한다(문헌[Sabatos *et al.*, (2003) *Nat Immunol* 4(11):1102-1110], 문헌[Sanchez-Fueyo *et al.*, (2003) *Nat Immunol* 4(11):1093-1101]). 항-TIM-3 항체는 동물 모델에서 실험적 자가면역성 뇌척수염(EAE)을 악화시킨다(문헌[Monney *et al.*, (2002) *Nature* 415(6871):536-541]). TIM-3은 만성 감염 및 암에서 일어나는 작용이상 또는 소진된 T 세포 상태의 결정적 추진제인 것으로 나타났다(문헌[Sakuishi, K. and A. C. Anderson (2014). *Tim-3 Regulation of Cancer Immunity. Tumor-Induced Immune Suppression*. D. I. Gabrilovich and A. A. Hurrwitz, Springer New York: 239-261]).

[0670] TIM-3의 차단은 이펙터 세포 내의 활성화, 예컨대 사이토카인 분비 및 증식을 회복시키는 것으로 나타났다. 바이 러스에 의해 소진된 세포 개체군, 예를 들어, HCV로 감염된 세포에서는, 둘 모두의 이펙터 세포 개체군, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포에서 TIM-3-발현 세포(TIM-3⁺ 세포)가 TIM-3 음성 세포보다 더 적은 TNF- α 및 IFN- γ 사이토카 인을 발현시킨다(문헌[Golden-Mason *et al.*, (2009) *J Virol* 83:9122]). TIM-3의 차단은 HIV 환자로부터의 CD8⁺ T 세포에서, 또는 바이러스성 소진을 모방한 세포에서 증식을 회복시켰거나(문헌[Jones *et al.*, (2008) *J Exp Med* 205:2763]), 전이성 환자의 PBMC로부터의 NY-ESO-1 특이적 T 세포에서 증식 및 IFN- γ 및/또는 TNF- α 분비를 회복시켰다(문헌[Fourcade *et al.*, (2010) *J Exp Med* 207:2175]). TIM-3⁺ T 세포는 종양 내에 농축되 고 면역 억제 종양 환경에 기여하는 것으로 확인되었다(문헌[Sakuishi *et al.*, (2013) *Oncoimmunology*, 2:e23849]).

[0671] TIM-3의 차단(부분적으로 단독으로, 그리고 PD-1 경로 차단과 병용하여 상가적으로 또는 상승적으로)은 CT26 결 장 암종(문헌[Sakuishi *et al.*, (2010) *J Exp Med* 207(10):2187-94]), WT3 육종, 및 TRAMP-C1 전립선 암종(문 헌[Ngiow *et al.*, (2011) *Cancer Res* 71(10):3540-3551])을 포함하는 몇몇 전임상 암 모델에서 항-종양 효능을 나타냈다.

[0672] TIM-3이 T 세포 반응을 저해하는 기전은 완전히 이해되어 있지 않다. TIM-3의 세포질 테일은 다중의 티로신 잔 기를 함유하지만(문헌[Ferris *et al.*, (2014) *J Immunol* 193(4): 1525-1530]) PD-1 세포내 테일에서 발견되는 ITIM 또는 ITSM과 같은 저해성 신호전달 모티프가 결여되어 있다. Src 패밀리 티로신 키나제 Fyn 및 Lck는 TIM-3에 결합하는 것으로 나타났으나, 이러한 상호작용의 정확한 결과는 생체 내에서 아직 확인되지 않았다. TIM-3이 어떻게 T 세포 신호전달을 조절하는지에 대해 2개의 상반된 모델이 제시되었다. 한편으로는, TIM-3은

면역 시냅스(immunological synapse)에 포스파타제를 동원하고 Lck를 탈인산화함으로써 TCR 신호전달을 음성 조절하는 것으로 상정되었다(문헌[Clayton, *et al.*, (2014) *J Immunol* 192(2):782-791]). 반면에, TIM-3은 또한 NFAT 활성 및 NF κ B 신호전달의 증가된 활성화를 통해 TCR 신호전달을 향상시키고 역설적으로 T 세포를 더 소진된 상태를 향해 추진하는 것으로 제시되었다.

[0673] 이펙터 T 세포 상의 발현에 더하여, TIM-3은 또한 조절 T 세포(T-reg) 상에서 발현되며 종양에서 억제성 T-reg 서브세트를 표지하는 것으로 나타났다. 1차 인간 세포 및 마우스 전임상 모델 두 모두를 사용하는 분석에서는, T 헬퍼1(Th1) 및 T 헬퍼 17(Th17) T 세포 반응의 저해에 있어서 TIM-3⁺ T-reg가 TIM-3⁻ T-reg보다 더 효과적인 것으로 나타났다(문헌[Gautron *et al.*, (2014) *Eur J Immunol* 44(9): 2703-2711; Sakuishi *et al.*, (2013) *Oncoimmunology*, 2:e23849]). TIM-3은 고도로 억제성인 Treg 상에서 발현되므로, 그것은 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 반응을 직접 저해할 수 있다. 추가로, TIM-3⁺ Treg는 고수준의 IL-10을 발현시키며, 이는 항-종양 면역 반응 억제의 추가적인 간접 기전으로서 TME에서 이펙터 T 세포의 소진을 추진하는 것으로 제시되었다(문헌[Sakuishi *et al.*, (2013) *Oncoimmunology*, 2:e23849]).

[0674] TIM-3은 단핵구/대식세포, 수지상 세포, 및 NK 세포를 포함하는 몇몇 선천 면역 세포 유형 상에서 발현된다. 기존의 데이터는 이러한 상이한 세포 유형에서의 TIM-3에 대한 억제성 역할과 일치한다.

[0675] TIM-3은 건강한 공여자에서 순환 CD14⁺ 단핵구에 의해 항시 발현되며, 만성 염증 및 암을 가진 환자에서는 말초 단핵구 상에서의 그의 발현이 유의적으로 증가한다(문헌[Rong *et al.*, (2014) *Tissue Antigens* 83(2):76-81]). TIM-3 수준은 또한, 인접 조직으로부터의 대식세포에 비교하여 간세포 암종(HCC) 종양에 침윤하는 대식세포 상에서 상향조절되며, 대식세포를 M2 종양-촉진 표현형으로 분극화하는 것을 추진함에 있어서 역할을 하는 것으로 제시된다.

[0676] 최근에, TIM-3은 마우스 종양에 침윤하는 수지상 세포 상에서 발현되는 것으로 보고되었다. 이러한 설정에서, TIM-3과 HMBG1의 상호작용은 면역자극성 핵산의 인식 및 이에 대한 반응을 방해함으로써 선천 면역력을 억제하는 것으로 제시되었다(문헌[Chiba *et al.*, (2012) *Immunol* 13(9): 832-842]). TIM-3은 또한 말초 혈액 내의 NK 세포 상에서 항시 발현된다. 최근의 연구에서 진행성 흑색종 환자로부터의 NK 세포는 말초 NK 세포 상에서 고수준의 TIM-3을 발현시키는 것으로 나타났다. 중요하게는, TIM-3⁺ NK 세포가 작용적으로 소진되었으며 항-TIM-3 차단은 소진을 역전시키고 NK 세포 작용성을 향상시킬 수 있었다(문헌[da Silva *et al.*, (2014) *Cancer Immunol Res* 2(5): 410-422]).

[0677] TIM-3은 리간드 갈렉틴-9(Gal-9), 포스파티딜세린(PtdSer), HMGB1, 및 CEACAM-1과 결합한다. S-유형 렉틴 갈렉틴-9는 뮤린 모델에서 TIM-3-연계 Th1 이펙터 작용을 저해하고 TIM-3-발현 T 세포 상의 세포자멸을 유도할 수 있다. PtdSer은 통상 원형질막의 세포내 측면 상에 체류하지만, 세포자멸 중에 세포의 측면으로 반전된다. PtdSer은 3개의 인간 TIM 패밀리를 구성원(TIM-1, 3, 4) 모두에서 보존된 틱새와 결합한다. TIM-3에 대한 PtdSer 결합의 저해는 T-세포 반응을 활성화할 수 있다. 갈렉틴-9는 종양 세포에 의해 분비되며 항-종양 면역력으로부터의 회피에 기여할 수 있다. TIM-3이 그에 대한 "싱크"로서 작용할 수 있는 DNA 알라르민 HMGB1은 선천 면역력을 자극하는 HMGB1/RAGE 상호작용을 방지할 수 있다. CEACAM-1은 T 세포 상에서 이중이량체로서 시스, 및 리간드로서 트랜스, 둘 모두로 TIM-3과 상호작용할 수 있다. CEACAM-1과 TIM-3 사이의 상호작용은 면역 반응 신호전달의 차단을 매개하는 것을 보조할 수 있다. CT26 결장 암종에서 TIM-3 및 CEACAM-1의 동시-차단은 PD-L1 및 TIM-3의 동시-차단의 경우에 관찰된 것과 유사한 효능을 나타냈다.

[0678] 따라서, TIM-3 작용을 저해하는 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체를 사용하는 TIM-3의 차단은 감염 및 항-종양 면역력에 대한 면역 반응을 개선할 수 있다.

[0679] 본 발명은 또한 TIM-3과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공하며, 여기서 항체는 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다.

[0680] 본 발명의 항체에 의한 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합의 저해는 경쟁 ELISA를 사용하여 평가할 수 있다. 예시적인 검정에서, 1 μ g/ml 재조합 인간 Fc-TIM-3을 마이크로타이터 플레이트의 웰 상에 결합시키고, 웰을 세척하고 차단하고, 10 μ g/ml의 시험 항체를 첨가한다. 세척 없이, 7.5 μ g/ml 갈렉틴-9를 웰 내에 첨가하고 30 min 동안 인큐베이션한 후, 0.5 μ g/ml 항-갈렉틴-9-비오틴 항체를 첨가하고 30 min 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고 0.5 μ g/mL 뉴트라비딘-HRP 접합체 다클론 항체를 첨가하고 30 분 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고 발광 신호를 판독하기 직전에 POD 화학발광 기질을 첨가하였다. 본 명세서 및 실시예 1에 기재된

검정을 사용하여 갈렉틴-9의 결합이 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 이상 만큼 감소되는 경우, 본 발명의 항체는 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다. 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해하는 예시적인 항체는 항체 TM3B103, TM3B105, TM3B107, TM3B108, TM3B109, TM3B113, TM3B189, TM3B190, 및 TM3B196이다.

- [0681] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시킨다.
- [0682] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 실시예 14에 기재된 방법에 따라 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 향상을 측정함으로써 평가된다.
- [0683] CMV 항원 자극에 반응하여 확대되는 항원 특이적 $CD8^+$ 및 $CD4^+$ T 세포의 표지자로서 CD137을 사용하는 것은 본 발명의 TIM-3 길항 항체의 작용 효과의 검출을 가능하게 하였다.
- [0684] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVL)(서열 번호 261) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0685] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVL)(서열 번호 261) 및 잔기 50-56(DERDVNY)(서열 번호 262) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0686] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0687] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0688] "내에서"는 항체가 결합하는 에피토프 잔기의 80% 이상이 인용된 아미노산 연장부(amino acid stretch) 내에 체류하고, 항체가 결합하는 에피토프 잔기의 최대 20%가 인용된 아미노산 연장부의 외부에 체류함을 의미한다.
- [0689] 항체가 결합하는 Tim-3 에피토프는, 예를 들어 수소/중수소 교환(H/D 교환)을 사용하여, 또는 TIM-3과 복합체를 형성한 항체의 결정 구조를 분석함으로써 해상될 수 있다. 에피토프 잔기는 H/D 교환을 통한 중수소화 수준에서 5% 이상의 차이로 항체에 의해 보호되는 것들, 또는 항체와 TIM-3의 복합체의 결정 구조에서 항체와 결합하는 것으로 결정된 표면 노출 아미노산 잔기이다. 항체와 TIM-3의 복합체의 결정 구조에서, 에피토프 잔기는 항체 CDR 잔기들 중 임의의 것으로부터 4 Å 이하의 거리 내에 체류하는 TIM-3 잔기이다.
- [0690] H/D 교환 검정에서는, TIM-3 단백질을 중수소화된 물 중에서 항체의 존재 또는 부재 하에서 미리 결정된 시간 동안 인큐베이션하여, 항체에 의해 보호되지 않은 교환가능한 수소 원자에서의 중수소 혼입을 발생시킨 후, 단백질의 프로테아제 분해를 수행하고 LC-MS를 사용하여 펩티드 단편을 분석한다. 예시적인 검정에서, 5 μ L의 시험 항체(10 μ g) 또는 5 μ L의 TIM-3과 시험 항체(각각 10 및 7.35 μ g)의 복합체를 120 μ L의 산화중수소 표지 용 완충액(50 mM 포스페이트, 100 mM 소듐 클로라이드, pH 7.4)과 함께 0초, 60초, 300초, 1800초, 7200초, 및 14400초 동안 인큐베이션한다. 63 μ L의 5 M 구아니딘 하이드로클로라이드를 첨가함으로써 중수소 교환을 키펡(quenching)하며, 최종 pH는 2.5이다. 키펡된 샘플에 대해 온-컬럼(on-column) 펩신/XIII형 프로테아제 분해 및 LC-MS 분석을 수행한다. 펩신/프로테아제 유형 XIII 분해를 위해, 63 μ L의 5 M 구아니딘 하이드로클로라이드를 첨가하고(최종 pH는 2.5임) 혼합물을 3 min 동안 인큐베이션함으로써 125 μ L 대조군 완충액(50 mM 포스페이트, 100 mM 소듐 클로라이드, pH 7.4) 중의 5 μ g의 샘플을 변성시킨다. 이어서, 혼합물에 대해 온-컬럼 펩신/프로테아제 유형 XIII 분해를 수행하고 생성된 펩티드를 Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer(Thermo)에 커플링된 Waters Acquity UPLC로 이루어진 UPLC-MS 시스템을 사용하여 분석한다. 원시 MS 데이터를 H/D 교환 MS 데이터 분석용 소프트웨어인 HDX WorkBench를 사용하여 처리한다. 중수소화된 펩티드와 그의 천연 형태(t_0) 사이의 평균 질량 차이를 사용하여 중수소 수준을 계산한다. 펩티드 확인은 Mascot를 사용하여 TIM-3 서열에 대한 MS/MS 데이터의 검색을 통해 행해진다. 전구체 및 생성물 이온에 대한 질량 허용오차는 각각 20 ppm 및 0.05 Da이다.
- [0691] X-선 결정구조해석의 경우, 표준 절차를 사용하여 TIM-3 및 시험 항체를 발현시키고 정제한다. TIM-3/시험 항

체 복합체를 4℃에서 하룻밤 인큐베이션하고, 농축시키고, 크기-배제 크로마토그래피를 사용하여 복합체를 형성하지 않은 종으로부터 분리한다. 복합체는 다양한 공지된 시험 용액, 예를 들어 PEG3350, 암모늄 시트레이트, 및 2-(N-모폴리노)에탄설폰산(MES)을 함유하는 용액으로부터의 증기-확산 방법에 의해 결정화된다.

[0692] 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 TIM-3과 결합하는 항체를 단리하는 단계, TIM-3에 대한 결합에 대해 참조 항체 TM3B105(서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL) 또는 TM3B291(서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL)와 100% 만큼 경쟁하는 항체를 선택하는 단계, 및 항체/TIM-3 복합체의 결정 구조를 해석함으로써 생성된 항체의 에피토프를 확인하는 단계에 의해, TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261), 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263), 및/또는 50-56(DERDVNY)(서열 번호 262) 내의 항체 결합이 생성될 수 있다. 대안적으로, TIM-3의 잔기 32-47, 90-102, 및/또는 50-56을 포함하는 펩티드를 사용하여 마우스, 랫트, 또는 토끼가 면역화될 수 있고, 생성된 항체들을 인용된 영역 내에서의 그의 결합에 대해 평가할 수 있다.

[0693] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 164, 165, 및 166의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

[0694] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 167, 168, 및 169의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

[0695] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 164, 165, 및 166의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 167, 168, 및 169의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

[0696] 서열 번호 164, 165, 166, 167, 168, 및 169는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 유래된 TIM-3 길항체의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 속 서열을 나타낸다. 속 서열은 도 13, 도 14, 도 15, 도 16, 도 17, 및 도 18에 제공된 서열 정렬을 유발한 구조 모델에 기초하여 생성되고 본 명세서에 요약되었다.

[0697] **서열 번호 164**

[0698] $X_{17}YX_{18}MX_{19}$,

[0699] 상기 식에서,

[0700] X_{17} 은 N, S, G, 또는 D이고;

[0701] X_{18} 은 W 또는 A이며;

[0702] X_{19} 는 S 또는 H이다.

[0703] **서열 번호 165**

[0704] $X_{20}IX_{21}X_{22}SGGSX_{23}YYADSVKG$,

[0705] 상기 식에서,

[0706] X_{20} 은 A 또는 V이고;

[0707] X_{21} 은 S 또는 K이며;

[0708] X_{22} 는 G 또는 Y이고;

[0709] X_{23} 은 T 또는 K이다.

[0710] **서열 번호 166**

[0711] $X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}DY$,

[0712] 상기 식에서,

[0713] X_{24} 는 D, S, N, G, 또는 E이고;

[0714] X_{25} 는 H, P, E, T, 또는 L이며;

- [0715] X_{26} 은 W, E, N이거나 결실되고;
- [0716] X_{27} 은 D, P이거나 결실되며;
- [0717] X_{28} 은 P, Y, D이거나 결실되고;
- [0718] X_{29} 는 N, A, D, G이거나 결실되고;
- [0719] X_{30} 은 F, P, R, W, 또는 V이며;
- [0720] X_{31} 은 L 또는 F이다.
- [0721] **서열 번호 167**
- [0722] $X_{32}X_{33}SQSVX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}LA$,
- [0723] 상기 식에서,
- [0724] X_{32} 는 R 또는 K이고;
- [0725] X_{33} 은 A 또는 S이며;
- [0726] X_{34} 는 S, N, 또는 L이고;
- [0727] X_{35} 는 S, A, N이거나 결실되며;
- [0728] X_{36} 은 S이거나 결실되고;
- [0729] X_{37} 은 S이거나 결실되며;
- [0730] X_{38} 은 N이거나 결실되고;
- [0731] X_{39} 는 N이거나 결실되며;
- [0732] X_{40} 은 K이거나 결실되고;
- [0733] X_{41} 은 S, D, 또는 N이며;
- [0734] X_{42} 는 Y 또는 T이다.
- [0735] **서열 번호 168**
- [0736] $X_{43}ASX_{44}RX_{45}X_{46}$,
- [0737] 상기 식에서,
- [0738] X_{43} 은 G, D, W, 또는 T이고;
- [0739] X_{44} 는 S, N, 또는 T이며;
- [0740] X_{45} 는 A 또는 E이고;
- [0741] X_{46} 은 T 또는 S이다.
- [0742] **서열 번호 169**
- [0743] $QQX_{47}X_{48}X_{49}X_{50}PX_{51}T$ (서열 번호 169),
- [0744] 상기 식에서,
- [0745] X_{47} 은 Y, G, 또는 S이고;

- [0746] X_{48} 은 G 또는 Y이며;
- [0747] X_{49} 는 S, H, 또는 T이고;
- [0748] X_{50} 은 S, A, 또는 T이며;
- [0749] X_{51} 은 L, I, 또는 W이다.
- [0750] 본 발명은 또한, 서열 번호 145, 146, 147, 148, 또는 149의 중쇄 가변 영역(VH) 내에 함유된 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하며, 여기서 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3은 초티아, 카바트, 또는 IMGT에 의해 정의되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0751] 본 발명은 또한, 서열 번호 155, 156, 157, 또는 158의 경쇄 가변 영역(VL) 내에 함유된 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하며, 여기서 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 초티아, 카바트, 또는 IMGT에 의해 정의되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0752] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0753] 서열 번호 90, 91, 92, 또는 93의 HCDR1;
- [0754] 서열 번호 99, 100, 또는 101의 HCDR2; 및
- [0755] 서열 번호 107, 108, 109, 110, 또는 111의 HCDR3을 포함한다.
- [0756] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0757] 서열 번호 117, 118, 119, 또는 120의 LCDR1;
- [0758] 서열 번호 126, 127, 128, 또는 129의 LCDR2; 및
- [0759] 서열 번호 135, 136, 137, 또는 139의 LCDR3을 포함한다.
- [0760] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0761] 서열 번호 90, 91, 92, 또는 93의 HCDR1;
- [0762] 서열 번호 99, 100, 또는 101의 HCDR2;
- [0763] 서열 번호 107, 108, 109, 110, 또는 111의 HCDR3;
- [0764] 서열 번호 117, 118, 119, 또는 120의 LCDR1;
- [0765] 서열 번호 126, 127, 128, 또는 129의 LCDR2; 또는
- [0766] 서열 번호 135, 136, 137, 또는 139의 LCDR3을 포함한다.
- [0767] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0768] 각각 서열 번호 90, 99, 및 107;
- [0769] 각각 서열 번호 91, 99, 및 108;
- [0770] 각각 서열 번호 91, 99, 및 109;
- [0771] 각각 서열 번호 92, 100, 및 110; 또는
- [0772] 각각 서열 번호 93, 101, 및 111의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함한다.
- [0773] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0774] 각각 서열 번호 117, 126, 및 135;
- [0775] 각각 서열 번호 118, 127, 및 136;
- [0776] 각각 서열 번호 119, 128, 및 137; 또는
- [0777] 각각 서열 번호 120, 129, 및 139의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.

- [0778] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분은
- [0779] 각각 서열 번호 90, 99, 107, 117, 126, 및 135;
- [0780] 각각 서열 번호 91, 99, 108, 118, 127, 및 136;
- [0781] 각각 서열 번호 91, 99, 109, 119, 128, 및 137;
- [0782] 각각 서열 번호 92, 100, 110, 117, 126, 및 135; 또는
- [0783] 각각 서열 번호 93, 101, 111, 120, 129, 및 139의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [0784] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 164, 165, 및 108의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 118, 168, 및 169의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0785] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 91, 99, 108, 118, 127, 및 136의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0786] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0787] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0788] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다.
- [0789] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV3-11(서열 번호 171)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0790] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [0791] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 204 및 205의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0792] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화는 실시예 14에 기재된 방법에 따라 항원 특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 향상을 측정함으로써 평가된다.
- [0793] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0794] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0795] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0796] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0797] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하고, IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0798] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하고, IgG4/ κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0799] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0800] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0801] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하고, IgG2/ κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.

- [0802] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하고, IgG2/κ 동중형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0803] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 78의 HC 및 서열 번호 79의 LC를 포함한다.
- [0804] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 240의 HC 및 서열 번호 79의 LC를 포함한다.
- [0805] **서열 번호 78**
- [0806] EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYA
PLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV DH
KPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0807] **서열 번호 79**
- [0808] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQGGHAPITFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC
- [0809] **서열 번호 240**
- [0810] EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYA
PLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTVSSNFGTQTYTCNV DH
KPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0811] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0812] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0813] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0814] 항체는, 예를 들어 흑색종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0815] 항체는, 예를 들어 폐암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0816] 항체는, 예를 들어 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0817] 항체는, 예를 들어 편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0818] 항체는, 예를 들어 비-편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0819] 항체는, 예를 들어 폐 선암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0820] 항체는, 예를 들어 신세포 암종(RCC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0821] 항체는, 예를 들어 중피종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0822] 항체는, 예를 들어 비인두 암종(NPC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0823] 항체는, 예를 들어 결장직장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0824] 항체는, 예를 들어 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0825] 항체는, 예를 들어 거세-저항성 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0826] 항체는, 예를 들어 위암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0827] 항체는, 예를 들어 난소암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0828] 항체는, 예를 들어 위장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0829] 항체는, 예를 들어 간암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.

- [0830] 항체는, 예를 들어 췌장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0831] 항체는, 예를 들어 갑상선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0832] 항체는, 예를 들어 두경부의 편평상피세포 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0833] 항체는, 예를 들어 식도 또는 위장관의 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0834] 항체는, 예를 들어 유방암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0835] 항체는, 예를 들어 나팔관암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0836] 항체는, 예를 들어 뇌암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0837] 항체는, 예를 들어 요도암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0838] 항체는, 예를 들어 자궁내막증의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0839] 항체는, 예를 들어 자궁경부암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0840] 항체는, 예를 들어 암의 전이 병변의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0841] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0842] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0843] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0844] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0845] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0846] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, TIGIT와 특이적으로 결합하는 길항 항체(서열 번호 301)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0847] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, FGFR 저해제와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0848] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, 백신과 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0849] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, GITR과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 271)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0850] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 281)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0851] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, OX-40과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 279)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0852] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상에서요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](펄브롤리주맵)).
- [0853] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상에서요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [0854] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용하는 치료에 대해 불응성인 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](펄브롤리주맵)).
- [0855] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용

하는 치료에 대해 불응성인 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).

- [0856] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용하는 치료 후에 재발 종양을 갖는 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](켄브롤리주맵)).
- [0857] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용하는 치료 후에 재발 종양을 갖는 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [0858] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0859] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV5-51(서열 번호 179)로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV1-39(서열 번호 182)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0860] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함한다.
- [0861] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 206 및 207의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0862] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포의 활성화는 실시예 14에 기재된 방법에 따라 항원 특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 향상을 측정함으로써 평가된다.
- [0863] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0864] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [0865] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다.
- [0866] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0867] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0868] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0869] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4/κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0870] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하고, IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0871] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하고, IgG4/κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0872] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0873] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2/κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0874] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하고, IgG2/κ 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0875] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하고, IgG2/κ 동종형이며, 이는 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0876] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 80의 HC 및 서열 번호 81의 LC를 포함한다.

- [0877] **서열 번호 80**
- [0878] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPGDGDIRYTQNFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCARWEKS
TTVVQRNYFDYWGQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQT
YTCNDVHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPAPPAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0879] **서열 번호 81**
- [0880] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPVSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQSYSYPTFGQGTK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV
TKSFNRGEC
- [0881] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체이다.
- [0882] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0883] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0884] 항체는, 예를 들어 흑색종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0885] 항체는, 예를 들어 폐암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0886] 항체는, 예를 들어 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0887] 항체는, 예를 들어 편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0888] 항체는, 예를 들어 비-편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0889] 항체는, 예를 들어 폐 선암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0890] 항체는, 예를 들어 신세포 암종(RCC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0891] 항체는, 예를 들어 중피종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0892] 항체는, 예를 들어 비인두 암종(NPC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0893] 항체는, 예를 들어 결장직장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0894] 항체는, 예를 들어 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0895] 항체는, 예를 들어 거세-저항성 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0896] 항체는, 예를 들어 위암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0897] 항체는, 예를 들어 난소암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0898] 항체는, 예를 들어 위장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0899] 항체는, 예를 들어 간암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0900] 항체는, 예를 들어 췌장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0901] 항체는, 예를 들어 갑상선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0902] 항체는, 예를 들어 두경부의 편평상피세포 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0903] 항체는, 예를 들어 식도 또는 위장관의 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0904] 항체는, 예를 들어 유방암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0905] 항체는, 예를 들어 나팔관암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0906] 항체는, 예를 들어 뇌암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0907] 항체는, 예를 들어 요도암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.

- [0908] 항체는, 예를 들어 자궁내막증의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0909] 항체는, 예를 들어 자궁경부암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0910] 항체는, 예를 들어 암의 전이 병변의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0911] 항체는, 예를 들어 혈액성 악성종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0912] 항체는, 예를 들어 급성 림프모구성 백혈병(ALL: acute lymphoblastic leukemia)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0913] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0914] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0915] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0916] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0917] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서, 서열 번호 65의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0918] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, TIGIT와 특이적으로 결합하는 길항 항체(서열 번호 301)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0919] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, FGFR 저해제와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0920] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, 백신과 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0921] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, GITR과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 271)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0922] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 281)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0923] 항체는, 예를 들어 고형 종양과 같은 암의 치료에 있어서, OX-40과 특이적으로 결합하는 작용 항체(서열 번호 279)와 병용하여 요법에 사용하기에 적합하다.
- [0924] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상에서요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](펄브롤리주맵)).
- [0925] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상에서요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [0926] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용하는 치료에 대해 불응성인 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](펄브롤리주맵)).
- [0927] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용하는 치료에 대해 불응성인 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [0928] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용하는 치료 후에 재발 종양을 갖는 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](펄브롤리주맵)).
- [0929] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 이용

하는 치료 후에 재발 종양을 갖는 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO®(니볼루맵)).

- [0930] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 90, 99, 107, 117, 126, 및 135의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0931] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV3-20(서열 번호 180)으로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0932] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함한다.
- [0933] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 208 및 209의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0934] 본 발명은 또한 서열 번호 91, 99, 109, 119, 128, 및 137의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0935] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV4-1(서열 번호 181)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0936] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 148의 VH 및 서열 번호 157의 VL을 포함한다.
- [0937] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 92, 100, 110, 117, 126, 및 135의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0938] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV3-20(서열 번호 180)으로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0939] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 147의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함한다.
- [0940] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 93, 101, 111, 120, 129, 및 139의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0941] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV3-20(서열 번호 180)으로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0942] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 149의 VH 및 서열 번호 158의 VL을 포함한다.
- [0943] 일부 실시 형태에서, VH 및 VL은 각각 서열 번호 201 및 211의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.
- [0944] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 94, 102, 112, 121, 130, 및 140의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0945] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV1-02(서열 번호 175)로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV4-1(서열 번호 181)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0946] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 150의 VH 및 서열 번호 159의 VL을 포함한다.
- [0947] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 95, 103, 113, 122, 131, 및 141의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0948] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV4-30-4(서열 번호 176)로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV1-39(서열 번호 182)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0949] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 151의 VH 및 서열 번호 160의 VL을 포함한다.
- [0950] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 96, 104, 114, 123, 132, 및 142의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0951] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV1-03(서열 번호 177)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV1-33(서열 번호 183)으로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0952] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 152의 VH 및 서열 번호 161의 VL을 포함한다.
- [0953] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

- [0954] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV1-03(서열 번호 177)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV1-39(서열 번호 182)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0955] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함한다.
- [0956] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 98, 106, 116, 125, 134, 및 144의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [0957] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IGHV2-26(서열 번호 178)으로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV4-1(서열 번호 181)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0958] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 서열 번호 154의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.
- [0959] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 실시예 14에 기재된 방법에 따라 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 향상을 측정함으로써 평가된다.
- [0960] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [0961] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [0962] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [0963] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [0964] 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 예시적인 길항 항체의 VH, VL, HCDR, 및 LCDR 서열을 표 3에 나타낸다.
- [0965] 실시예에 예시된 실시 형태가 중쇄로부터의 하나의 가변 영역 및 경쇄로부터의 하나의 가변 영역으로 된 가변 영역들의 쌍을 포함할지라도, 숙련자는 대안적인 실시 형태가 단일의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역들을 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 단일의 가변 영역을 사용하여, 예를 들어 인간 TIM-3에 결합할 수 있는 2-도메인 특이적 항원-결합 단편을 형성할 수 있는 가변 도메인에 대해 스크리닝할 수 있다. 스크리닝은 본 명세서에 기재된 바와 유사하게 파지 디스플레이 스크리닝 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0966] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 다중특이성 항체이다.
- [0967] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 이중특이성 항체이다.
- [0968] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 또는 다중특이성 항체는 PD-1(서열 번호 1), PD-L1(서열 번호 5), PD-L2(서열 번호 8), LAG-3(서열 번호 293), CEACAM-1(서열 번호 296), CEACAM-5(서열 번호 307), NKG2D(서열 번호 282), 또는 TIGITI(서열 번호 301)와 결합한다. 이중특이성 및 다중특이성 항체는 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다.
- [0969] [표 3]

mAb 명칭	서열 번호							
	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH	VL
TM3B103	90	99	107	117	126	135	145	155
TM3B105	91	99	108	118	127	136	146	156
TM3B109	91	99	109	119	128	137	148	157
TM3B108	92	100	110	117	126	135	147	155
TM3B113	93	101	111	120	129	139	149	158
TM3B189	94	102	112	121	130	140	150	159
TM3B190	95	103	113	122	131	141	151	160
TM3B193	96	104	114	123	132	142	152	161
TM3B195	97	105	115	124	133	143	153	162
TM3B196	98	106	116	125	134	144	154	163
TM3B291	97	105	115	124	133	143	172	173

[0970]

[0971] 상동 항체

- [0972] 표 3, 표 36, 및 표 37에 나타난 VH 또는 VL 아미노산 서열을 포함하는, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 변이체는 본 발명의 범주 내에 있다. 예를 들어 변이체는, 모 항체에 비교할 때 상동 항체가

개선된 작용 특성을 유지하거나 갖는 한, VH 및/또는 VL 내의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 본 발명의 VH 또는 VL 아미노산 서열에 대해 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일 수 있다.

- [0973] 본 발명은 또한, 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0974] 본 발명은 또한, 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0975] 본 발명은 또한, 서열 번호 148의 VH 및 서열 번호 157의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0976] 본 발명은 또한, 서열 번호 147의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0977] 본 발명은 또한, 서열 번호 149의 VH 및 서열 번호 158의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0978] 본 발명은 또한, 서열 번호 150의 VH 및 서열 번호 159의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0979] 본 발명은 또한, 서열 번호 151의 VH 및 서열 번호 160의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0980] 본 발명은 또한, 서열 번호 152의 VH 및 서열 번호 161의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0981] 본 발명은 또한, 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0982] 본 발명은 또한, 서열 번호 154의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [0983] 본 발명은 또한, 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.

- [0997] 본 발명은 또한, 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다. 임의로, 서열 번호의 서열로부터의 임의의 변이는 CDR 내에 있지 않다.
- [0998] 본 명세서에 기재된 본 발명의 상동 항체는 모 TIM-3 항체에 비교할 때 실질적으로 유사한 작용성을 갖는다.
- [0999] **보존적 변형을 가진 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체**
- [1000] 본 발명은 또한, HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열을 포함하는 VH 및 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열을 포함하는 VL을 포함하며, 여기서 CDR 서열 중 하나 이상은 본 명세서에 기재된 항체(예를 들어, 표 3, 표 36, 또는 표 37에 나타난 항체) 또는 그의 보존적 변형에 기초하는 명시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 항체는 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 모 길항 항체의 원하는 작용 특성을 유지하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1001] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 90, 99, 107, 117, 126, 및 135의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1002] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 91, 99, 108, 118, 127, 및 136의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1003] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 91, 99, 109, 119, 128, 및 137의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1004] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 92, 100, 110, 117, 126, 및 135의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1005] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 93, 101, 111, 120, 129, 및 139의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1006] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 94, 102, 112, 121, 130, 및 140의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1007] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 95, 103, 113, 122, 131, 및 141의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1008] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 96, 104, 114, 123, 132, 및 142의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1009] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1010] 본 발명은 또한 각각 서열 번호 98, 106, 116, 125, 134, 및 144의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 및 그의 보존적 변형을 제공한다.
- [1011] "보존적 변형"은 본 명세서에 기재된 변형을 지칭한다.
- [1012] **특이적 프레임워크 서열을 가진, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체**
- [1013] 본 발명은 또한 특정 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 VH 및 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.

- [1014] 본 발명은 또한 IGHV3-23(서열 번호 174), IGHV1-02(서열 번호 175), IGHV4-30-4(서열 번호 176), IGHV1-03(서열 번호 177), IGHV2-26(서열 번호 178), 또는 IGHV5-51(서열 번호 179)로부터 유래된 VH 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1015] 본 발명은 또한 IGKV3-20(A27)(서열 번호 180), IGKV3-11(L6)(서열 번호 171), IGKV4-1(B3)(서열 번호 181), IGKV1-39(012)(서열 번호 182), 또는 IGKV1-33(018)(서열 번호 183)으로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1016] 본 발명은 또한 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV3-20(서열 번호 180)으로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1017] 본 발명은 또한 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV3-11(서열 번호 171)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1018] 본 발명은 또한 IGHV3-23(서열 번호 174)으로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV4-1(서열 번호 181)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1019] 본 발명은 또한 IGHV1-02(서열 번호 175)로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV4-1(서열 번호 181)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1020] 본 발명은 또한 IGHV4-30-4(서열 번호 176)로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV1-39(서열 번호 182)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1021] 본 발명은 또한 IGHV1-03(서열 번호 177)으로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV1-33(서열 번호 183)으로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1022] 본 발명은 또한 IGHV1-03(서열 번호 177)으로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV1-39(서열 번호 182)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1023] 본 발명은 또한 IGHV2-26(서열 번호 178)으로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV4-1(서열 번호 181)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1024] 본 발명은 또한 IGHV5-51(서열 번호 179)로부터 유래된 VH 프레임워크 및 IGKV1-39(서열 번호 182)로부터 유래된 VL 프레임워크를 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 제공한다.
- [1025] 특정 프레임워크 또는 생식세포계열 서열 "로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 본 발명의 항체는, 본 명세서에 논의된 바와 같이 인간 생식세포계열 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터, 예컨대 형질전환 마우스로부터, 또는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 얻어진 항체를 지칭한다. 특정 프레임워크 또는 생식세포계열 서열 "로부터 유래된" 항체는 그것이 유래된 서열에 비교하여 아미노산 차이를 포함할 수 있는데, 이는, 예를 들어 천연 발생 체세포 돌연변이 또는 의도적인 치환에 기인한다.
- [1026] 소정의 VH 및 VL 프레임워크 서열을 갖는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 예시적인 길항 항체를 표 38에 나타낸다.
- [1027] **이중특이성 항-PD-1/TIM-3 항체**
- [1028] 본 발명은 또한 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.
- [1029] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.
- [1030] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항원-특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포의 활성화를 향상시킨다.
- [1031] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항원-특이적 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포의 활성

화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 향상된 활성화는 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 증가를 측정함으로써 평가된다.

- [1032] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다.
- [1033] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는
- [1034] 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정되거나;
- [1035] 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정되거나;
- [1036] 약 100 nM 미만의 K_D 로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정되거나;
- [1037] 약 1 nM 미만의 K_D 로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며,
- [1038] 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [1039] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는, 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 증가를 측정함으로써 평가되고, 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [1040] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는, 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 증가를 측정함으로써 평가되고, 약 1 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [1041] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는, 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 증가를 측정함으로써 평가되고, 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [1042] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는, 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화는 항원-특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 증가를 측정함으로써 평가되고, 약 1 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정된다.
- [1043] 본 명세서에 기재된 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를, 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 활성화를 향상시키는 그의 능력, 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해하는 그의 능력에 대해 평가할 수 있으며, 인간 또는 사이노몰거스 PD-1 또는 TIM-3에 대한 결합 동력학은 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 평가할 수 있다.
- [1044] 예를 들어, CD137을 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 활성화에 대한 표지자로 사용할 수 있다. 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체와 같은 시험 항체의 존재 또는 부재 하에 배양된 T 세포 상에서, 항-CD137 항체 및, 예를 들어 형광 염료에 접합된 2차 항체를 사용하여 CD137 표면 발현을 측정할 수 있다. 시험 항체의 존재 또는 부재 하에 배양된 T 세포 상에서 얻어진 신호에서 통계적으로 유의한 차이를 평가한다.
- [1045] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261) 내에서 TIM-3과 결합한다.

- [1046] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [1047] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [1048] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [1049] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 각각 서열 번호 82, 83, 및 84의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함한다.
- [1050] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함한다.
- [1051] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [1052] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은, 각각 서열 번호 82, 83, 및 84의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [1053] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은, 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [1054] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 각각 서열 번호 164, 165, 및 166의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [1055] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 각각 서열 번호 167, 168, 및 169의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [1056] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은, 각각 서열 번호 164, 165, 및 166의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열, 및 각각 서열 번호 167, 168 및 169의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [1057] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은
- [1058] 각각 서열 번호 10, 13, 16, 20, 26, 및 31;
- [1059] 각각 서열 번호 10, 13, 16, 21, 26, 및 32;
- [1060] 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 27, 및 33;
- [1061] 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 26, 및 34;
- [1062] 각각 서열 번호 10, 14, 16, 23, 28, 및 35;
- [1063] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 31;
- [1064] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 36;
- [1065] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 26, 및 32;
- [1066] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 27, 및 37;
- [1067] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 23, 26, 및 32;
- [1068] 각각 서열 번호 10, 13, 17, 22, 26, 및 32;
- [1069] 각각 서열 번호 10, 13, 18, 20, 26, 및 31;
- [1070] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 26, 및 31;
- [1071] 각각 서열 번호 10, 13, 19, 20, 26, 및 31;
- [1072] 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 26, 및 31;
- [1073] 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 28, 및 35;
- [1074] 각각 서열 번호 10, 14, 17, 22, 26, 및 34;

- [1075] 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32;
- [1076] 각각 서열 번호 12, 13, 19, 24, 26, 및 38;
- [1077] 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 29, 및 39;
- [1078] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 30, 및 32;
- [1079] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 25, 26, 및 40;
- [1080] 각각 서열 번호 11, 15, 18, 24, 26, 및 32; 또는
- [1081] 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [1082] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은
- [1083] 각각 서열 번호 90, 99, 107, 117, 126, 및 135;
- [1084] 각각 서열 번호 91, 99, 108, 118, 127, 및 136;
- [1085] 각각 서열 번호 91, 99, 109, 119, 128, 및 137;
- [1086] 각각 서열 번호 92, 100, 110, 117, 126, 및 135;
- [1087] 각각 서열 번호 93, 101, 111, 120, 129, 및 139;
- [1088] 각각 서열 번호 94, 102, 112, 121, 130, 및 140;
- [1089] 각각 서열 번호 95, 103, 113, 122, 131, 및 141;
- [1090] 각각 서열 번호 96, 104, 114, 123, 132, 및 142;
- [1091] 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143; 또는
- [1092] 각각 서열 번호 98, 106, 116, 125, 134, 및 144의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [1093] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH를 포함하며, VH는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [1094] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL을 포함하며, VL은 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [1095] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH 및 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 65의 VL을 포함하며, VH, VL, 또는 VH 및 VL은 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [1096] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 또는 172의 VH를 포함하며, VH는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [1097] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 또는 173의 VL을 포함하며, VL은 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [1098] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 또는 172의 VH 및 서열 번호 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 또는 173의 VL를 포함하며, VH 및 VL은 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 임의로, 임의의 치환은 CDR 내에 있지 않다.
- [1099] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1100] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함한다.

- [1101] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 51의 VL을 포함한다.
- [1102] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함한다.
- [1103] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함한다.
- [1104] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1105] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 54의 VL을 포함한다.
- [1106] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함한다.
- [1107] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 55의 VL을 포함한다.
- [1108] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함한다.
- [1109] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 57의 VL을 포함한다.
- [1110] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1111] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1112] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1113] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1114] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함한다.
- [1115] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함한다.
- [1116] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함한다.
- [1117] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함한다.
- [1118] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL을 포함한다.
- [1119] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함한다.
- [1120] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다.
- [1121] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL을 포함한다.
- [1122] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 63의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함한다.
- [1123] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함한다.
- [1124] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함한다.
- [1125] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1126] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 148의 VH 및 서열 번호 157의 VL을 포함한다.
- [1127] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 147의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함한다.
- [1128] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 149의 VH 및 서열 번호 158의 VL을 포함한다.
- [1129] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 150의 VH 및 서열 번호 159의 VL을 포함한다.
- [1130] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 151의 VH 및 서열 번호 160의 VL을 포함한다.
- [1131] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 152의 VH 및 서열 번호 161의 VL을 포함한다.
- [1132] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함한다.
- [1133] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 154의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.
- [1134] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함한다.
- [1135] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 여기서 제1 도메인은 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2,

및 LCDR3을 포함하고, 제2 도메인은 각각 서열 번호 91, 99, 108, 118, 127, 및 136의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.

- [1136] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [1137] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 32-47(WGKGACPVFECGNVVL)(서열 번호 261) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [1138] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다.
- [1139] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고 제2 도메인은 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1140] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [1141] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [1142] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및/또는 K409R 치환을 포함하는 IgG2 동종형이다.
- [1143] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [1144] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [1145] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [1146] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및 K409R 치환을 포함하는 IgG4 동종형이다.
- [1147] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 중쇄 치환 S228P를 포함한다.
- [1148] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 241, 188, 245, 또는 194의 제 1 중쇄(HC1), 제1 경쇄(LC1), 제2 중쇄(HC2), 및 제2 경쇄(LC2)를 포함한다.
- [1149] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 186, 188, 191, 또는 194의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1150] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 186, 188, 248, 또는 194의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1151] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 243, 188, 246, 또는 194의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1152] 항체는, 예를 들어 암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1153] 항체는, 예를 들어 고형 종양의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1154] 항체는, 예를 들어 흑색종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1155] 항체는, 예를 들어 폐암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1156] 항체는, 예를 들어 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1157] 항체는, 예를 들어 편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1158] 항체는, 예를 들어 비-편평상피 NSCLC의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1159] 항체는, 예를 들어 폐 선암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1160] 항체는, 예를 들어 신세포 암종(RCC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1161] 항체는, 예를 들어 중피종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1162] 항체는, 예를 들어 비인두 암종(NPC)의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1163] 항체는, 예를 들어 결장직장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.

- [1164] 항체는, 예를 들어 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1165] 항체는, 예를 들어 거세-저항성 전립선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1166] 항체는, 예를 들어 위암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1167] 항체는, 예를 들어 난소암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1168] 항체는, 예를 들어 위장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1169] 항체는, 예를 들어 간암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1170] 항체는, 예를 들어 췌장암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1171] 항체는, 예를 들어 갑상선암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1172] 항체는, 예를 들어 두경부의 편평상피세포 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1173] 항체는, 예를 들어 식도 또는 위장관의 암종의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1174] 항체는, 예를 들어 유방암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1175] 항체는, 예를 들어 나팔관암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1176] 항체는, 예를 들어 뇌암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1177] 항체는, 예를 들어 요도암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1178] 항체는, 예를 들어 자궁내막증의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1179] 항체는, 예를 들어 자궁경부암의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1180] 항체는, 예를 들어 암의 전이 병변의 치료에 있어서 요법에 사용하기에 적합하다.
- [1181] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상에서요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](뎀브롤리주맵)).
- [1182] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상에서요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [1183] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체를 이용하는 치료에 대해 불응성인 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](뎀브롤리주맵)).
- [1184] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체를 이용하는 치료에 대해 불응성인 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [1185] 항체는, 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체를 이용하는 치료 후에 재발 종양을 갖는 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 KEYTRUDA[®](뎀브롤리주맵)).
- [1186] 항체는, 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체를 이용하는 치료 후에 재발 종양을 갖는 대상에서 요법에 사용하기에 적합하다. (예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵)).
- [1187] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 여기서 제1 도메인은 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 도메인은 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.
- [1188] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 내에서 TIM-3과 결합한다.
- [1189] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 TIM-3 잔기 90-102(RIQIPGIMNDEKF)(서열 번호 263) 및 잔기 50-56(DERDVNY) 서열 번호 262 내에서 TIM-3과 결합한다.

- [1190] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 갈렉틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 저해한다.
- [1191] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하고 제2 도메인은 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함한다.
- [1192] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [1193] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [1194] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및/또는 K409R 치환을 포함하는 IgG2 동종형이다.
- [1195] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [1196] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [1197] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [1198] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및 K409R 치환을 포함하는 IgG4 동종형이다.
- [1199] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 중쇄 치환 S228P를 포함한다.
- [1200] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 각각 서열 번호 187, 189, 190, 및 193의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1201] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 여기서 제1 도메인은 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 도메인은 각각 서열 번호 91, 99, 108, 118, 127, 및 136의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.
- [1202] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하고 제2 도메인은 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1203] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [1204] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [1205] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및/또는 K409R 치환을 포함하는 IgG2 동종형이다.
- [1206] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [1207] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [1208] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [1209] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및 K409R 치환을 포함하는 IgG4 동종형이다.
- [1210] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 중쇄 치환 S228P를 포함한다.
- [1211] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 187, 189, 191, 및 194의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1212] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 각각 서열 번호 242, 189, 246, 및 194의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다. 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 여기서 제1 도메인은 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 도메인은 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.
- [1213] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고 제2 도메인은 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함한다.
- [1214] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.

- [1215] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [1216] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및/또는 K409R 치환을 포함하는 IgG2 동종형이다.
- [1217] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [1218] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [1219] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [1220] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및 K409R 치환을 포함하는 IgG4 동종형이다.
- [1221] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 중쇄 치환 S228P를 포함한다.
- [1222] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 186, 188, 192, 및 195의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1223] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 241, 188, 244, 및 195의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1224] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 각각 서열 번호 243, 188, 247, 및 195의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1225] 일부 실시 형태에서, 항체는 항원 특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화를 향상시키며, 여기서 항원-특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화는 실시예 14에 기재된 방법에 따라 항원 특이적 $CD4^{+}$ 또는 $CD8^{+}$ T 세포 상의 CD137 표면 발현의 통계적으로 유의한 향상을 측정함으로써 평가된다.
- [1226] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 여기서 제1 도메인은 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 도메인은 각각 서열 번호 97, 105, 115, 124, 133, 및 143의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 제공한다.
- [1227] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하고 제2 도메인은 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1228] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형이다.
- [1229] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이다.
- [1230] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및/또는 K409R 치환을 포함하는 IgG2 동종형이다.
- [1231] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG2 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함한다.
- [1232] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG3 동종형이다.
- [1233] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 임의로, 야생형 IgG4에 비교할 때 S228P 치환을 포함한다.
- [1234] 일부 실시 형태에서, 항체는 F405L 및 K409R 치환을 포함하는 IgG4 동종형이다.
- [1235] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG4 동종형이며, 이는 야생형 IgG4에 비교할 때 중쇄 치환 S228P를 포함한다.
- [1236] 일부 실시 형태에서, 단리된 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 각각 서열 번호 186, 188, 190, 및 193의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함한다.
- [1237] 소정의 VH, VL, HCDR, 및 LCDR 서열을 갖는 본 발명의 예시적인 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 표 4 및 표 5에 나타낸다.

[1238] [표 4]

mAb	PD-1 결합 아암(arm) 서열 번호							
	VH	VL	HCDR			LCDR		
			1	2	3	1	2	3
PTBB14	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB15	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB16	64	65	66	67	68	69	70	71
PTBB17	64	65	66	67	68	69	70	71
PTBB24	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB30	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB27	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB28	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB18	64	65	66	67	68	69	70	71
PTBB20	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB21	48	56	10	14	17	23	26	32

[1239]

[1240] [표 5]

mAb	TIM-3 결합 아암 서열 번호							
	VH	VL	HCDR			LCDR2		
			1	2	3	1	2	3
PTBB14	153	162	97	105	115	124	133	143
PTBB15	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB16	153	162	97	105	115	124	133	143
PTBB17	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB24	172	173	97	105	115	124	133	143
PTBB30	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB27	172	173	97	105	115	124	133	143
PTBB28	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB18	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB20	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB21	172	173	97	105	115	124	133	143

[1241]

[1242] 조작되고 변형된 항체

[1243] 본 발명의 항체는 모 항체와 대비하여 유사하거나 변경된 특성을 갖는 변형된 항체를 생성하도록 추가로 조작될 수 있다. VH, VL, VH 및 VL, 불변 영역, VH 프레임워크, VL 프레임워크, 또는 6개의 CDR 중 어느 하나 또는 전부가 본 발명의 항체에서 조작될 수 있다.

[1244] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "본 발명의 항체"는, 본 명세서에 기재된 바와 같이 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 및 PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체(예를 들어 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체)를 지칭한다.

[1245] 본 발명의 항체는 CDR 이식에 의해 조작될 수 있다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체의 하나 이상의 CDR 서열이 상이한 프레임워크 서열에 이식될 수 있다. CDR 이식은 공지된 방법 및 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 실행될 수 있다.

[1246] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 서열 번호 10, 11, 또는 12의 HCDR1, 서열 번호 13, 14, 또는 15의 HCDR2, 서열 번호 16, 17, 18, 또는 19의 HCDR3을 포함하는 VH, 및 서열 번호 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25의 LCDR1, 서열 번호 26, 27, 28, 29, 또는 30의 LCDR2, 및/또는 서열 번호 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40의 LCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 여기서 VH 프레임워크는 VH1-69(서열 번호 170) 이외의 VH 프레임워크로부터 유래되고 VL 프레임워크는 IGKV3-11(서열 번호 171) 이외의 VL 프레임워크로부터 유래된다.

[1247] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 서열 번호 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 또는 98의 HCDR1, 서열 번호 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 또는 106의 HCDR2, 서열 번호 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 또는 116의 HCDR3, 및 서열 번호 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 또는 125의 LCDR1, 서열 번호 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 또는 134의 LCDR2, 및/또는 서열 번호 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 또는 144의 LCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 여기서 VH 프레임워크는 IGHV3-23(서열 번호 174), IGHV1-02(서열 번호 175), IGHV4-30-4(서열 번호 176), IGHV1-03(서열 번호 177), IGHV2-26(서열 번호 178), 또는 IGHV5-51(서열 번호 179)의

것들 이외의 인간 VH 생식세포계열 유전자 서열로부터 유래되고, VL 프레임워크는 IGKV3-20(A27)(서열 번호 180), IGKV3-11(L6)(서열 번호 171), IGKV4-1(B3)(서열 번호 181), IGKV1-39(O12)(서열 번호 182), 또는 IGKV1-33(O18)(서열 번호 183)의 것들 이외의 인간 VL 생식세포계열 유전자 서열로부터 유래된다.

- [1248] 사용되는 프레임워크 서열은 생식세포계열 항체 유전자 서열을 포함하는 공개 DNA 데이터베이스 또는 간행된 참조문헌으로부터 획득될 수 있다. 예를 들어, 생식세포계열 DNA 및 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자의 인코딩된 단백질 서열은 IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®([http://www-
imgt.org](http://www-imgt.org))에서 확인할 수 있다. 본 발명의 항체 내의 기존의 프레임워크 서열을 대체하기 위해 사용될 수 있는 프레임워크 서열은 VH 또는 VL의 전체 길이에 걸쳐, 또는 FR1, FR2, FR3, 및 FR4의 길이에 걸쳐 모 프레임워크에 대한 최고 % 동일성을 나타내는 것들일 수 있다. 추가로, 적합한 프레임워크는 VH 및 VL CDR1 및 CDR2 길이 또는 동일한 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, 및 HCDR2 정준 구조에 기초하여 추가로 선택될 수 있다. 적합한 프레임워크는 미국 특허 제8,748,356호에 기재된 인간 프레임워크 적응화(human framework adaptation) 또는 미국 특허 제7,709, 226호에 기재된 초인간화(superhumanization)와 같은 공지된 방법을 사용하여 선택될 수 있다.
- [1249] 예를 들어 미국 특허 제6,180,370호에 기재된 바와 같이 모 항체 및 조작된 항체의 프레임워크 서열은, 예를 들어 복귀돌연변이(backmutation)에 의해 추가로 변형되어 생성된 항체의 항원에 대한 결합을 회복시키고/시키거나 개선할 수 있다. 모 항체 또는 조작된 항체의 프레임워크 서열은 프레임워크 영역 내의, 또는 하나 이상의 CDR 영역 내의 하나 이상의 잔기를 돌연변이화하여 T-세포 에피토프를 제거하고 이에 의해 항체의 잠재적인 면역원성을 감소시킴으로써 추가로 변형될 수 있다. 이러한 접근법은 "탈면역화"라고도 지칭되며, 미국 특허 출원 공개 US20070014796호에 추가로 상세히 기재되어 있다.
- [1250] PD-1, TIM-3, 또는 PD-1 및 TIM-3에 대한 항체의 친화도를 개선하기 위해 본 발명의 항체의 CDR 잔기를 돌연변이화할 수 있다.
- [1251] 예를 들어 번역-후 변형의 위험을 최소화하기 위해 본 발명의 항체의 CDR 잔기를 돌연변이화할 수 있다. 탈아미노화(NS), 산-촉매 가수분해(DP), 이성체화(DS), 또는 산화(W)를 위한 추정 모티프의 아미노산 잔기를 천연 발생 아미노산 중 임의의 것으로 치환하여 모티프를 돌연변이유발할 수 있으며, 생성되는 항체를 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 그의 작용성 및 안정성에 대해 시험할 수 있다.
- [1252] 본 발명의 항체에 Fc 치환을 실행하여 항체 이펙터 작용 및 약동학적 특성을 변조할 수 있다. 전통적인 면역 작용에서, 면역 시스템의 세포와 항체-항원 복합체의 상호작용은 이펙터 작용, 예컨대 항체-의존성 세포독성, 비만 세포 탈과립, 및 식작용에서부터 면역변조 신호, 예컨대 림프구 증식 및 항체 분비의 조절에 이르기까지 다수의 반응을 유발한다. 이러한 상호작용 모두는 조혈 세포 상의 특성화된 세포 표면 수용체에 대한 면역 복합체 또는 항체의 Fc 도메인의 결합을 통해 개시된다. 항체 및 면역 복합체에 의해 촉발되는 세포 반응의 다양성은 하기 3개의 Fc 수용체의 구조적 불균질성으로부터 유발된다: FcγRI(CD64), FcγRII(CD32), 및 FcγRIII(CD16). FcγRI(CD64), FcγRIIA(CD32A), 및 FcγRIII(CD16)는 "활성화 Fcγ 수용체"이고(즉, 면역 시스템을 향상시킴); FcγRIIB(CD32B)는 "저해 Fcγ 수용체"이다(즉, 면역 시스템을 약화시킴). FcRn 수용체에 대한 결합은 항체 반감기를 변조한다.
- [1253] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 길항 항체는 Fc 영역 내에 하나 이상의 치환을 포함한다.
- [1254] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 길항 항체는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 을 포함한다.
- [1255] 항체 반감기를 변조하기 위해 치환될 수 있는 Fc 위치는, 예를 들어 문헌[Dall'Acqua *et al.*, (2006) *J Biol Chem* 281:23514-240], 문헌[Zalevsky *et al.*, (2010) *Nat Biotechnol* 28:157-159], 문헌[Hinton *et al.*, (2004) *J Biol Chem* 279(8):6213-6216], 문헌[Hinton *et al.*, (2006) *J Immunol* 176:346-356], 문헌[Shields *et al.*(2001) *J Biol Chem* 276:6591-6607], 문헌[Petkova *et al.*, (2006). *Int Immunol* 18:1759-1769], 문헌[Datta-Mannan *et al.*, (2007) *Drug Metab Dispos*, 35:86-94, 2007], 문헌[Vaccaro *et al.*, (2005) *Nat Biotechnol* 23:1283-1288], 문헌[Yeung *et al.*, (2010) *Cancer Res*, 70:3269-3277], 및 문헌[Kim *et al.*, (1999) *Eur J Immunol* 29: 2819]에 기재된 것들이며, 위치 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434, 및 435를 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 실행될 수 있는 예시적인 치환은 치환 T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A, 및 H435R이다. 항체의 반감기를 증가시키기 위해 실행될 수 있는 예시적인 단독 또는 조합 치환은 치환

M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A, 및 T307A/E380A/N434A이다. 항체의 반감기를 감소시키기 위해 실행될 수 있는 예시적인 단독 또는 조합 치환은 치환 H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A, 및 H435R이다.

- [1256] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 아미노산 위치 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434, 또는 435에서 항체 Fc 내에 하나 이상의 치환을 포함한다.
- [1257] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A, 및 H435R로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다.
- [1258] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A, T307A/E380A/N434A, H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A, 및 H435R로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다.
- [1259] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 활성화 Fc γ 수용체(Fc γ R)에 대한 항체의 결합을 감소시키고/시키거나 Fc 이펙터 작용, 예컨대 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC) 또는 식 작용(ADCP)을 감소시키는 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다.
- [1260] 활성화 Fc γ R에 대한 항체의 결합을 감소시키고 이어서 이펙터 작용을 감소시키기 위해 치환될 수 있는 Fc 위치는 예를 들어 문헌[Shields *et al.*, (2001) *J Biol Chem* 276:6591-6604], 국제 특허 출원 공개 W02011/066501 호, 미국 특허 제6,737,056호 및 제5,624,821호, 문헌[Xu *et al.*, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26], 문헌[Alegre *et al.*, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543], 문헌[Bolt *et al.*, (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411], 문헌[Cole *et al.*, (1999) *Transplantation*, 68:563-571], 문헌[Rother *et al.*, (2007) *Nat Biotechnol* 25:1256-1264], 문헌[Ghevaert *et al.*, (2008) *J Clin Invest* 118:2929-2938], 문헌[An *et al.*, (2009) mAbs, 1:572-579]에 기재된 것들이며, 위치 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331, 및 365를 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 실행될 수 있는 예시적인 치환은 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 내의 치환 K214T, E233P, L234V, L234A, G236의 결실, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S, 및 P331S이다. 감소된 ADCC를 가진 항체를 생성하는 예시적인 조합 치환은 IgG1 상의 치환 L234A/L235A, IgG2 상의 V234A, /G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, IgG4 상의 F234A/L235A, IgG4 상의 S228P/F234A/ L235A, 모든 Ig 동종형 상의 N297A, IgG2 상의 V234A/G237A, IgG1 상의 K214T/E233P/ L234V/L235A/G236-결실/A327G/P331A/D365E/L358M, IgG2 상의 H268Q/V309L/ A330S/P331S, IgG1 상의 S267E/L328F, IgG1 상의 L234F/L235E/D265A, IgG1 상의 L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S, IgG4 상의 S228P/F234A/L235A/G237A/P238S, 및 IgG4 상의 S228P/F234A/L235A/G236-결실/G237A/P238S이다. IgG2로부터의 잔기 117-260 및 IgG4로부터의 잔기 261-447을 가진 Fc와 같은 혼성체 IgG2/4 Fc 도메인 또한 사용할 수 있다.
- [1261] 잘 공지된 S228P 치환을 IgG4 항체에 실행하여 IgG4 안정성을 향상시킬 수 있다.
- [1262] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 하나 이상의 잔기 위치 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331, 또는 365에 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1263] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 K214T, E233P, L234V, L234A, G236의 결실, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S, 및 P331S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1264] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 하나 이상의 잔기 위치 228, 234, 235, 237, 238, 268, 330, 또는 331에 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1265] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 S228P 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1266] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 V234A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1267] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 F234A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.

- [1268] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 G237A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1269] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 P238S 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1270] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 H268A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1271] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 Q268A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1272] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 A330S 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1273] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 P331S 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1274] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, 및 P331S 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1275] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1276] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 F234A, L235A, G237A, P238S, 및 Q268A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1277] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 L234A, L235A, 또는 L234A 및 L235A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1278] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 F234A, L235A, 또는 F234A 및 L235A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1279] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 S228P, F234A, 및 L235A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다.
- [1280] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 Fc γ 수용체(Fc γ R)에 대한 항체의 결합을 향상시키고/시키거나 Fc 이펙터 작용, 예컨대 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC) 또는 식작용(ADCP)을 향상시키는 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다.
- [1281] 그의 면역변조 활성에 더하여, 본 발명의 PD-1 또는 TIM-3 항체는 항체-매개 이펙터 작용을 통해, 예를 들어 ADCC, ADCP, 또는 CDC에 의해 직접 PD-1 및/또는 TIM-3을 발현시키는 종양 세포를 살해할 수 있다.
- [1282] 활성화 Fc γ 에 대한 항체의 결합을 증가시키고/시키거나 항체 이펙터 작용을 향상시키기 위해 치환될 수 있는 Fc 위치는, 예를 들어 미국 특허 제6,737,056호, 미국 특허 출원 공개 제2015/0259434호, 문헌[Shields *et al.*, (2001) *J Biol Chem* 276:6591-6604], 문헌[Lazar *et al.*, (2006) *Proc Natl Acad Sci*, 103:4005-4010], 문헌[Stavenhagen *et al.*, (2007) *Cancer Res* 67:8882-8890], 문헌[Richards *et al.*, (2008) *Mol Cancer Ther* 7:2517-2527], 문헌[Diebold *et al.*, *Science*; published online March 13, 2014; doi:10.1126/science.1248943]에 기재된 것들이며, 위치 236, 239, 243, 256, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396, 또는 430을 포함한다(잔기 번호화는 EU 인덱스에 따름). 단독으로 또는 조합하여 실행될 수 있는 예시적인 치환은 G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305L, K326A, A330K, I332E, E333A, K334A, A339T, 및 P396L이다. 증가된 ADCC 또는 ADCP를 가진 항체를 생성하는 예시적인 조합 치환은 IgG1 상의 치환 S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L, 및 G236A/S239D/I332E이다.
- [1283] 항체의 CDC를 향상시키기 위해 치환될 수 있는 Fc 위치는, 예를 들어 국제 특허 출원 W02014/108198호, 문헌[Idusogie *et al.*, (2001) *J Immunol* 166:2571-2575], 및 문헌[Moore *et al.*, (2010) *Mabs*, 2:181-189]에 기재된 것들이며, 위치 267, 268, 324, 326, 333, 345, 및 430을 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 실행될 수 있는 예시적인 치환은 치환 S267E, H268F, S324T, K326A, K326W, E333A, E345K, E345Q, E345R, E345Y, E430S, E430F, 및 E430T이다. 증가된 CDC를 가진 항체를 생성하는 예시적인 조합 치환은 IgG1 상의 치환 K326A/E333A, K326W/E333A, H268F/S324T, S267E/H268F, S267E/S324T, 및 S267E/H268F/S324T이다.
- [1284] "항체-의존성 세포성 세포독성", "항체-의존성 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는, 이펙터 세포 상에서 발견되는 Fc 감마 수용체(Fc γ R)를 통한, 항체-코팅된 표적 세포와 용해 활성을 갖는 이펙터 세포, 예컨대 자연 살해 세포, 단핵구, 대식세포 및 호중구의 상호작용에 의존하는 세포사를 유도하기 위한 기전이다. 예를 들어, NK 세포는 Fc γ RIIIa를 발현하며, 한편 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIIIa를 발현한다. 항체-코팅된 표적 세포

포, 예컨대 PD-1 또는 TIM-3 발현 세포의 죽음은 막 세공-형성 단백질 및 프로테아제의 분비를 통한 이펙터 세포 활성의 결과로서 일어난다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체의 ADCC 활성을 평가하기 위하여, 항체를 면역 이펙터 세포와 병용하여 TIM-3 또는 PD-1 발현 세포에 첨가할 수 있으며, 이는 항원 항체 복합체에 의해 활성화되어 표적 세포의 세포용해를 유발할 수 있다. 세포용해는 용해된 세포로부터의 표지(예를 들어, 방사성 기질, 형광 염료, 또는 천연 세포내 단백질)의 방출에 의해 검출될 수 있다. 그러한 검정을 위한 예시적인 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 NK 세포를 포함한다. 예시적인 표적 세포는 내인성으로 또는 재조합에 의해 TIM-3 또는 PD-1을 발현시키는 세포를 포함한다. 예시적인 검정에서, 표적 세포는 1 표적 세포 대 50 이펙터 세포의 비로 사용된다. 표적 세포를 37°C에서 20 분 동안 BATDA(PerkinElmer)로 사전-표지하고, 2회 세척하고, DMEM, 10% 열-불활성화 FBS, 2 mM L-글루타민(모두 Invitrogen으로부터) 중에 재현탁한다. 표적(1×10^4 개 세포) 및 이펙터 세포(0.5×10^6 개 세포)를 합하고, 100 μ l의 세포를 96-웰 U-바닥 플레이트의 웰에 첨가한다. 시험 항체가 있거나 없는 추가적인 100 μ l를 첨가한다. 플레이트를 200 g에서 3 분 동안 원심분리하고, 37°C에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후, 200 g에서 3 분 동안 다시 원심분리한다. 웰 당 총 20 μ l의 상층액을 제거하고, 200 μ l의 DELPHIA 유로폼-기반의 시약(PerkinElmer)의 첨가에 의해 세포 용해를 측정한다. 0.67% Triton X-100(Sigma Aldrich)을 이용하는 최대 세포독성, 및 임의의 항체의 부재 하에 표적 세포로부터의 BATDA의 자발적인 방출에 의해 결정된 최소 대조군에 대해 데이터를 정규화한다. 본 발명의 항체는 ADCC를 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼 유도할 수 있다.

[1285] "항체-의존성 세포 식작용"("ADCP")은 식세포, 예컨대 대식세포 또는 수지상 세포에 의한 내재화에 의한 항체-코팅된 표적 세포의 제거의 기전을 지칭한다. ADCP는, 이펙터 세포로서 단핵구-유래 대식세포를, 그리고 GFP 또는 다른 표지된 분자를 발현시키도록 조작된 표적 세포로서 다우디 세포(ATCC[®] CCL-213[™]) 또는 TIM-3 또는 PD-1을 발현시키는 B 세포 백혈병 또는 림프종 또는 종양 세포를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이펙터:표적 세포 비는, 예를 들어 4:1일 수 있다. 본 발명의 항체의 존재 또는 부재 하에 이펙터 세포를 표적 세포와 4 시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 인큐베이션 후에, 세포는 아큐타제를 사용하여 탈착될 수 있다. 대식세포는 형광 표지에 커플링된 항-CD11b 및 항-CD14 항체로 확인할 수 있으며, % 식작용은 표준 방법을 사용하여 $CD11^+CD14^+$ 대식세포에서의 % GFP 형광에 기초하여 결정할 수 있다. 본 발명의 항체는 ADCP를 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼 유도할 수 있다.

[1286] "보체-의존성 세포독성" 또는 "CDC"는, 표적-결합된 항체의 Fc 이펙터 도메인이 보체 성분 C1q와 결합하여 이를 활성화하고, 이는 다시 보체 캐스케이드를 활성화하여 표적 세포사를 유발하는 세포사 유도 기전을 지칭한다. 보체의 활성화는 또한 표적 세포 표면 상의 보체 성분의 침착을 가져올 수 있는데, 이는 백혈구 상의 보체 수용체(예를 들어, CR3)에 결합함으로써 ADCC를 용이하게 한다. TIM-3 또는 PD-1 발현 세포의 CDC는, 예를 들어 RPMI-B(1% BSA로 보충된 RPMI) 중에서 1×10^5 개 세포/웰(50 μ l/웰)로 다우디 세포를 플레이트팅하고, 0 내지 100 μ g/ml의 최종 농도로 웰에 50 μ l의 시험 항체를 첨가하고, 실온에서 15 min 동안 반응물을 인큐베이션하고, 11 μ l의 혼주된 인간 혈청을 웰에 첨가하고, 37°C에서 45분 동안 반응물을 인큐베이션함으로써 측정될 수 있다. 용해된 세포의 백분율(%)은 표준 방법을 사용하여 FACS 검정에서 % 프로피듐 요오다이드 염색된 세포로서 검출될 수 있다. 본 발명의 항체는 CDC를 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼 유도할 수 있다.

[1287] 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체가 ADCC를 유도하는 능력은 그의 올리고당 성분을 조작함으로써 향상될 수 있다. 인간 IgG1 또는 IgG3은 잘 알려진 바이안테나리(biantennary) G0, G0F, G1, G1F, G2 또는 G2F 형태의 글리칸의 대부분에 의해 Asn297에서 N-글리코실화된다. 비조작된 CHO 세포에 의해 생성된 항체는 전형적으로 약 85% 이상의 글리칸 푸코스 함량을 갖는다. Fc 영역에 부착된 바이안테나리 복합체-유형의 올리고당으로부터의 코어(core) 푸코스의 제거는, 항원 결합 또는 CDC 활성을 변경시키지 않고서, 개선된 Fc γ RIIIa 결합을 통해 항체의 ADCC를 향상시킨다. 그러한 mAb는 바이안테나리 복합체-유형의 Fc 올리고당을 보유하는 비교적 높은 탈푸코실화 항체의 성공적인 발현을 유발하는 것으로 보고된 상이한 방법, 예컨대 배양 삼투압의 제어(문헌[Konno *et al.*, (2012) *Cytotechnology* 64:249-65]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 Lec13의 적용(문헌[Shields *et al.*, (2002) *J Biol Chem* 277:26733-26740]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 EB66의 적용(문헌[Olivier *et al.*, *MAbs*;2(4), 2010; Epub ahead of print; PMID:20562582]), 숙주 세포주로서의 랫트 하이브리도마 세포주 YB2/0의 적용(문헌[Shinkawa *et al.*, (2003) *J Biol Chem* 278:3466-3473]), α 1,6-푸코실 트랜스페라제(*FUT8*) 유전자에 대해 특이적인 작은 간섭 RNA의 도입(문헌[Mori *et al.*, (2004) *Biotechnol*

Bioeng 88:901-908)), 또는 β -1,4-N-아세틸글루코사미닐트랜스페라제 III 및 골지 α -만노시다제 II 또는 강력한 알파-만노시다제 I 저해제, 키푸넨신의 동시발현(문헌[Ferrara *et al.*, (2006) *J Biol Chem* 281:5032-5036], 문헌[Ferrara *et al.*, (2006) *Biotechnol Bioeng* 93:851-861]; 문헌[Xhou *et al.*, (2008) *Biotechnol Bioeng* 99:652-65])을 사용하여 달성될 수 있다.

- [1288] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 항체의 이펙터 작용을 향상시키는 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다
- [1289] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 아미노산 위치 236, 239, 243, 256, 267, 268, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 324, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396, 또는 430에서 항체 Fc 내에 하나 이상의 치환을 포함한다.
- [1290] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305L, K326A, A330K, I332E, E333A, K334A, A339T, P396L, S267E, H268F, S324T, K326A, K326W, E333A, E345K, E345Q, E345R, E345Y, E430S, E430F, 및 E430T로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다.
- [1291] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L, G236A/S239D/I332E, K326A/E333A, K326W/E333A, H268F/S324T, S267E/H268F, S267E/S324T, 및 S267E/H268F/S324T로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환을 항체 Fc 내에 포함한다.
- [1292] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 푸코스 함량이 약 0% 내지 약 15%, 예를 들어 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%인 바이안테나리 글리칸 구조를 갖는다.
- [1293] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 푸코스 함량이 약 50%, 40%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%인 바이안테나리 글리칸 구조를 갖는다.
- [1294] Fc에서의 치환 및 감소된 푸코스 함량은 본 발명의 TIM-3 또는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 ADCC 활성을 향상시킬 수 있다. ADCC, ADCP, 및/또는 CDC 활성이 향상된 TIM-3 또는 PD-1 항체는, 헴 악성종양(heme malignancy)을 포함하는 TIM-3 및/또는 PD-1 발현 종양을 가진 환자의 치료에 유용할 수 있다.
- [1295] "푸코스 함량"은 Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스 단당의 양을 의미한다. 푸코스의 상대량은 모든 당구조(glycostructure)에 대한 푸코스-함유 구조의 백분율이다. 이들은, 예를 들어 하기와 같은 다수의 방법에 의해 특성화 및 정량화될 수 있다: 1) 국제 특허 출원 공개 WO2008/077546호에 기재된 바와 같이 N-글리코시다제 F 처리된 샘플(예를 들어, 복합, 혼성, 및 올리고- 및 고-만노스 구조)의 MALDI-TOF를 사용하는 방법; 2) Asn297 글리칸의 효소적 방출을 행하고, 후속으로, 유도체화하고, 형광 검출을 사용하는 HPLC(UPLC) 및/또는 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 검출/정량화함에 의한 방법; 3) 엔도(Endo) S, 또는 제1 GlcNAc 단당과 제2 GlcNAc 단당 사이를 절단하여 푸코스가 제1 GlcNAc에 부착된 상태로 남겨 두는 다른 효소로 Asn297 글리칸을 처리하거나 처리하지 않고서, 천연 또는 환원된 mAb의 온전한 단백질을 분석하는 방법; 4) 효소적 분해(예를 들어, 트립신 또는 엔도펩티다제 Lys-C)에 의해 mAb를 구성성분 펩티드로의 분해하고, 이어서 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 분리, 검출, 및 정량화하는 방법; 또는 5) Asn 297에서의 PNGase F를 이용한 특이적 효소적 탈글리코실화에 의해 mAb 단백질로부터 mAb 올리고당을 분리하는 방법. 방출된 올리고당은 형광단으로 표지되고, 실험 질량과 이론 질량의 비교에 의한 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화(MALDI: matrix-assisted laser desorption ionization) 질량 분석법에 의한 글리칸 구조의 미세 특성화, 이온 교환 HPLC(GlycoSep C)에 의한 시알릴화도(degree of sialylation)의 결정, 순상 HPLC(GlycoSep N)에 의한 친수성 기준에 따른 올리고당 형태의 분리 및 정량화, 및 고성능 모세관 전기영동-레이저 유도 형광(HPCE-LIF: high performance capillary electrophoresis-laser induced fluorescence)에 의한 올리고당의 분리 및 정량화를 가능하게 하는 다양한 상보적 기술에 의해 분리 및 확인될 수 있다.
- [1296] "저 푸코스" 또는 "저 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 0% 내지 15%인 항체를 지칭한다.
- [1297] "정상 푸코스" 또는 "정상 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 50% 초과, 전형적으로 약 60%, 70%, 80% 초과, 또는 85% 초과인 항체를 지칭한다.
- [1298] 본 발명의 항체는 글리코실화, 이성체화, 탈글리코실화, 또는 비-천연 발생 공유적 변형, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 첨가(페길화) 및 지질화와 같은 과정에 의해 번역-후 변형될 수 있다. 그러한 변형은 생체내

에서 또는 시험관내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체는 폴리에틸렌 글리콜에 접합되어(폐길화) 그의 약동학적 프로파일을 개선할 수 있다. 접합은 당업자에게 알려진 기법에 의해 수행될 수 있다. 치료 항체와 PEG의 접합은 작용을 방해하지 않으면서 약동력학적 특성을 향상시키는 것으로 나타났다(문헌[Knigh *et al.*, (2004) *Platelets* 15:409-18]; 문헌[Leong *et al.*, (2001) *Cytokine* 16:106-19]; 문헌[Yang *et al.*, (2003) *Protein Eng* 16:761-70]).

[1299] 본 발명의 항체는 안정성, 선택성, 교차-반응성, 친화도, 면역원성 또는 다른 바람직한 생물학적 또는 생물물리학적 특성을 개선하도록 변형될 수 있으며, 이는 본 발명의 범주 내에 있다. 항체의 안정성은 (1) 개별 도메인들의 고유의 안정성에 영향을 주는 그의 코어 패킹(core packing), (2) HC 및 LC 쌍형성(pairing)에 영향을 주는 단백질/단백질 계면 상호작용, (3) 극성 및 하전된 잔기의 매몰(burial), (4) 극성 및 하전된 잔기에 대한 H-결합 네트워크; 및 (5) 다른 분자내 및 분자간 힘 중에서 표면 전하 및 극성 잔기 분포를 포함하는 다수의 인자에 의해 영향을 받는다(문헌[Worn *et al.*, (2001) *J Mol Biol* 305:989-1010]). 잠재적인 구조 불안정화 잔기는 항체의 결정 구조에 기초하거나 또는 소정 경우에는 분자 모델링에 의해 확인할 수 있으며, 확인된 잔기 내에 돌연변이를 갖는 변이체를 생성하고 평가함으로써, 항체 안정성에 대한 잔기의 영향을 시험할 수 있다. 항체 안정성을 증가시키기 위한 방법 중 하나는 시차 주사 열량측정법(DSC)에 의해 측정되는 바와 같은 열 전이 중간점(T_m)을 상승시키는 것이다. 일반적으로, 단백질 T_m 은 그의 안정성과는 상관관계에 있고, 용액 중의 폴림(unfolding) 및 변성, 및 단백질이 풀리는 경향에 따라 달라지는 분해 과정에 대한 그의 감수성과는 역상관관계에 있다(문헌[Remmele *et al.*, (2000) *Biopharm* 13:36-46]). 다수의 연구에서 DSC에 의해 열 안정성으로서 측정된 제형의 물리적 안정성과 다른 방법에 의해 측정된 물리적 안정성의 순위 사이의 상관관계를 확인하였다(문헌[Gupta *et al.*, (2003) *AAPS PharmSci* 5E8]; 문헌[Zhang *et al.*, (2004) *J Pharm Sci* 93:3076-89]; 문헌[Maa *et al.*, (1996) *Int J Pharm* 140:155-68]; 문헌[Bedu-Addo *et al.*, (2004) *Pharm Res* 21:1353-61]; 문헌[Remmele *et al.*, (1997) *Pharm Res* 15:200-8]). 제형 연구는 Fab T_m 이 상응하는 mAb의 장기간 물리적 안정성에 대해 영향을 준다는 것을 제시한다.

[1300] 혈류 내의 내인성 순환 카복시펩티다제에 의해 C-말단 라이신(CTL)이 주사된 항체로부터 제거될 수 있다(문헌[Cai *et al.*, (2011) *Biotechnol Bioeng* 108:404-412]). 미국 특허 출원 공개 US20140273092호에 기재된 바와 같이, 제조 중에 CTL 제거는 세포외 Zn^{2+} , EDTA, 또는 EDTA - Fe^{3+} 의 농도의 제어에 의해 최대 수준 미만으로 제어될 수 있다. 항체 내의 CTL 함량은 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

[1301] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체의 C-말단 라이신 함량은 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 70%, 약 55% 내지 약 70%, 또는 약 60%이다.

[1302] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체의 C-말단 라이신 함량은 약 0%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%이다.

[1303] **상동 항체, 보존적 변형을 가진 항체, 및 조작되고 변형된 항체를 생성하는 방법**

[1304] 모 항체에 비교할 때 변경된 아미노산 서열을 갖는 본 발명의 항체는 표준 클로닝 및 발현 기술을 사용하여 생성할 수 있다. 예를 들어, 부위-지향적 돌연변이생성 또는 PCR-매개 돌연변이생성을 수행하여 돌연변이(들)를 도입할 수 있으며, 잘 공지된 방법 및 실시예에서 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 항체 결합 또는 다른 관심 있는 특성에 대한 효과를 평가할 수 있다.

[1305] **항체 동종이형(allotype)**

[1306] 본 발명의 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 동종형일 수 있다.

[1307] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 IgG1 동종형이다.

[1308] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 IgG2 동종형이다.

[1309] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 IgG3 동종형이다.

[1310] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 IgG4 동종형이다.

[1311] 치료 항체의 면역원성은 주입 반응의 증가된 위험 및 치료 반응의 감소된 지속과 연계된다(문헌[Baert *et al.*, (2003) *N Engl J Med* 348:602-08]). 치료 항체가 숙주에서 면역 반응을 유도하는 정도는 항체의 동종이형에 의해 부분적으로 결정될 수 있다(문헌[Stickler *et al.*, (2011) *Genes and Immunity* 12:213-21]). 항체 동종이

형은 항체의 불변 영역 서열 내의 특이적 위치에서의 아미노산 서열 변이에 관련된다.

[1312] 표 6은 선택된 IgG1, IgG2, 및 IgG4 동종이형을 나타낸다.

[1313] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 G2m(n), G2m(n-), G2m(n)/(n-), nG4m(a), G1m(17), 또는 G1m(17,1) 동종이형의 것이다.

[1314] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 G2m(n), G2m(n-), G2m(n)/(n-), nG4m(a), G1m(17), 또는 G1m(17,1) 동종이형의 것이다.

[1315] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 G2m(n), G2m(n-), G2m(n)/(n-), nG4m(a), G1m(17), 또는 G1m(17,1) 동종이형의 것이다.

[1316] [표 6]

동종이형	다양성 위치에서의 아미노산 잔기(잔기 번호화: EU 인덱스)							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2m(n)	T	M						
G2m(n-)	P	V						
G2m(n)/(n-)	T	V						
nG4m(a)			L	R				
G1m(17)					K	E	M	A
G1m(17,1)					K	D	L	A

[1317] 항-이디오타입 항체

[1318] 본 발명은 본 발명의 항체에 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1319] 본 발명은 또한 본 발명의 항-PD-1 항체에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1320] 본 발명은 또한 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1321] 본 발명은 또한 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1322] 본 발명은 또한 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 51의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1323] 본 발명은 또한 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1324] 본 발명은 또한 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1325] 본 발명은 또한 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1326] 본 발명은 또한 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 54의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1327] 본 발명은 또한 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1328] 본 발명은 또한 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 55의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1329] 본 발명은 또한 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1330] 본 발명은 또한 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 57의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

[1331] 본 발명은 또한 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

입 항체를 제공한다.

- [1333] 본 발명은 또한 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1334] 본 발명은 또한 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1335] 본 발명은 또한 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1336] 본 발명은 또한 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1337] 본 발명은 또한 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1338] 본 발명은 또한 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1339] 본 발명은 또한 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1340] 본 발명은 또한 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1341] 본 발명은 또한 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1342] 본 발명은 또한 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1343] 본 발명은 또한 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1344] 본 발명은 또한 서열 번호 63의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1345] 본 발명은 또한 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1346] 본 발명은 또한 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1347] 본 발명은 또한 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1348] 본 발명은 또한 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1349] 본 발명은 또한 서열 번호 148의 VH 및 서열 번호 157의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1350] 본 발명은 또한 서열 번호 147의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1351] 본 발명은 또한 서열 번호 149의 VH 및 서열 번호 158의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1352] 본 발명은 또한 서열 번호 150의 VH 및 서열 번호 159의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1353] 본 발명은 또한 서열 번호 151의 VH 및 서열 번호 160의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.

타입 항체를 제공한다.

- [1354] 본 발명은 또한 서열 번호 152의 VH 및 서열 번호 161의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1355] 본 발명은 또한 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1356] 본 발명은 또한 서열 번호 154의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1357] 일부 실시 형태에서, 키트는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1358] 일부 실시 형태에서, 키트는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1359] 본 발명은 또한 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체를 제공한다.
- [1360] 일부 실시 형태에서, 항-이디오타입 항체는 샘플 내의 치료 항체(예를 들어 항-PD-1, 항-TIM-3, 또는 본 명세서에 기재된 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체)의 수준을 검출하는 데에 사용된다.
- [1361] 항-이디오타입(Id) 항체는 항체의 항원 결정기(예를 들어, 파라토프 또는 CDR)를 인식하는 항체이다. Id 항체는 항원-차단성 또는 비차단성일 수 있다. 항원-차단성 Id는 샘플 내의 유리 항체(예를 들어 항-PD-1, 항-TIM-3, 또는 본 명세서에 기재된 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 비차단성 Id는 샘플 내의 총 항체(유리 항체, 항원에 부분 결합된 항체, 또는 항원에 완전 결합된 항체)를 검출하는 데 사용될 수 있다. Id 항체는 항-Id가 준비되어 있는 항체로 동물을 면역화함으로써 제조될 수 있다.
- [1362] 항-Id 항체는 또한 면역원으로서 사용되어 또 다른 동물에서 면역 반응을 유도하여, 이른바 항-항-Id 항체를 생성할 수 있다. 항-항-Id는 항-Id를 유도한 원래의 mAb와 에피토프적으로(epitopically) 동일할 수 있다. 따라서, mAb의 이디오타입 결정기에 대한 항체를 사용함으로써, 동일한 특이성의 항체를 발현하는 다른 클론들을 확인할 수 있다. 항-Id 항체는 임의의 적합한 기술, 예컨대 PD-1 또는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체에 관하여 본 명세서의 다른 곳에 기재된 것들에 의해 유도체화되고/되거나 변이될 수 있다(이에 의해 항-Id 항체 변이체를 생성함).
- [1363] **면역접합체**
- [1364] "면역접합체"는 하나 이상의 이중성 분자(들)에 접합된 본 발명의 항체를 지칭한다.
- [1365] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 하나 이상의 세포독성제 또는 조영제에 접합된다.
- [1366] 예시적인 세포독성제는 화학치료제 또는 화학치료 약물, 성장 억제제, 독소(예를 들어, 단백질 독소, 세균, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소적으로 활성인 독소, 또는 이들의 단편), 및 방사성 핵종을 포함한다.
- [1367] 세포독성제는 메이탄시노이드(예를 들어, 미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,06호 참조), 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF(MMAE 및 MMAF)(예를 들어, 미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호, 및 제7,498,298호 참조), 돌라스타틴, 칼리키아미신, 또는 그의 유도체(예를 들어, 미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호, 및 제5,877,296호; 문헌[Hinman *et al.*, (1993) *Cancer Res* 53:3336-3342]; 및 문헌[Lode *et al.*, (1998) *Cancer Res* 58:2925-2928] 참조); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신(예를 들어, 문헌[Kratz *et al.*, (2006) *Current Med. Chem* 13:477-523]; 문헌[Jeffrey *et al.*, (2006) *Bioorganic & Med Chem Letters* 16:358-362]; 문헌[Torgov *et al.*, (2005) *Bioconj Chem* 16:717-721]; 문헌[Nagy *et al.*, (2000) *Proc Natl Acad Sci USA* 97:829-834]; 문헌[Dubowchik *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12: 1529-1532 (2002)]; 문헌[King *et al.*, (2002) *J Med Chem* 45:4336-4343]; 및 미국 특허 제6,630,579호 참조), 메토티렉세이트, 빈데신, 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀과 같은 하나 이상의 약물일 수 있다.
- [1368] 세포독성제는 또한 효소적으로 활성인 독소 또는 그의 단편, 예컨대 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결

합성 활성 단편, 외독소 A쇄(슈도모나스 아이루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래), 리신 A쇄, 모데신 A쇄, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴, 피토라카 아메리카나(*Phytolacca americana*) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오프피시날리스(*Sapaonaria officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테세일 수 있다.

[1369] 세포독성제 또는 조영제는 또한 방사성 핵종일 수 있다. 예시적인 방사성 핵종은 Ac-225, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, Pb-212 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사성 접합체가 검출에 사용되는 경우, 그것은 섬광조영술 연구용 방사성 원자, 예를 들어 Tc-99m 또는 I-123, 또는 핵자기 공명(NMR) 이미징(자기 공명 이미징, mri로도 알려짐)을 위한 스핀 라벨, 예컨대 I-123, I-131, In-111, F-19, C-13, N-15 또는 O-17을 포함할 수 있다.

[1370] 본 발명의 항체와 이중성 분자의 접합체는 다양한 이작용성 단백질-커플링제, 예컨대 N-석신이미딜-3-(2-피리딜 다이티오) 프로피오네이트(SPDP), 석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카르복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체(예컨대, 다이메틸 아디피메이트 HQ), 활성 에스테르(예컨대, 다이석신이미딜 수베레이트), 알데하이드(예컨대, 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스(p-아지도벤조일)헥사다이아민), 비스-다이아조늄 유도체(예컨대, 비스-(p-다이아조늄벤조일)-에틸렌다이아민), 다이아아소시아네이트(예컨대, 툴루엔 2,6-다이아아소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대, 1,5-다이플루오로-2,4-다이니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소가 문헌[Vitetta *et al.*, (1987) *Science* 238: 1098]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지 1-아이소티오시아네이트벤질-3-메틸다이에틸렌 트라이아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체에 대한 방사성 핵종의 접합을 위한 예시적인 킬레이트제이다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 W094/11026호를 참조한다. 링커는 세포 내에서 세포독성 약물의 방출을 촉진시키는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제-감수성 링커, 광불안정성 링커, 다이메틸 링커 또는 이황화물-함유 링커(문헌[Chari *et al.*, (1992) *Cancer Res* 52: 127-131]; 미국 특허 제5,208,020호)가 사용될 수 있다.

[1371] 본 발명의 항체와 이중성 분자의 접합체는 가교결합 시약, 예컨대 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설폰-EMCS, 설폰-GMBS, 설폰-KMUS, 설폰-MBS, 설폰-SIAB, 설폰-SMCC, 및 설폰-SMPB, 및 SVSB(석신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)를 사용하여 제조될 수 있으며, 이들은 (예를 들어, 미국 일리노이주 록포드 소재의 Pierce Biotechnology, Inc.로부터) 구매가능하다.

[1372] 본 발명은 또한 치료제 또는 조영제에 연결된, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[1373] 본 발명은 또한 치료제 또는 조영제에 연결된, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[1374] 본 발명은 또한 치료제 또는 조영제에 연결된 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[1375] 본 발명의 단일특이성 항체의 생성

[1376] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 인간의 것이다.

[1377] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 인간화된다.

[1378] 본 명세서에 기재된 본 발명의 단일특이성 항체(예를 들어 PD-1 또는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 항체)는 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kohler and Milstein, *Nature* 256:495, 1975]의 하이브리도마 방법이 단일클론 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. 하이브리도마 방법에서는, 마우스 또는 다른 숙주 동물, 예컨대 햄스터, 랫트, 또는 원숭이를 인간 또는 사이노 PD-1 또는 TIM-3 또는 PD-1 또는 TIM-3의 단편, 예컨대 PD-1 또는 TIM-3의 세포외 도메인으로 면역화한 후, 면역화된 동물로부터의 비장 세포를 표준 방법을 사용하여 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다(문헌[Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp.59-103 (Academic Press, 1986)]). 단일 불멸화(immortalized) 하이브리도마 세포로부터 발생하는 콜로니를 원하는 특성, 예컨대 항원에 대한 결합의 특이성, 교차-반응성 또는 그의 결여, 및 친화성을 갖는 항체의 생성에 대해 스크리닝한다.

[1379] 다양한 숙주 동물을 사용하여 본 발명의 항체를 생성할 수 있다. 예를 들어, Balb/c 마우스를 사용하여 마우스

항-인간 PD-1 또는 TIM-3 항체를 생성할 수 있다. Balb/c 마우스 및 다른 인간 이외의 동물에서 제조된 항체는 더 인간-유사한 서열을 생성하기 위하여 다양한 기술을 사용하여 인간화될 수 있다.

- [1380] 인간 수용자 프레임워크의 선택을 포함하는 예시적인 인간화 기술이 공지되어 있으며, CDR 이식(미국 특허 제 5,225,539호), SDR 이식(미국 특허 제 6,818,749호), 재표면화(Resurfacing)(문헌[Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489-499]), 특이성 결정 잔기 재표면화(미국 특허 출원 공개 제 2010/0261620호), 인간 프레임워크 적응화(미국 특허 제 8,748,356호), 또는 초인간화(미국 특허 제 7,709,226호)를 포함한다. 이러한 방법에서는, 모 항체의 CDR을 인간 프레임워크 상에 전달하며, 이는 모 프레임워크에 대한 그의 전체 상동성에 기초하여, CDR 길이의 유사성, 또는 정준 구조 동일성, 또는 이들의 조합에 기초하여 선택될 수 있다.
- [1381] 인간화 항체는, 국제 특허 출원 공개 W01090/007861호 및 W01992/22653호에 기재된 것들과 같은 기술에 의해, 변경된 프레임워크 지지 잔기를 혼입시켜 결합 친화도를 보존함으로써(복귀 돌연변이), 또는 변이를 CDR들 중 임의의 것에 혼입시켜, 예를 들어 항체의 친화도를 개선함으로써, 원하는 항원에 대한 그의 선택성 또는 친화도를 개선하도록 추가로 최적화될 수 있다.
- [1382] 인간 면역글로불린(Ig) 유전자좌를 그의 유전체 내에 담지하는 마우스 또는 랫트와 같은 형질전환 동물을 사용하여 표적 단백질에 대한 인간 항체를 생성할 수 있으며, 이는 예를 들어 미국 특허 제 6,150,584호, 국제 특허 출원 공개 W099/45962호, 국제 특허 출원 공개 W02002/066630호, W02002/43478호, W02002/043478호, 및 W01990/04036호, 문헌[Lonberg *et al* (1994) *Nature* 368:856-9]; 문헌[Green *et al* (1994) *Nature Genet.* 7:13-21]; 문헌[Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med.* 188:483-95]; 문헌[Lonberg and Huszar (1995) *Int Rev Immunol* 13:65-93]; 문헌[Bruggemann *et al.*, (1991) *Eur J Immunol* 21:1323-1326]; 문헌[Fishwild *et al.*, (1996) *Nat Biotechnol* 14:845-851]; 문헌[Mendez *et al.*, (1997) *Nat Genet* 15:146-156]; 문헌[Green (1999) *J Immunol Methods* 231:11-23]; 문헌[Yang *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59:1236-1243]; 문헌[Bruggemann and Taussig (1997) *Curr Opin Biotechnol* 8:455-458]에 기재되어 있다. 그러한 동물 내의 내인성 면역글로불린 유전자좌는 파괴 또는 결실될 수 있고, 상동적 또는 비상동적 재조합을 사용하거나, 도입염색체(transchromosome)를 사용하거나, 미니유전자(minigene)를 사용하여, 하나 이상의 완전하거나 부분적인 인간 면역글로불린 유전자좌를 동물의 유전체 내로 삽입할 수 있다. Regeneron(<http://www.regeneron.com>), Harbour Antibodies(<http://www.harbourantibodies.com>), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT)(<http://www.omtinc.net>), KyMab(<http://www.kymab.com>), Trianni(<http://www.trianni.com>), 및 Ablexis(<http://www.ablexis.com>)와 같은 회사들이 상기 기재된 바와 같은 기술을 사용하여 선택된 항원에 대해 지향된 인간 항체를 제공하는 데에 관여할 수 있다.
- [1383] 인간 항체는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택될 수 있으며, 여기서 파지는 인간 면역글로불린 또는 그의 일부, 예컨대 Fab, 단일쇄 항체(scFv), 또는 쌍을 이루지 않거나 쌍을 이루는 항체 가변 영역을 발현시키도록 조작된다(문헌[Knappik *et al.*, (2000) *J Mol Biol* 296:57-86]; 문헌[Krebs *et al.*, (2001) *J Immunol Meth* 254:67-84]; 문헌[Vaughan *et al.*, (1996) *Nature Biotechnology* 14:309-314]; 문헌[Sheets *et al.*, (1998) *PITAS (USA)* 95:6157-6162]; 문헌[Hoogenboom and Winter (1991) *J Mol Biol* 227:381]; 문헌[Marks *et al.*, (1991) *J Mol Biol* 222:581]). 본 발명의 항체는, 문헌[Shi *et al.*, (2010) *J Mol Biol* 397:385-96] 및 국제 특허 출원 공개 W009/085462호에 기재된 바와 같이, 예를 들어 박테리오파지 pIX 외피 단백질과의 융합 단백질로서 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 발현시키는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 라이브러리는 인간 및/또는 사이노 PD-1 또는 TIM-3에 결합하는 파지에 대해 스크리닝될 수 있고, 얻어진 양성 클론은 추가로 특성화될 수 있으며, Fab는 클론 용해물로부터 단리되고 전장 IgG로서 발현될 수 있다. 인간 항체의 단리를 위한 그러한 파지 디스플레이 방법은, 예를 들어 미국 특허 제 5,223,409호, 제 5,403,484호, 제 5,571,698호, 제 5,427,908호, 제 5,580,717호, 제 5,969,108호, 제 6,172,197호, 제 5,885,793호; 제 6,521,404호; 제 6,544,731호; 제 6,555,313호; 제 6,582,915호, 및 제 6,593,081호에 기재되어 있다.
- [1384] 면역원성 항원의 제조 및 단일클론 항체 생성은 임의의 적합한 기법, 예컨대 재조합 단백질 생성을 사용하여 수행될 수 있다. 면역원성 항원은 정제된 단백질, 또는 전 세포 또는 세포 또는 조직 추출물을 포함하는 단백질 혼합물의 형태로 동물에게 투여될 수 있거나, 또는 항원은 상기 항원 또는 그의 일부분을 인코딩하는 핵산으로부터 동물의 체내에서 드 노보(*de novo*)로 형성될 수 있다.
- [1385] **본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체의 생성**
- [1386] 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체(예를 들어 PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 항체)는 본 명세서에서 특성화되고 단리된 PD-1 결합 VH/VL 도

메인을 TIM-3 결합 VH/VL 도메인과 조합함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, 공중 이용가능한 단일특이성 항-PD-1 및 항-TIM-3 항체로부터의 VH/VL 도메인을 사용하고/하거나, 본 명세서에서 확인된 PD-1 또는 TIM-3 결합 VH/VL 도메인을 공중 이용가능한 PD-1 또는 TIM-3 결합 VH/VL 도메인과 혼합-일치시킴으로써 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체를 조작할 수 있다.

[1387] 이중특이성 PD-1/TIM-3 분자를 조작하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 항-PD-1 항체는, 예를 들어 미국 특허 제5,897,862호 및 제7,488,802호, 및 국제 특허 출원 공개 WO2004/004771호, WO2004/056875호, WO2006/121168호, WO2008/156712호, WO2010/029435호, WO2010/036959호, WO2011/110604호, WO2012/145493호, WO2014/194302호, WO2014/206107호, WO2015/036394호, WO2015/035606호, WO2015/085847호, WO2015/112900호, 및 WO2015/112805호에 기재된 것들이다. 예를 들어, KEYTRUDA® (펄브롤리주맵) 및 OPDIVO® (니볼루맵)의 VH/VL 도메인이 사용될 수 있다. 본 명세서 및 표 3에 기재된 TIM-3 결합 VH/VL 도메인을 포함하는 이중특이성 항체 내로 이러한 PD-1 VH/VL 도메인을 혼입시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 TIM-3 항체 TM3B103, TM3B105, TM3B107, TM3B108, TM3B109, TM3B113, TM3B189, TM3B190, 및 TM3B196의 VH/VL 도메인을 사용하여 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체를 생성할 수 있다.

[1388] 마찬가지로, 이중특이성 PD-1/TIM-3 분자를 조작하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 항-TIM-3 항체는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO2011/155607호, WO2013/006490호, 및 WO2015/117002호에 기재된 것들이다. 본 명세서 및 표 2에 기재된 PD-1 결합 VH/VL 도메인을 포함하는 이중특이성 항체 내로 이러한 TIM-3 VH/VL 도메인을 혼입시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 PD-1 항체 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B192, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, PD1B131, 및 PD1B132의 VH/VL 도메인을 사용하여 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체를 생성할 수 있다.

[1389] 생성된 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체를 PD-1 및 TIM-3에 대한 그의 결합에 대해, 그리고 그의 원하는 작용 특징, 예컨대 항원 특이적 CD4⁺ 및 CD4⁺ T 세포의 활성화의 향상에 대해 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 시험할 수 있다.

[1390] 본 발명의 이중특이성 항체는 전장 항체 구조를 갖는 항체를 포함한다.

[1391] 동시-발현을 사용하거나 무세포 환경에서의 시험관내에서, 각각의 하프-분자(half-molecule) 내의 중쇄 CH3 계면에 돌연변이를 도입하여 별개의 특이성을 갖는 2개의 항체 하프-분자의 이중이량체 형성을 촉진함으로써, 예를 들어 2개의 단일특이성 2가 항체 사이의 Fab 아암 교환(예를 들어, 중쇄 - 경쇄 쌍 상에서 교환하는 하프 분자 교환)을 사용하여 전장 이중특이성 항체를 생성할 수 있다. Fab 아암 교환 반응은 이황화물-결합 이성질화 반응 및 CH3 도메인의 해리-회합의 결과이다. 모 단일특이성 항체의 힌지 영역 내의 중쇄 이황화물 결합은 환원된다. 모 단일특이성 항체들 중 하나의, 생성된 유리 시스템은, 제2 모 단일특이성 항체 분자의 시스템인 잔기와 중쇄간 이황화물 결합을 형성하고, 동시에 모 항체의 CH3 도메인이 해리-회합에 의해 방출 및 재형성된다. Fab 아암의 CH3 도메인은 동종이량체화에 비하여 이중이량체화에 유리하도록 조작될 수 있다. 생성된 산물은, 각각이 별개의 에피토프와 결합하는 2개의 Fab 아암 또는 하프 분자를 갖는 이중특이성 항체이다. IgG1 항체의 경우에는 하나의 중쇄 내의 돌연변이 F405L 및 다른 중쇄 내의 K409R을 사용할 수 있다. IgG2 항체의 경우, 야생형 IgG2, 및 F405L 및 R409K 치환을 가진 IgG2 항체를 사용할 수 있다. 이중특이성 항체를 생성하기 위해, Fc 영역 내에 F405L 또는 K409R 돌연변이를 갖도록 제1 단일특이성 2가 항체 및 제2 단일특이성 2가 항체를 조작하고, 힌지 영역 내의 시스템이 이황화물 결합 이성체화를 겪게 하기에 충분한 환원성 조건 하에 항체를 함께 인큐베이션함으로써; Fab 아암 교환에 의해 이중특이성 항체를 생성한다. 인큐베이션 조건은 비환원성 상태로 최적으로 회복될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 환원제는 2-메르캅토에탄올(2-MEA), 다이티오프레이트(DTT), 다이티오에리트릴(DTE), 글루타티온, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), L-시스테인, 및 베타-메르캅토에탄올이다. 예를 들어, pH 5 내지 8에서, 예를 들어 pH 7.0에서 또는 pH 7.4에서 적어도 25 mM 2-MEA의 존재 하에서 또는 적어도 0.5 mM 다이티오프레이트의 존재 하에서 20°C 이상의 온도에서 90분 이상 동안의 인큐베이션이 사용될 수 있다.

[1392] 이중특이성 항체는 또한 노브-인-홀(Knob-in-Hole)(Genentech), CrossMAb(Roche) 및 정전기적-일치(Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y(Genentech), 가닥 교환 조작된 도메인 바디(Strand Exchange Engineered Domain body)(SEEDbody)(EMD Serono), 및 Biclonic(Merus)과 같은 설계를 사용하여 생성될 수 있다.

[1393] "노브-인-홀" 전략(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/028936호 참조)을 사용하여 본 발명의 전장 이중특

이성 항체를 생성할 수 있다. 간략하게 말해서, 인간 IgG 내의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 선택된 아미노산이 CH3 도메인 상호작용에 영향을 주는 위치에서 돌연변이되어 이중이량체 형성을 촉진할 수 있다. 작은 측쇄(홀)를 갖는 아미노산이 제1 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 내로 도입되고, 큰 측쇄(노브)를 갖는 아미노산이 제2 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 내로 도입된다. 2개의 항체의 공발현 후에, "홀"을 갖는 중쇄와 "노브"를 갖는 중쇄의 우선적인 상호작용의 결과로서 이중이량체가 형성된다. 노브와 홀을 형성하는 예시적인 CH3 치환 쌍은 다음과 같다(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S 및 T366W/T366S_L368A_Y407V.

[1394] CrossMAb 기술은 본 발명의 전장 이중특이성 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. Fab 아암 교환을 촉진하기 위하여 "노브-인-홀" 전략을 이용하는 것에 더하여, CrossMAb는 하프 아암들 중 하나에서, CH1 및 CL 도메인이 교환되어 있어서, 생성된 이중특이성 항체의 올바른 경쇄 쌍형성을 보장한다(예를 들어, 미국 특허 제8,242,247호 참조).

[1395] 한쪽 또는 양쪽 아암에서, 이중특이성 항체 내의 중쇄와 경쇄 사이에서 또는 중쇄 내에서 가변 또는 불변 도메인, 또는 두 도메인 모두를 교환함으로써 본 발명의 전장 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 다른 크로스-오버 전략이 사용될 수 있다. 이들 교환은, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2009/080254호, WO2009/080251호, WO2009/018386호 및 WO2009/080252호에 기재된 바와 같이 VH-CH1을 VL-CL로, VH를 VL로, CH3을 CL로 그리고 CH3을 CH1로 교환하는 것을 포함한다.

[1396] 하나의 CH3 표면에서 양성 하전된 잔기 및 제2의 CH3 표면에서 음성 하전된 잔기를 치환함으로써 정전기 상호작용을 사용하여 중쇄 이중이량체화를 촉진하는 것과 같은 다른 전략이 사용될 수 있으며, 이는 미국 특허 출원 공개 US2010/0015133호; 미국 특허 출원 공개 US2009/0182127호; 미국 특허 출원 공개 US2010/028637호, 또는 미국 특허 출원 공개 US2011/0123532호에 기재된 바와 같다. 다른 전략에서는, 미국 특허 출원 공개 US2012/0149876호 또는 미국 특허 출원 공개 US2013/0195849호에 기재된 바와 같이 하기의 치환(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨)에 의해 이중이량체화가 촉진될 수 있다: L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, 또는 T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

[1397] LUZ-Y 기술을 이용하여 본 발명의 이중특이성 항체를 생성할 수 있다. 이 기술에서는, 류신 지퍼가 CH3 도메인의 C 말단 내로 첨가되어 모 mAb로부터 이중이량체 조립을 유도하고, 이것을 정제 후에 제거하는데, 이는 문헌 [Wranik *et al.*, (2012) *J Biol Chem* 287(52): 42221-9]에 기재된 바와 같다.

[1398] SEEDbody 기술을 이용하여 본 발명의 이중특이성 항체를 생성할 수 있다. SEEDbody는, 그의 불변 도메인에서, 선택된 IgG 잔기가 IgA 잔기로 치환되어 있어서, 이중이량체화를 촉진시키는데, 이는 미국 특허 출원 공개 제 20070287170호에 기재된 바와 같다.

[1399] 돌연변이는 전형적으로 표준 방법을 사용하여 항체의 불변 도메인과 같은 분자에 대해 DNA 수준에서 실행된다.

[1400] 본 발명의 항체는 다양한 잘 공지된 항체 체제로 조작될 수 있다.

[1401] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 항체는 제조할 IgG-유사 이중 표적화 분자를 포함하며, 여기서 분자의 2개 측면은 각각 2개 이상의 상이한 항체의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 부분; 전장 IgG 항체가 추가의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 부분에 융합된 IgG 융합 분자; 단일쇄 Fv 분자 또는 안정화된 이중항체가 중쇄 불변-도메인, Fc-영역, 또는 그의 부분에 융합된 Fc 융합 분자; 상이한 Fab-단편이 함께 융합된 Fab 융합 분자; 상이한 단일쇄 Fv 분자 또는 상이한 이중항체 또는 상이한 중쇄 항체(예를 들어 도메인 항체, 나노바디)가 서로 융합되거나 다른 단백질 또는 담체 분자에 융합된 ScFv- 및 이중항체-기반의 중쇄 항체(예를 들어, 도메인 항체, 나노바디)를 함유한다.

[1402] 폴리뉴클레오티드, 벡터, 및 숙주 세포

[1403] 본 발명은 또한, 소정의 VH 및 VL 서열을 가지며, 여기서 항체 VH는 제1 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되고 항체 VL은 제2 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는, PD-1, TIM-3, 또는 PD-1 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 제공한다. 폴리뉴클레오티드는 상보적 데옥시핵산(cDNA)일 수 있고, 적합한 숙주에서의 발현에 대해 코돈 최적화될 수 있다. 코돈 최적화는 잘 알려진 기술이다.

- [1404] 본 발명은 또한 본 발명의 항체의 VH, 본 발명의 항체의 VL, 본 발명의 항체의 중쇄, 또는 본 발명의 항체의 경쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1405] 본 발명은 또한 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 VH, VL, 또는 VH 및 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1406] 본 발명은 또한 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 또는 64의 VH를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1407] 본 발명은 또한 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 65의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1408] 본 발명은 또한 서열 번호 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 또는 203의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1409] 본 발명은 또한 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 VH, VL, 또는 VH 및 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1410] 본 발명은 또한 서열 번호 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 또는 172의 VH를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1411] 본 발명은 또한 서열 번호 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 또는 173의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1412] 본 발명은 또한 서열 번호 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 또는 211의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1413] 본 발명은 또한 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체의 HC1, LC1, HC2, 또는 LC2를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1414] 본 발명은 또한 서열 번호 186, 187, 241, 242, 또는 243의 HC1을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1415] 본 발명은 또한 서열 번호 188 또는 189의 LC1을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1416] 본 발명은 또한 서열 번호 190, 191, 192, 244, 245, 246, 247, 또는 248의 HC2를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1417] 본 발명은 또한 서열 번호 193, 194, 또는 195의 LC2를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1418] 본 발명은 또한 서열 번호 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 및 260의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [1419] 서열 번호 196(PD1H170)
- [1420] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGGGAAGTGAACCAACGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGCAGCTATGCGATT
AGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATTATCCGATTTTGTACACCGCGAACTATGCGCAGAAATTCAGGGCCGCGTG
ACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGGTATATGGAAGTGCAGAGCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCCCTGGTCTCGCT
GCGGCTTATGATACTGGTTCTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC
- [1421] 서열 번호 197(PD1L148)
- [1422] GAAATGTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCCTGAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCGTTTCGCTCCTACCTGGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATCTACGACGCGAGCAATCGTGCGACCGGCATTCCGCGCGCTTTAGCGGCTCCGGTAGCGGC
ACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGGCGGTGTATTATTGCCAGCAACGTAATTATTGGCCGCTGACCTTTGGCCAGGGCACC
AAAGTGGAATTA
- [1423] 서열 번호 198(PD1H129)
- [1424] GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGCCTTCAGCAGATACGACATG
AGCTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGACTGGAAGCGTGGCTACATCTCTGGCGGAGGCGCAACACCTACTACCTGGACAACGTGAAGGGCCGGTTTC
ACCATCAGCCGGACAACGCCAAGAAGCAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGGTGTACTATTGCGCCTCCCTTACCTGAGC

TACTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTATCT

- [1425] 서열 번호 199(PD1L62)
- [1426] GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGCCACCCTGTCCGTGTCTCCAGGCGAAAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCAGCCAGAGCCTGAGCGACTACCTGCAC
TGGTATCAGCAGAAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCAAGTCTGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCCGCCAGATTTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACCGAGTTACCCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGAACGGCCACAGCTTCCCTTACACCTTCGGCCAGGGCACC
AAGCTGGAATCAAG
- [1427] 서열 번호 200(PD1H163)
- [1428] CAGGTGCAGCTGGTGAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGGGCACCTTCAAGTCCTATGTGATT
CATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGTATTATCCCAATTTTGGCACCGCCAATTATGCGCAGAAATTCAGGGCCGCGTG
ACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTTATGTGCGG
GCTACGGGCATGTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC
- [1429] 서열 번호 201(PD1L185)
- [1430] GAAATGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTTAGCAATTATCTGGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATCTACGACGCCAGCAATCGCGCAGCCGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCTCCGGTAGCGGC
ACCGATTTACCCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAACGTGCATATTGGCCGCTGACCTTTGGCCAGGGCACC
AAAGTGGAATTAATA
- [1431] 서열 번호 202(PD1H164)
- [1432] CAGGTGCAGCTGGTGAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGGGCACCTTACGCGATTATGTGATT
TCCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGTATTATCCGATTACGGGACCGCTAACTATGCGCAGAAATTCAGGGCCGCGTG
ACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTACCTTCGAC
CGGACCGGCATTGGAATTTGGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC
- [1433] 서열 번호 203(PD1L86)
- [1434] GAAATGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTCTCCTCTACCTTGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATCCACGACGCTCTACGCGTGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCTCCGGTAGCGGC
ACCGATTTTACCCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAACGTAATTATTGGCCGCTCACCTTTGGCCAGGGCACC
AAAGTGGAATTAATA
- [1435] 서열 번호 204(TM3H24)
- [1436] GAAGTGCAGCTGCTGGAAGCGGCGCGGCCCTGGTGAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGCAAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATG
AGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGGATTAGCGGCAGCGCGGCAGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTT
ACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAAACCCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAATCCCGTACGCG
CCCTTGGAATTTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC
- [1437] 서열 번호 205(TM3L33)
- [1438] GAAATGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCCTTAGCTGCCGTGCAAGTCAGAGTGTGAACGACTACCTGGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCGCGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGC
ACCGATTTTACCCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGGGTGGTCACGCGCCGATCACCTTTGGCCAGGGCACC
AAAGTGGAATTAATA
- [1439] 서열 번호 206(TM3H162)
- [1440] GAAGTGCAGCTGGTGAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTACCAGCTACTGGATG
CAGTGGGTGCGCCAGATGCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCCATCTATCCCGGCGACGGCGACATCAGATACACCCAGAAGTTCAAGGGCCAAGTG
ACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGACCCCTACCTGCAGTGGTCCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGTGCCAGATGGGAGAAGTCC
ACCACCGTGGTGAGCGGAACTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCAAGTGACCGGTGTCTAGT
- [1441] 서열 번호 207(TM3L85)
- [1442] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGGCAGAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCGAGAAGCTGGGCACCTTCGTGTCC

TGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAACAGATACACGGCGTGCCAGCAGATTACAGCGCTCTGGCAGCGGC
ACCGACTTACACCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCGGCCAGAGCTACAGCTACCCACCTTTGGCCAGGGCACCAAG
CTGGAATCAAG

[1443] 서열 번호 208(TM3H21)

[1444] GAAGTGCAGCTGCTGAAAGCGGCGGCGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAACTATTGGATG
AGCTGGGTGCGCCAGGCGCGGCGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGGATTAGCGGCAGCGGCGGAGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCGGCTTT
ACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGATCATTGGGAT
CCCAATTTTTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC

[1445] 서열 번호 209(PH9L1)

[1446] GAAATGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCCTGAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTATCTG
GCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCGCGCCTGCTGATTTATGGCGCGAGCAGCCGCGGACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTATGGCAGAGCCCGCTGACCTTTGGCCAGGGC
ACCAAAGTGAAATTA

[1447] 서열 번호 210(TM3H65)

[1448] GAAGTGCAGCTGCTGAAAGCGGCGGCGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGACTATTGGATG
AGCTGGGTGCGCCAGGCGCGGCGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGTGATCAAGTATAGCGGTGGCTCCAATATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCGGCTTT
ACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGAGTGAGGGG
GTGTTGCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC

[1449] 서열 번호 211(TM3L12)

[1450] GAAATGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCCTGAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCGTTAGCAATAGCACTCTG
GCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCGCGCCTGCTGATTTATACTGCGAGCAGCCGCGGACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTCTTACACATCTCCGTGGACTTTTGGCCAGGGC
ACCAAAGTGAAATTA

[1451] 본 발명의 항체의 VH 또는 VL 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 본 발명의 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 폴
리뉴클레오티드 서열은 의도된 숙주 세포에서 뉴클레오티드 서열의 발현을 가능하게 하는 하나 이상의 조절 요
소, 예컨대 프로모터 또는 인핸서에 작동가능하게 연결될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 cDNA일 수 있다.

[1452] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 그러한 벡터는 플라스미드 벡터, 바
이러스 벡터, 배큘로바이러스 발현용 벡터, 트랜스포존 기반 벡터, 또는 임의의 수단에 의해 주어진 유기체 또
는 유전적 백그라운드 내로 본 발명의 합성 폴리뉴클레오티드를 도입시키기에 적합한 임의의 다른 벡터일 수 있
다. 예를 들어, 불변 영역에 선택적으로 연결된, 본 발명의 항체의 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 인코딩하는
폴리뉴클레오티드가 발현 벡터 내로 삽입된다. 경쇄 및/또는 중쇄는 동일하거나 상이한 발현 벡터 내에서 클로
닝될 수 있다. 번역글로불린쇄를 인코딩하는 DNA 절편은 번역글로불린 폴리펩티드의 발현을 보장하는 발현 벡
터(들) 내의 제어 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 그러한 제어 서열은 신호 서열, 프로모터(예를 들어,
천연 관련 프로모터 또는 이종 프로모터), 인핸서 요소, 및 전사 종결 서열을 포함하며, 항체를 발현하도록 선
택된 숙주 세포에 적합하도록 선택된다. 일단 벡터가 적절한 숙주 내로 도입되었으면, 숙주는 도입된 폴리뉴클
레오티드에 의해 인코딩된 단백질의 고수준 발현에 적합한 조건 하에서 유지된다.

[1453] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 196 및 197의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1454] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 198 및 199의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1455] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 200 및 201의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1456] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 202 및 203의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1457] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 204 및 205의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1458] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 206 및 207의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1459] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 208 및 209의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

- [1460] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 210 및 211의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [1461] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 253 및 254의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [1462] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 255 및 256의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [1463] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 257 및 258의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [1464] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 259 및 260의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [1465] 적합한 발현 벡터는 전형적으로 숙주 유기체 내에서 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA의 필수 부분으로서 복제가 가능하다. 통상적으로, 발현 벡터는 선택 마커, 예를 들어 암피실린-저항성, 하이그로마이신-저항성, 테트라사이클린 저항성, 카나마이신 저항성 또는 네오마이신 저항성을 함유하여 원하는 DNA 서열로 형질전환된 세포의 검출을 가능하게 한다.
- [1466] 적합한 프로모터 및 인핸서 요소는 당업계에 알려져 있다. 진핵 세포에서의 발현을 위해, 예시적인 프로모터는 경쇄 및/또는 중쇄 면역글로불린 유전자 프로모터 및 인핸서 요소; 사이토메갈로바이러스 전조기 프로모터; 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 프로모터; 초기 및 후기 SV40 프로모터; 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복에 존재하는 프로모터; 마우스 메탈로티오네인-I 프로모터; 및 다양한 공지된 조직 특이적 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 충분히 당업자의 수준 내에 있다.
- [1467] 사용될 수 있는 예시적인 벡터는 세균 벡터: pBs, 파지스크립트, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a(미국 캘리포니아주 라호이아 소재의 Stratagene); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, 및 pRIT5 (스웨덴 옉살라 소재의 Pharmacia). 진핵세포 벡터: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG(Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVL(Pharmacia), pEE6.4(Lonza) 및 pEE12.4(Lonza)이다.
- [1468] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. "숙주 세포"는 벡터가 내부에 도입된 세포를 지칭한다. 용어 숙주 세포는 특정 대상 세포뿐만 아니라 그러한 세포의 자손, 그리고 또한 특정 대상 세포로부터 생성된 안정한 세포주도 지칭하고자 함이 이해된다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후세대에서 특성의 변형이 일어날 수 있기 때문에, 그러한 후손은 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "숙주 세포"의 범주 내에 포함된다. 그러한 숙주 세포는 진핵 세포, 원핵 세포, 식물 세포 또는 고세균(archeal) 세포일 수 있다. 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 간균강(bacilli), 예컨대 바실루스 수브틸리스(*Bacillus subtilis*), 및 다른 장내세균과(enterobacteriaceae), 예컨대 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*), 및 다양한 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종이 원핵 숙주 세포의 예이다. 다른 미생물, 예컨대 효모가 또한 발현에 유용하다. 사카로미세스(*Saccharomyces*)(예를 들어, *S. 세레비시아*(*S. cerevisiae*)) 및 피키아(*Pichia*)가 적합한 효모 숙주 세포의 예이다. 예시적인 진핵 세포는 포유류, 곤충, 조류 또는 다른 동물 기원의 것일 수 있다. 포유류 진핵 세포는 불멸화 세포주, 예컨대 하이브리도마 또는 골수종 세포주, 예컨대 SP2/O(버지니아주 머내서스 소재의 ATCC(American Type Culture Collection), CRL-1581), NS0(영국 윌트셔주 솔즈베리 소재의 ECACC(European Collection of Cell Cultures), ECACC No. 85110503), FO(ATCC CRL-1646), 및 Ag653(ATCC CRL-1580) 무린 세포주를 포함한다. 예시적인 인간 골수종 세포주는 U266(ATCC CRL-TIB-196)이다. 다른 유용한 세포주는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 예컨대 CHOK1SV(메릴랜드주 위커스빌 소재의 Lonza Biologics), Potelligent® CHOK2SV(Lonza), CHO-K1(ATCC CRL-61), 또는 DG44로부터 유래된 것들을 포함한다.
- [1469] 본 발명은 또한 항체가 발현되는 조건에서 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포에 의해 생성된 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항체를 생성하는 방법을 제공한다. 항체의 제조 방법 및 그의 정제 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일단 (화학적으로 또는 재조합적으로) 합성되면, 전 항체, 그의 이량체, 개별 경쇄 및/또는 중쇄, 또는 다른 항체 단편, 예컨대 VH 및/또는 VL은 황산암모늄 침전, 친화성 컬럼, 컬럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 정제, 겔 전기영동 등을 포함한 표준 절차에 따라 정제될 수 있다(전반적으로 문헌[Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., (1982))] 참조). 대상 항체는 실질적으로 순수할 수 있으며, 예를 들어 약 80% 내지 85% 이상 순수하거나, 약 85% 내지 90% 이상 순수하거나, 약 90% 내지 95% 이상 순수하거나, 약 98% 내지 99% 이상, 또는 그 이상으로 순수할 수 있으며, 예를 들어 대상 항체 이외의 세포 잔해, 거대분자 등과 같은 오염물이 없다.
- [1470] 본 발명의 폴리뉴클레오티드 서열은 표준 분자 생물학 방법을 사용하여 벡터 내로 혼입될 수 있다. 숙주 세포 형질전환, 배양, 항체 발현 및 정제는 잘 알려진 방법을 사용하여 행해진다. 본 발명의 다른 실시 형태는,

- [1471] 항체의 VH를 인코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드 및 항체의 VL을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 발현 벡터 내로 도입시키는 단계;
- [1472] 숙주 세포를 발현 벡터로 형질전환시키는 단계;
- [1473] VL 및 VH가 발현되고 항체를 형성하는 조건 하에서 배양 배지 중에서 숙주 세포를 배양하는 단계; 및
- [1474] 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 생성하는 방법이다.
- [1475] 본 명세서에 기재된 본 발명의 다른 실시 형태는,
- [1476] 항체의 VH를 인코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드 및 항체의 VL을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 발현 벡터 내로 도입시키는 단계;
- [1477] 숙주 세포를 발현 벡터로 형질전환시키는 단계;
- [1478] VL 및 VH가 발현되고 항체를 형성하는 조건 하에서 배양 배지 중에서 숙주 세포를 배양하는 단계; 및
- [1479] 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 생성하는 방법이다.
- [1480] 본 명세서에, 그리고 하기 열거된 번호화된 실시 형태 각각 및 모두의 일부 실시 형태에 기재된 본 발명의 소정의 VH 또는 VL 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는, 표준 분자 생물학 방법을 사용하여 벡터 내로 혼입될 수 있다. 숙주 세포 형질전환, 배양, 항체 발현 및 정제는 잘 알려진 방법을 사용하여 행해진다.
- [1481] **약제학적 조성물/투여**
- [1482] 본 발명은 본 발명의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 치료적 용도를 위하여, 본 발명의 항체는 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 활성 성분으로서 항체의 유효량을 함유하는 약제학적 조성물로서 제조될 수 있다. "담체"는 본 발명의 항체와 함께 투여되는 희석제, 애드ju반트(adjunct), 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 비히클은 식유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 염수 및 0.3% 글리신이 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 종래의 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조정제 및 완충제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 및 착색제 등과 같은 생리적 조건에 근접시키기 위하여 필요한, 약제학적으로 허용가능한 보조물질을 함유할 수 있다. 그러한 약제학적 제형에서 본 발명의 항체의 농도는 약 0.5 중량% 미만으로부터, 통상 약 1 중량% 이상까지, 많게는 15 또는 20 중량%까지 변동될 수 있으며, 선택된 특정 투여 방식에 따라, 필요 용량, 유체 부피, 점도 등에 기초하여 주로 선택될 수 있다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, 특히 pp. 958-989 참조]에 기재되어 있다.
- [1483] 본 발명의 항체의 치료적 용도를 위한 투여 방식은, 정제, 캡슐, 용액, 분말, 겔, 입자의 형태이고; 주사기, 이식 장치, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프 내에 함유된 제형; 또는 당업계에 잘 공지된 바와 같이 당업자에게 인정되는 다른 수단을 사용하여, 항체를 숙주에게 전달하는 임의의 적합한 경로, 예컨대 비경구 투여, 예를 들어 진피내, 근육내, 복막내, 정맥내 또는 피하, 폐, 경점막(구강, 비강내, 질내, 직장)일 수 있다. 부위 특이적 투여는, 예를 들어, 종양내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 척강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 자궁경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심막내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 혈관내, 방광내, 병변내, 질, 직장, 협측, 설하, 비강내, 또는 경피 전달에 의해 달성될 수 있다.
- [1484] 본 발명의 항체는 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 정맥내(*i.v.*) 주입 또는 볼루스 주사에 의해 비경구로, 근육내로 또는 피하로 또는 복막내로 대상에게 투여될 수 있다. *i.v.* 주입은, 예를 들어 15, 30, 60, 90, 120, 180, 또는 240분, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간에 걸쳐 제공될 수 있다.
- [1485] 대상에게 제공되는 용량은 치료되는 질병을 경감시키거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분하고("치료적 유효량"), 때때로 0.005 mg 내지 약 100 mg/kg, 예를 들어 약 0.05 mg 내지 약 30 mg/kg 또는 약 5 mg 내지 약

25 mg/kg, 또는 약 4 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 16 mg/kg 또는 약 24 mg/kg, 또는, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg일 수 있지만, 더욱 더 높을 수 있으며, 예를 들어 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/kg일 수 있다.

[1486] 고정 단위 용량, 예를 들어 50, 100, 200, 500 또는 1000 mg이 또한 제공될 수 있거나, 또는 이러한 용량은 환자의 표면적에 기초해서, 예를 들어 500, 400, 300, 250, 200, 또는 100 mg/m²일 수 있다. 환자를 치료하기 위해 통상 1 내지 8회(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회)의 용량이 투여될 수 있지만, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20회 이상의 용량이 제공될 수 있다.

[1487] 본 발명의 항체의 투여는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 5주, 6주, 7주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 그 이상 후에 반복될 수 있다. 만성 투여인 바와 같이, 반복된 치료 과정이 또한 가능하다. 반복 투여는 동일한 용량으로 또는 상이한 용량으로 행해질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 정맥내 주입에 의해 8주 동안 매주 간격으로 8 mg/kg으로 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 추가적인 16주 동안 2주마다 8 mg/kg으로 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 4주마다 8 mg/kg으로 또는 16 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[1488] 예를 들어, 본 발명의 항체는 일일 투여량으로서, 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40일 중 적어도 하나에 대해, 또는 대안적으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20주 중 적어도 하나에 대해, 매 24, 12, 8, 6, 4, 또는 2시간마다의 단위 또는 분할 용량, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여, 1일당 약 0.1 내지 100 mg/kg, 예컨대 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/kg의 양으로, 또는 이들의 임의의 조합으로 제공될 수 있다.

[1489] 본 발명의 항체는 또한 암 발생 위험을 감소시키고/시키거나, 암 진행에서의 사건의 발생의 개시를 지연시키고/시키거나, 암이 관해기에 있을 때 재발 위험을 감소시키기 위하여 예방적으로 투여될 수 있다.

[1490] 본 발명의 항체는 저장을 위해 동결건조되고, 사용 전에 적합한 담체 중에 재구성될 수 있다. 이 기법은 종래의 단백질 제제에 유효한 것으로 밝혀져 있으며, 잘 알려진 동결건조 및 재구성 기법이 사용될 수 있다.

[1491] 방법 및 용도

[1492] 본 발명의 항체는 시험관내 및 생체내 진단적 유용성뿐만 아니라 치료적 유용성 및 예방적 유용성을 갖는다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 암 및 감염성 장애와 같은 다양한 장애를 치료, 예방, 및/또는 진단하기 위해 대상에게 투여되거나 배양 중인 세포에, 시험관내, 또는 생체외 투여될 수 있다.

[1493] 본 발명은 면역 반응을 변형시키기에 충분한 시간 동안 본 발명의 항체를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 면역 반응을 변형시키는 방법을 제공한다.

[1494] 일부 실시 형태에서, 면역 반응은 향상되거나, 자극되거나, 상향조절된다.

[1495] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 대상은 인간 환자이다.

[1496] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 대상은 면역 반응의 향상을 필요로 하는 인간 환자이다.

[1497] 일부 실시 형태에서, 대상은 면역손상된다.

[1498] 일부 실시 형태에서, 대상은 면역손상될 위험이 있다. 면역손상된 대상은 화학 요법 또는 방사선 요법을 받고 있거나 받은 적이 있을 수 있다.

[1499] 일부 실시 형태에서, 대상은 감염의 결과로 면역손상되거나 그러한 위험이 있다.

[1500] 본 발명의 항체는 T-세포 매개 면역 반응을 강화함으로써 치료될 수 있는 장애를 갖는 대상을 치료하기에 적합하다.

[1501] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, PD1B243, PD1B244, PD1B131, 또는 PD1B132이다. 이러한 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열을 표 2에 나타낸다.

- [1502] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 TM3B103, TM3B105, TM3B109, TM3B108, TM3B113, TM3B189, TM3B190, TM3B193, TM3B195, TM3B196, 또는 TM3B291이다. 이러한 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열을 표 3에 나타낸다.
- [1503] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체는 PTBB14, PTBB15, PTBB16, PTBB17, PTBB24, PTBB30, PTBB27, PTBB28, PTBB18, PTBB20, 또는 PTBB21이다. 이러한 항체의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2 아미노산 서열을 표 41 및 표 42에 나타낸다.
- [1504] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1505] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함한다.
- [1506] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 51의 VL을 포함한다.
- [1507] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함한다.
- [1508] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함한다.
- [1509] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1510] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 54의 VL을 포함한다.
- [1511] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 50의 VL을 포함한다.
- [1512] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 55의 VL을 포함한다.
- [1513] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함한다.
- [1514] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 57의 VL을 포함한다.
- [1515] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1516] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1517] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1518] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함한다.
- [1519] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함한다.
- [1520] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함한다.
- [1521] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함한다.

- [1522] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함한다.
- [1523] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL을 포함한다.
- [1524] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함한다.
- [1525] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다.
- [1526] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL을 포함한다.
- [1527] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함한다.
- [1528] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1529] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 148의 VH 및 서열 번호 157의 VL을 포함한다.
- [1530] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 147의 VH 및 서열 번호 155의 VL을 포함한다.
- [1531] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 149의 VH 및 서열 번호 158의 VL을 포함한다.
- [1532] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 150의 VH 및 서열 번호 159의 VL을 포함한다.
- [1533] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 151의 VH 및 서열 번호 160의 VL을 포함한다.
- [1534] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 152의 VH 및 서열 번호 161의 VL을 포함한다.
- [1535] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함한다.
- [1536] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 154의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.
- [1537] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함한다.
- [1538] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 제1 도메인 내의 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL, 및 제2 도메인 내의 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함한다.
- [1539] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 제1 도메인 내의 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL, 및 제2 도메인 내의 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1540] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 제1 도메인 내의 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL, 및 제2 도메인 내의 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL을 포함한다.
- [1541] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 제1 도메인 내의 서열 번호 64의 VH 및

서열 번호 65의 VL, 및 제2 도메인 내의 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.

[1542] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 제1 도메인 내의 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL, 및 제2 도메인 내의 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함한다.

[1543] **암**

[1544] PD-1의 차단은 대상에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 향상시킬 수 있다. PD-1에 대한 리간드, PD-L1은 다양한 인간 암에서 풍부하게 발현된다(문헌[Dong *et al.*, (2002) *Nat Med* 8:787-9]). PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용은 종양 침윤 림프구의 감소, T-세포 수용체 매개 증식의 감소, 및/또는 암성 세포에 의한 면역 회피를 유발할 수 있다(문헌[Dong *et al.*, (2003) *J Mol Med* 81:281-7]; 문헌[Blank *et al.*, (2005) *Cancer Immunol Immunother* 54:307-314]; 문헌[Konishi *et al.*, (2004) *Clin Cancer Res* 10:5094-100]). 면역 억제제는 PD-L1에 대한 PD-1의 국소 상호작용을 저해함으로써 역전될 수 있으며; 제2 PD-1 리간드, PD-L2에 대한 PD-1의 상호작용이 또한 차단되는 경우에 그 효과는 상가적이다(문헌[Iwai *et al.*, (2002) *Proc Natl Acad Sci* 99:12293-7]; 문헌[Brown *et al.*, (2003) *J Immunol* 170:1257-66]). 따라서, PD-1의 저해는 면역 반응의 강화를 유발할 수 있다.

[1545] TIM-3은 IFN- γ 를 분비하는 활성화된 T 헬퍼 1(Th1) CD4⁺ 및 세포독성 CD8⁺ T 세포 상에서 발현되는 공동저해 단백질(coinhibitory protein)이다. 암 및 바이러스성 소진의 전임상 모델에서 나타난 바와 같이, TIM-3은 PD-1⁺ 소진된 T 세포 상에서 동시-발현된다. 이러한 경로의 동시-차단은 몇몇 모델뿐 아니라 전이성 흑색종 환자 및 HIV 또는 HCV를 가진 환자로부터 유래된 인간 PBMC에서 이펙터 T 세포 작용(예를 들어, IFN- γ 분비, 증식)을 회복시킬 수 있다. TIM-3은 또한 Foxp3⁺ 조절 T 세포 상에 풍부하며, TIM-3, LAG3, 및 CTLA4를 동시-발현시키는 Treg는 이펙터 T 세포(Teff)의 고도로 효율적인 억제제인 것으로 나타났다(문헌[Galuton *et al.*, (2014) *Eur J Immunol* 44(9):2703-11]). TIM-3 발현은 NSCLC에서 더 불량한 예후와 상관관계를 나타냈다(문헌[Zhuang *et al.*, (2012) *Am J Clin Pathol* 137(6):978-85]). 난소, 결장직장, 자궁경부, 및 간세포 암종 환자의 종양 조직으로부터의 림프구는 더 높은 비율의 TIM-3⁺ CD4 T 세포를 나타내며, 이들 세포는 ILF- γ 를 생성하는 능력이 손상된다(문헌[Yan *et al.*, (2013) *PLoS One* 8(3):e58006]).

[1546] 본 발명은 또한, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 종양 세포의 성장을 저해하기에 충분한 시간 동안 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 종양 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다...

[1547] 본 발명은 또한, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 종양 세포의 성장을 저해하기에 충분한 시간 동안 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 종양 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다.

[1548] 본 발명은 또한, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체의 치료적 유효량을 종양 세포의 성장을 저해하기에 충분한 시간 동안 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 종양 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다.

[1549] 본 발명은 또한, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[1550] 본 발명은 또한, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[1551] 본 발명은 또한, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[1552] 사용될 수 있는 예시적인 항체는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 VH 및 VL 아미노산 서열 및 특징을 갖는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 및 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, TM3B103, TM3B105, TM3B109, TM3B108, TM3B113, TM3B189, TM3B190, TM3B193, TM3B195, TM3B196, TM3B291, PTBB14, PTBB15, PTBB16, PTBB17, PTBB24, PTBB30, PTBB27, PTBB28, PTBB18, PTBB20, 및 PTBB21이다.

- [1553] 암은 과증식성 병태 또는 장애, 고형 종양, 혈액성 악성종양, 연조직 종양, 또는 전이 병변일 수 있다.
- [1554] "암"은 조직병리학 유형 또는 침습성의 상태와 무관하게 모든 유형의 암성 성장 또는 발암 과정, 전이성 조직 또는 악성종양으로 형질전환된 세포, 조직, 또는 장기를 포함하고자 하는 것이다. 암의 예는 고형 종양, 혈액성 악성종양, 연조직 종양, 및 전이 병변을 포함한다. 예시적인 고형 종양은 다양한 장기 시스템의 악성종양, 예를 들어, 육종, 및 암종(선암종 및 편평상피세포 암종을 포함함), 예컨대 간, 폐, 유방, 림프, 위장관(예를 들어, 결장), 비뇨생식관(예를 들어, 신세포, 요로상피세포), 전립선, 및 인두에 영향을 주는 것들을 포함한다. 선암종은 악성종양, 예컨대 대부분의 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 폐의 비-소세포 암종, 소장의 암, 및 식도의 암을 포함한다. 편평상피세포 암종은, 예를 들어, 폐, 식도, 피부, 두경부 영역, 구강, 항문, 및 자궁경부 내의 악성종양을 포함한다.
- [1555] 일부 실시 형태에서, 암은 흑색종이다.
- [1556] 전술한 암의 전이 병변 또한 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법 및 항체를 사용하여 치료하거나 예방할 수 있다.
- [1557] 본 발명의 항체를 사용하여 그의 성장을 저해하거나 감소시킬 수 있는 예시적인 암은 면역요법에 대해 반응성일 수 있는 암을 포함한다. 그러한 예시적인 암은 흑색종, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 위장관암, 위암, 식도암, 폐암, 전이성 악성 흑색종, 투명세포 암종, 호르몬 불응성 전립선 선암종, 비-소세포 폐암, 또는 두경부의 암을 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체를 사용하여 불응성 또는 재발성 악성종양을 치료할 수 있다.
- [1558] 본 발명의 항체로 치료할 수 있는 다른 예시적인 암은 항문암, 기저세포 암종, 담도암, 방광암, 골암, 뇌 및 CNS 암, 나팔관의 암종, 질의 암종, 음문의 암종, 피부 또는 안내의 악성 흑색종, 위-식도암, 고환암, 난소암, 췌장암, 직장암, 자궁암, 원발성 CNS 림프종; 중추신경계(CNS)의 신생물, 자궁경부암, 용모막 암종, 결장암, 결합조직암, 소화기계의 암, 자궁내막암, 안암; 상피내 신생물, 콩팥암, 후두암, 간암; 소세포 폐암, 신경모세포종, 구강암(예를 들어, 입술, 혀, 입, 및 인두), 비인두암, 망막모세포종, 횡문근육종, 호흡기계의 암, 육종, 갑상선암, 비뇨기계의 암, 간암종, 항문 영역의 암, 나팔관의 암종, 질의 암종, 음문의 암종, 소장의 암, 내분비계의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도의 암, 음경의 암, 유년기의 고형 종양, 종양 혈관 신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 머켈세포암, 유포피암, 편평상피세포암, 석면에 의해 유도되는 것들을 포함하는 환경적으로 유도된 암뿐만 아니라 다른 암종 및 육종, 및 상기 암의 조합이다.
- [1559] 본 발명의 항체로 치료할 수 있는 예시적인 혈액성 악성종양은 백혈병, 림프종, 및 골수종, 예컨대 전구체 B-세포 림프모구성 백혈병/림프종 및 B-세포 비-호지킨 림프종, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), B-세포 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 맨틀세포 림프종(MCL), 저-등급, 중간-등급, 및 고-등급 여포성 림프종(FL)을 포함하는 여포성 림프종, 피부 여포 중심 림프종, 변연부 B-세포 림프종(MALT 유형, 림프절 및 비장 유형), 털세포 백혈병, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종(BL), 형질세포종, 다발성 골수종(MM), 형질 세포 백혈병, 이식-후 림프증식성 장애, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 형질 세포 장애, 역형성 대세포 림프종(ALCL), T-세포 급성 림프구성 백혈병, 원발성 전신 아밀로이드증(예를 들어 경쇄 아밀로이드증), 전-림프구성/골수구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 대과립 림프구성(LGL) 백혈병, NK-세포 백혈병, 및 호지킨 림프종을 포함한다.
- [1560] "형질 세포 장애"는 클론성 형질 세포를 특징으로 하는 장애를 지칭하며, 다발성 골수종, 경쇄 아밀로이드증, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증을 포함한다. 경쇄 아밀로이드증 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증은 다발성 골수종으로부터 독립적으로 발생할 수 있다. 이들은 또한 다발성 골수종과 동시에 존재할 수 있고, 다발성 골수종의 발생 전이나 후에 발생할 수 있다.
- [1561] 예시적인 B-세포 비-호지킨 림프종은 림프종양 육아종증, 원발성 삼출액 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 종격 대 B-세포 림프종, 중쇄 질병(γ , μ , 및 α 질병을 포함함), 면역억제제를 이용하는 요법에 의해 유도된 림프종, 예컨대 사이클로스포린-유도 림프종, 및 메토트렉세이트-유도 림프종이다.
- [1562] PD-L1을 발현시키는 전이성 암을 포함하는 암을 가진 환자를 본 발명의 항체로 치료할 수 있다. 암은 흑색종, 신세포 암종, 편평상피 비-소세포 폐암(NSCLC), 비-편평상피 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위장암, 선암종(ACA), 편평상피세포 암종(SCC), 간세포 암종(HCC), 췌장 암종, 두경부의 편평상피세포 암종, 식도, 위장관, 및 유방의 암종일 수 있다.

- [1563] TIM-3을 발현시키는 암을 가진 환자를 본 발명의 항체로 치료할 수 있다. TIM-3-발현 암은 자궁경부암, 폐암, NSCLC, 급성 골수성 백혈병(AML), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 흑색종, 신장암, 신세포 암종(RCC), 콩팥 투명세포 암종, 콩팥 유두세포 암종, 전이성 신세포 암종, 편평상피세포 암종, 식도 편평상피세포 암종, 비인두 암종, 결장직장암, 유방암(예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 1개, 2개, 또는 전부를 발현시키지 않는 유방암, 예를 들어, 3중 음성 유방암), 중피종, 간세포 암종, 및 난소암을 포함한다. TIM-3-발현 암은 전이성 암일 수 있다.
- [1564] 일부 실시 형태에서, 대상은 고형 종양을 갖는다.
- [1565] 일부 실시 형태에서, 대상은 혈액성 악성종양을 갖는다.
- [1566] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 흑색종이다.
- [1567] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 폐암이다.
- [1568] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 비-소세포 폐암(NSCLC)이다.
- [1569] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 편평 비소세포 폐암(NSCLC)이다.
- [1570] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 비편평 NSCLC이다.
- [1571] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 폐 선암종이다.
- [1572] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 신세포 암종(RCC)이다.
- [1573] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 중피종이다.
- [1574] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 비인두 암종(NPC)이다.
- [1575] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 결직장암이다.
- [1576] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 전립선암이다.
- [1577] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 거세-저항성 전립선암이다.
- [1578] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 위암이다.
- [1579] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 난소암이다.
- [1580] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 위장암이다.
- [1581] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 간암이다.
- [1582] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 췌장암이다.
- [1583] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 갑상선암이다.
- [1584] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 두경부의 편평 세포 암종이다.
- [1585] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 식도 또는 위장관의 암종이다.
- [1586] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 유방암이다.
- [1587] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 나팔관암이다.
- [1588] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 뇌암이다.
- [1589] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 요도암이다.
- [1590] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 비뇨생식기암이다.
- [1591] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 자궁내막증이다.
- [1592] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 자궁경부암이다.
- [1593] 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 상기 암의 전이성 병변이다.
- [1594] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 림프종, 골수종, 또는 백혈병이다.

- [1595] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 B 세포 림프종이다.
- [1596] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 버킷 림프종이다.
- [1597] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 호지킨 림프종이다.
- [1598] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 비-호지킨 림프종이다.
- [1599] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 골수형성이상 증후군이다.
- [1600] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [1601] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 만성 골수성 백혈병(CML)이다.
- [1602] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병(CMML)이다.
- [1603] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 다발성 골수종(MM)이다.
- [1604] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성종양은 형질세포종이다.
- [1605] 일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1을 발현시키는 종양을 갖는다.
- [1606] 일부 실시 형태에서, 대상은 종양 조직 내에 종양-침윤 T 림프구(TIL)를 갖는다.
- [1607] 일부 실시 형태에서, 대상은 종양 조직 내에 PD-1⁺TIM-3⁺ TIL을 갖는다.
- [1608] 일부 실시 형태에서, 대상은 종양 조직 내에 증가된 수의 PD-1⁺TIM-3⁺ 종양-침윤 T 림프구(TIL)를 갖는다.
- [1609] "증가된 수"는 대조군에 비교할 때 대상 내의 통계적으로 유의한 증가를 지칭한다. "증가된 수"는, 예를 들어 PD-1 항체 또는 다른 치료제를 이용한 치료-전 및 치료-후의 대상(예를 들어 환자)에서 TIL의 수의 통계적으로 유의한 증가를 지칭한다.
- [1610] 일부 실시 형태에서, 대상은 인터페론-감마(IFN- γ)의 증가된 발현 또는 활성을 갖는다.
- [1611] 일부 실시 형태에서, 대상은 항-PD-1 항체로 치료된 적이 있다.
- [1612] 일부 실시 형태에서, 대상은 항-PD-1 항체를 이용한 치료에 대해 불응성이다.
- [1613] 일부 실시 형태에서, 대상은 항-PD-1 항체를 이용한 치료 후에 재발 종양을 갖는다.
- [1614] 일부 실시 형태에서, 대상은 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체(예를 들어 KEYTRUDA[®](캄브롤리주맵))로 치료된 적이 있다.
- [1615] 일부 실시 형태에서, 대상은 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체(예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵))로 치료된 적이 있다.
- [1616] 일부 실시 형태에서, 대상은 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체(예를 들어 KEYTRUDA[®](캄브롤리주맵))를 이용한 치료에 대해 불응성이다.
- [1617] 일부 실시 형태에서, 대상은 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체(예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵))를 이용한 치료에 대해 불응성이다.
- [1618] 일부 실시 형태에서, 대상은 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체(예를 들어 KEYTRUDA[®](캄브롤리주맵))를 이용한 치료 후에 재발 종양을 갖는다.
- [1619] 일부 실시 형태에서, 대상은 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체(예를 들어 OPDIVO[®](니볼루맵))를 이용한 치료 후에 재발 종양을 갖는다.
- [1620] 서열 번호 230
- [1621] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGG
- [1622] INPSNGGTNFKFKNRVLTLDSSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS

[1623]	서열 번호 231
[1624]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAstyleSGVparfSGSGSGTDFTLTISsLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK
[1625]	서열 번호 232
[1626]	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNskNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGTlLVTVSS
[1627]	서열 번호 233
[1628]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISsLEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGTKVEIK
[1629]	일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체로 치료된 적이 있거나 치료 중이다.
[1630]	일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체를 이용한 치료에 대해 불응성이다.
[1631]	일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체를 이용한 치료 후에 재발 종양을 갖는다.
[1632]	일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체 두르발루맵(MEDI-4736)을 이용한 치료 후에 불응성이거나 재발된다. 두르발루맵은 서열 번호 234의 VH 및 서열 번호 235의 VL을 포함한다.
[1633]	서열 번호 234
[1634]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLScaasGFTFSRYWMSWVRQAPGKLEWVAN IKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNakNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTlLVTVSS
[1635]	서열 번호 235
[1636]	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
[1637]	DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSPLPWTFG
[1638]	QGTKVEIK
[1639]	일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체 아테졸리주맵을 이용한 치료 후에 불응성이거나 재발된다.
[1640]	아테졸리주맵은 서열 번호 236의 VH 및 서열 번호 237의 VL을 포함한다.
[1641]	서열 번호 236
[1642]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLScaasGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWVAV
[1643]	ISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRH
[1644]	WPGGFDYWGQGTlLVTVSS
[1645]	서열 번호 237
[1646]	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS
[1647]	ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISsLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQ
[1648]	GTKVEIK
[1649]	일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체 아벨루맵을 이용한 치료 후에 불응성이거나 재발된다.
[1650]	아벨루맵은 서열 번호 238의 VH 및 서열 번호 239의 VL을 포함한다.
[1651]	서열 번호 238
[1652]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLScaasGFTFSSYIMMWVRQAPGKLEWVSS
[1653]	IYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIK
[1654]	LGTVTTVTDYWGQGTlLVTVSS

- [1655] 서열 번호 239
- [1656] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLM
- [1657] YDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRV
- [1658] FGTGTKVTVL
- [1659] 일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L1 항체 MDX-1105를 이용한 치료 후에 불응성이거나 재발된다.
- [1660] 일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L2 항체로 치료된 적이 있거나 치료 중이다.
- [1661] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L2 항체를 이용한 치료에 대해 불응성이다.
- [1662] 일부 실시 형태에서, 대상은 PD-L2 항체를 이용한 치료 후에 재발 종양을 갖는다.
- [1663] 이 질병의 재발 또는 불응성 성질을 결정하기 위하여 다양한 정성적 및/또는 정량적 방법이 사용될 수 있다. 재발 또는 저항성과 연계될 수 있는 증상은, 예를 들어, 환자의 웰빙의 감소 또는 정체, 또는 고형 종양과 연계된 다양한 증상의 재확립 또는 악화, 및/또는 체내에서 한 위치로부터 다른 장기, 조직, 또는 세포로의 암성 세포의 확산이다.
- [1664] 본 명세서에서 TIM-3 발현은 항-PD-1 항체 치료 후에 종양으로부터 단리된 CD8⁺ T 세포에서 상승되는 것으로 확인되었다. 그러므로, 항-PD-1 항체 요법을 이미 받은 적이 있거나 받고 있는 대상, 항-PD-1 항체 치료에 대해 불응성인 대상, 또는 항-PD-1 항체 치료 중에 또는 그 후에 재발한 대상에 대한 본 명세서에 기재된 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체의 치료적 투여는 환자의 임상 결과를 개선할 수 있다.
- [1665] 본 발명은 또한, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 항-PD-1 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1666] 일부 실시 형태에서, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함한다.
- [1667] 본 발명은 또한, 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 서열 번호 230의 VH 및 서열 번호 231의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체 KEYTRUDA[®](렘브롤리주맵)로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1668] 본 발명은 또한, 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 서열 번호 232의 VH 및 서열 번호 233의 VL을 포함하는 항-PD-1 항체 OPDIVO[®](니볼루맵)로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1669] 본 발명은 또한, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 항-PD-L1 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1670] 본 발명은 또한, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 항-PD-L2 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1671] 본 발명은 또한, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 항-PD-1 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1672] 본 발명은 또한, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 항-PD-L1 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

- [1673] 본 발명은 또한, 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 항-PD-L2 항체로 치료 중이거나 치료된 적이 있는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1674] 본 발명은 또한, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1675] 본 발명은 또한, 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1676] 본 명세서에 기재된 본 발명의 PD-1, TIM-3, 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체 중 임의의 것을 본 발명의 방법에 사용할 수 있다.
- [1677] "치료하다" 또는 "치료"는, 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병, 예컨대 종양 또는 종양 세포의 발생 또는 확산을 둔화(감퇴)시키거나, 치료 동안 유익하거나 원하는 임상 결과를 제공하는 것이 목적인 치료적 처리를 지칭한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 증상의 경감, 질병 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태, 질병 진행의 지연 또는 감속, 전이의 부재, 질병 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(부분 또는 전체 어느 것이든)를 포함한다. "치료"는 또한 대상이 치료를 받지 않고 있을 경우에 예측되는 생존과 비교할 때 연장되는 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병을 이미 갖는 대상뿐만 아니라 생리학적 변화 또는 질병을 갖기 쉬운 대상도 포함한다.
- [1678] "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 그리고 필요한 시간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 지칭한다. 본 발명의 항체의 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 본 발명의 항체가 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 유효한 치료제 또는 치료제들의 병용물의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙, 종양 부하(tumor burden)의 감소, 종양의 정지성 또는 지연성 성장, 및/또는 체내의 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.
- [1679] **암 치료를 위한 병용 요법**
- [1680] 본 발명의 항체는 제2 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.
- [1681] 본 발명의 항체는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 추가적인 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.
- [1682] 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체 중 임의의 것을 제2 치료제와 병용하여 사용할 수 있다.
- [1683] 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체 중 임의의 것을 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 추가적인 치료제와 병용하여 사용할 수 있다.
- [1684] "병용하여"는 본 발명의 항체 및 하나 이상의 제2 치료제를 단일 약제로서 동시에, 또는 임의의 순서로 단일 약제로서 순차적으로 투여함을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그러한 작용제에 대해 결정된 용량으로 그리고/또는 시간 스케줄에 투여될 것이다.
- [1685] 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 암-면역력 주기(cancer-immunity cycle)에 수반되는 분자, 예를 들어 암 세포 항원의 방출, 암 항원 제시, T 세포 프라이밍 및 활성화, 종양에 대한 T 세포의 수송, 종양 내로의 T 세포의 침윤, T 세포에 의한 암 세포의 인식, 및 암 세포의 살해에 작용하는 자극 또는 저해 경로에 수반되는 분자의 활성을 변조한다. 암-면역력 주기는 문헌[Chen and Mellman (2013) *Immunity* 39:1-10]에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 T 조절 세포(Treg), 종양 상에 발현되는 동시자극성 또는 동시억제성 리간드, 자연 살해(NK) 세포 상의 활성화 또는 저해 수용체, 또는 종양 미세환경 내의 면역억제 인자의 활성의 조절에 수반되는 분자의 활성을 변조한다. 병용 암 면역요법은 문헌[Manoney *et al.*, (2015) *Nature Reviews* 14:561-584]에 기재되어 있다.
- [1686] 잘 공지된 바와 같이, 제2 치료제는 전형적으로 자극 분자의 활성을 향상시키고 저해 분자의 활성을 억제한다. 따라서, 약제 자체가 특이적 분자의 작용제이든 길항제이든, "변조하다"는 제2 치료제에 의한 면역 반응의 향상

을 지칭한다.

- [1687] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 T 세포 저해 분자의 저해제와 병용하여 투여된다.
- [1688] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 T 세포 저해 분자 PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTLN2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGF β , IL-10, Siglec 패밀리의 단백질, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA, 또는 CD244의 저해제와 병용하여 투여된다.
- [1689] 일부 실시 형태에서, KIR은 KIR2DL1, KIR2DL2, 또는 KIR2DL3이다.
- [1690] 저해 분자의 저해는 DNA, RNA, 또는 단백질 수준에서의 저해에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 저해 핵산(예를 들어, dsRNA, siRNA, 또는 shRNA)을 사용하여 저해 분자의 발현을 저해한다.
- [1691] 일부 실시 형태에서, 저해 분자의 저해제는 저해 분자의 가용성 리간드이다.
- [1692] 일부 실시 형태에서, 저해 분자의 저해제는 저해 분자와 특이적으로 결합하는 길항 항체이다.
- [1693] 일부 실시 형태에서, 저해 분자의 저해제는 CTLA-4-Fc 또는 TIM-3-Fc 융합 단백질이다.
- [1694] 일부 실시 형태에서, 저해 분자의 저해제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTLN2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGF β , IL-10, Siglec 패밀리의 단백질, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA, 또는 CD244와 결합하는 항체 또는 항체 단편이다.
- [1695] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-PD-1 항체는 본 명세서에, 그리고 미국 특허 제5,897,862호 및 제7,488,802호에, 그리고 국제 특허 출원 공개 WO2004/004771호, WO2004/056875호, WO2006/121168호, WO2008/156712호, WO2010/029435호, WO2010/036959호, WO2011/110604호, WO2012/145493호, WO2014/194302호, WO2014/206107호, WO2015/036394호, WO2015/035606호, WO2015/085847호, WO2015/112900호, 및 WO2015/112805호에 기재된 것들이다. 예시적인 항-PD1 항체는 KEYTRUDA[®](렘브롤리주맵) 및 OPDIVO[®](니볼루맵)를 포함한다.
- [1696] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 가용성 PD-1 리간드와 병용하여 투여된다.
- [1697] 일부 실시 형태에서, 가용성 PD-1 리간드는 Fc에 융합된 가용성 PD-L1 또는 가용성 PD-L2이다.
- [1698] 일부 실시 형태에서, 가용성 PD-1 리간드는 AMP-224이다.
- [1699] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 항-PD-L1 항체, 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1700] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 PD-L1 항체는 미국 특허 제7,943,743호 및 미국 특허 출원 공개 제20120039906호에 개시된 항체 MDPL3280A(Genentech/Roche) 및 다른 인간 단일클론 항체이다. 다른 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70(중쇄 및 경쇄 가변 영역은 WO2010/077634호의 서열 번호 20 및 21에 나타냄) 및 MDX-1105(BMS-936559라고도 지칭되며, 예를 들어, WO2007/005874호에 개시된 항-PD-L1 결합제임)를 포함한다. 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체 두르발루맵, 아테졸리루맵, 및 아벨루맵의 VH 및 VL 서열은 본 명세서에 개시되어 있다.
- [1701] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 PD-L2 항체는 미국 특허 제8,080,636호, 제8,188,238호, 미국 특허 출원 공개 제20110271358호, 및 국제 특허 출원 공개 WO2012145493호에 기재된 것들이다.
- [1702] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 B7-H4 항체는 미국 특허 제7,888,477호, 제8,609,816호, 제7,931,896호, 유럽 특허 제1817055호, 미국 특허 출원 공개 US20140037551호 및 US2014029486호, 및 국제 특허 출원 공개 WO2014/100483호 및 WO2014/159835호에 기재된 것들이다.
- [1703] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-CTLA-4 항체는 이필리루맵(MDX-010, CAS No. 477202-00-9) 및 트레멜리루맵(이전에 티실리루맵으로 공지된, Pfizer로부터 입수가능한 IgG2 단일클론 항체, CP-675,206)이다.
- [1704] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-LAG-3 항체는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO2008/132601호 및 WO2010/019570호에 기재된 것들이다.
- [1705] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-CEACAM-1 항체는 미국 특허 제8,598,322호 및 미국 특허 출원 공개 US2004/0047858호, US20140271618호, 및 US20120100158호에 기재된 것들이다. 임의의 특정 이론에 의해 구애되고자 하는 것은 아니지만, CEACAM-1은 TIM-3의 리간드 및 파트너로서 기재되어 있다(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2014/022332호 참조). 항-TIM-3 및 항-CEACAM-1 항체의 조합의 상승적 생체내 효과가 이중익식 암

모델에서 검출되었다(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 W02014/022332호 참조). 종양은 CEACAM-1을 사용하여 면역 시스템을 저해할 수 있다. 그러므로, 항-CEACAM-1 항체를 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체와 병용하여 사용할 수 있다.

- [1706] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-LAIR1 항체는 미국 특허 제6,479,638호 및 국제 특허 출원 공개 W02010/078580호에 기재된 것들이다.
- [1707] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-CD96 항체는 국제 특허 출원 공개 W02015/024060호에 기재된 것들이다.
- [1708] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-TIM-3 항체는 국제 특허 출원 공개 W02011/155607호, W02013/006490호, 및 W02015/117002호에 기재된 것들이다.
- [1709] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-TIGIT 항체는 미국 특허 출원 공개 US20140056890호 및 US20150216970호에 기재된 것들이다. 예시적인 항-TIGIT 항체는 RG-6058(MTIG-7192A)이다.
- [1710] 본 명세서에서 TIGIT 발현은 암의 동물 모델에서 항-TIM-3 항체 치료 후에 종양으로부터 단리된 CD8⁺ T 세포에서 상승되는 것으로 확인되었다. 그러므로, 항-TIM-3 항체 요법을 이미 받은 적이 있거나 받고 있는 대상, 항-TIM-3 항체 치료에 대해 불응성인 대상, 또는 항-TIM-3 항체 치료 중에 또는 그 후에 재발한 대상에 대한 TIGIT와 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 투여는 환자의 임상 결과를 개선할 수 있다.
- [1711] 본 발명은 또한, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체 및 TIGIT와 특이적으로 결합하는 길항 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1712] 일부 실시 형태에서, TIGIT와 특이적으로 결합하는 길항 항체는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 투여 후에 투여된다.
- [1713] 일부 실시 형태에서, TIGIT와 특이적으로 결합하는 길항 항체 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 단일 약제로서 동시에, 또는 임의의 순서로 단일 약제로서 순차적으로 투여된다.
- [1714] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-BTLA 항체는 미국 특허 제8,546,541호, 제7,479,544호, 제8,188,232호, 제8,247,537호, 제8,563,694호, 및 국제 특허 출원 공개 W02014184360호에 기재된 것들이다.
- [1715] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-HVEM 항체는 미국 특허 출원 공개 US20110280866호에 기재된 것들이다.
- [1716] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 CD47 항체는 미국 특허 제8,101,719호에 기재된 것들이다.
- [1717] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 CD244 항체는 미국 특허 제5,688,690호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1718] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-TIM-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1719] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1720] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-PD-L2 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1721] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-VISTA 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1722] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-BTNL2 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.

- [illegible]

용하여 투여된다.

- [1738] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-NKG2A 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1739] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD112 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1740] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD47 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1741] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-SIRPA 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1742] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD244 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1743] 면역 저해 분자는 T-세포 작용을 조절하거나 상승적으로 조절하여 종양 면역 탈출(tumoral immune escape)을 촉진할 수 있다. 그러므로, 저해 분자의 2개 이상의 저해제와의 병용 요법은 단일요법 단독에 비교할 때 개선된 요법을 환자에게 제공할 수 있다.
- [1744] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 활성화 분자의 활성화제와 병용하여 투여된다.
- [1745] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 활성화 분자 CD86, CD80, CD28, ICOS, ICOS 리간드, TMIGD2, CD40, GITR 리간드, 4-1BB 리간드, OX40 리간드, CD70, CD40L, TNFRSF25, LIGHT, GITR, OX-40, CD27, CD137, NKG2D, CD48, CD226, 또는 MICA의 활성화제와 병용하여 투여된다.
- [1746] 활성화 분자의 활성화는, 예를 들어 활성화 분자의 가용성 리간드 또는 리간드 유도체, 펩티드, 또는 작용 항체를 사용하여 수행될 수 있다.
- [1747] 일부 실시 형태에서, 활성화 분자의 활성화제는 T 세포 활성화 분자의 가용성 리간드이다.
- [1748] 일부 실시 형태에서, 활성화 분자의 활성화제는 활성화 분자와 특이적으로 결합하는 작용 항체이다.
- [1749] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-CD40 항체는, 각각 미국 특허 제7,288,251호(항체 21.4.1) 및 미국 특허 제8,303,955호에 기재된 CP-870,893 및 인간화 S2C6, 및 국제 특허 출원 공개 WO2001/056603호, WO2001/083755호, WO2013/034904호, 및 WO2014/070934호에 기재된 항-CD40 항체를 포함한다.
- [1750] 예시적인 GITR 작용제는, 예를 들어, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체(예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예컨대 미국 특허 제6,111,090호, 유럽 특허 제090505B1호, 미국 특허 제8,586,023호, 국제 특허 공개 WO2010/003118호, 및 WO2011/090754호에 기재된 GITR 융합 단백질, 또는 미국 특허 제7,025,962호, 제7,812,135호, 제8,388,967호, 제8,591,886호, 및 제7,618,632호, 유럽 특허 제1947183호 및 제1866339호, 또는 국제 특허 출원 공개 WO2011/028683호, WO2013/039954호, WO2005/007190호, WO2007/133822호, WO2005/055808호, WO1999/40196호, WO2001/03720호, WO1999/20758호, WO2006/083289호, WO2005/115451호, 및 WO2011/051726호에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.
- [1751] 본 명세서에서 GITR 발현은 암의 동물 모델에서 항-PD-1 항체 치료 후에 종양으로부터 단리된 CD8⁺ T 세포에서 상승되는 것으로 확인되었다. 항-PD-1 치료에 의한 TIL 상의 GITR 발현의 회복은 항-GITR 및 항-PD-1 항체를 이용한 병용 요법이 환자의 임상 결과를 개선할 수 있다는 것을 지지한다.
- [1752] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 및 GITR과 특이적으로 결합하는 작용 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기 위해 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1753] 일부 실시 형태에서, GITR과 특이적으로 결합하는 작용 항체는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 투여

후에 투여된다.

- [1754] 일부 실시 형태에서, G1TR과 특이적으로 결합하는 작용 항체 및 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 단일 약제로서 동시에, 또는 임의의 순서로 단일 약제로서 순차적으로 투여된다.
- [1755] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 OX40 항체는 미국 특허 제8,133,983호, 제7,960,515호, 미국 특허 출원 공개 제20130280275호, 및 국제 특허 출원 공개 W02013028231호 및 W02014148895호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1756] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 OX40 항체는 서열 번호 309의 VH 및 서열 번호 310의 VL을 포함하는 항체이다.
- [1757] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다른 예시적인 OX40 항체는 서열 번호 311의 VH 및 서열 번호 312의 VL을 포함하는 항체이다.
- [1758] 본 명세서에서 OX40 발현은 암의 동물 모델에서 항-PD-1 항체 치료 후에 종양으로부터 단리된 CD8⁺ T 세포에서 상승되는 것으로 확인되었다. 항-PD-1 치료에 의한 TIL 상의 OX40 발현의 회복은 항-OX40 및 항-PD-1 항체를 이용한 병용 요법이 환자의 임상 결과를 개선할 수 있다는 것을 지지한다.
- [1759] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 및 OX40과 특이적으로 결합하는 작용 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1760] 일부 실시 형태에서, OX40과 특이적으로 결합하는 작용 항체는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 투여 후에 투여된다.
- [1761] 일부 실시 형태에서, OX40과 특이적으로 결합하는 작용 항체 및 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 단일 약제로서 동시에, 또는 임의의 순서로 단일 약제로서 순차적으로 투여된다.
- [1762] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 CD70 항체는 미국 특허 출원 공개 US20130336976호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1763] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 TNFRSF25 항체는 미국 특허 제7,708,996호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1764] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 CD27 항체는 미국 특허 출원 공개 US20130336976호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1765] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 CD137 항체는 미국 특허 제6,974,863호, 제6,303,121호, 제7,138,500호, 제7,288,638호, 제8,716,452호, 제8,821,867호, 및 미국 특허 출원 공개 US20130149301호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1766] 본 명세서에서 CD137 발현은 암의 동물 모델에서 항-PD-1 항체 치료 후에 종양으로부터 단리된 CD8⁺ T 세포에서 상승되는 것으로 확인되었다. 항-PD-1 치료에 의한 TIL 상의 CD137 발현의 회복은 항-CD137 및 항-PD-1 항체를 이용한 병용 요법이 환자의 임상 결과를 개선할 수 있다는 것을 지지한다.
- [1767] 본 발명은 또한, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체 및 CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 암을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1768] 일부 실시 형태에서, CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체는 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체의 투여 후에 투여된다.
- [1769] 일부 실시 형태에서, CD137과 특이적으로 결합하는 작용 항체 및 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체는 단일 약제로서 동시에, 또는 임의의 순서로 단일 약제로서 순차적으로 투여된다.
- [1770] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 NKG2D 항체는 미국 특허 출원 공개 US20110150870호에 기재된 것들을 포함한다.
- [1771] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하

는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD86 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.

- [illegible]

- [1786] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1787] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1788] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD137 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1789] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-NKG2D 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1790] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD48 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1791] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-CD226 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1792] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 항-MICA 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 병용하여 투여된다.
- [1793] 본 명세서에 인용된 항체의 조합은 별도로, 예를 들어, 별도의 항체로서, 또는 연결되어, 예를 들어, 이중특이성 또는 삼중특이성 항체 분자로서 투여될 수 있다.
- [1794] 본 명세서에 기재된 조합의 효능을 당업계에 공지된 동물 모델에서 시험할 수 있다.
- [1795] 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체는 백신과 병용하여 투여될 수 있다.
- [1796] 예시적인 백신은 면역원성 약제(immunogenic agent), 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원(재조합 단백질, 항원 에피토프, 펩티드, 및 탄수화물 분자를 포함함), 유전자 요법을 통해 환자에게 전달된 종양 항원, 세포, 및 면역 자극 사이토카인을 인코딩하는 유전자로 형질감염된 세포이다. 사용될 수 있는 예시적인 백신은 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1, 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현시키도록 형질감염된 종양 세포, DNA-기반의 백신, RNA-기반의 백신, 및 바이러스 형질도입-기반의 백신, 전립선 항원의 펩티드, 또는 폐암 항원의 펩티드를 포함한다. 암 백신은 예방적이거나 치료적일 수 있다.
- [1797] 종양에 대한 예방접종을 위한 다수의 실험 전략이 고안되었다(문헌[Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62]; 문헌[Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302]; 문헌[Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428]; 문헌[Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌[Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition] 참조). 이러한 전략 중 하나에서, 백신은 자가유래 또는 동종유래 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이러한 세포 백신은 종양 세포가 GM-CSF를 발현시키도록 형질도입된 경우에 가장 효과적인 것으로 나타났다. GM-CSF는 종양 예방접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 나타났다(문헌[Dranoff et al., (1993) *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 90: 3539-43]).
- [1798] 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체는 종양 내에서 또는 종양 상에서 발현되는 재조합 단백질 및/또는 펩티드 중 하나 또는 집합과 병용하여 투여되어 이러한 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 정상적으로 면역 시스템은 이러한 단백질을 자가-항원으로 간주하므로 그들에 대해 관용적이다. 종양 항원은 또한, 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하며 인간 암의 85% 초과에서 발현되고 제한된 수의 체조직에서만 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다(문헌[Kim et al., (1994) *Science* 266: 2011-2013]). 종양 항원은 또한, 단백질 서열

을 변경하거나 2개의 무관한 서열 사이의 융합 단백질(예를 들어, 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome) 내의 bcr-abl)을 생성하는 체세포 돌연변이, 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입의 결과로서 암 세포 내에 또는 암 세포 상에 발현되는"신생-항원"일 수 있다. 종양 항원은 전립선 특이적 항원(PSA), 메소텔린, 전립선-특이적 막 항원(PSMA), 활막 육종 X2(SSX2), NKX3.1, 전립선 산성 포스파타제(PAP), 또는 표피 성장 인자 수용체, 또는 종양 세포 상에서 과발현되는 잘 공지된 EGFRvIII과 같은 EGFR의 변이체에 대해 특이적인 펩티드의 항원 에피토프일 수 있다.

- [1799] 다른 종양 백신은 인간 암에 연루된 바이러스, 예컨대 인간 파필로마 바이러스(HPV), 간염 바이러스(HBV 및 HCV), 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스(KHSV), 및 엡스타인-바 바이러스(EBV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는 종양 특이적 항원의 다른 형태는 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열충격 단백질(HSP)이다. HSP는 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하며 종양 면역력을 유도하기 위한 항원 제시 세포로의 전달에 고도로 효율적이다(문헌[Suot and Srivastava (1995) *Science* 269:1585-1588]; 문헌[Tamura *et al.*, (1997) *Science* 278:117-120]).
- [1800] 수지상 세포(DC)는 항원-특이적 반응을 프라이밍하기 위해 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체외에서 제조되고 다양한 단백질 및 펩티드 항원뿐만 아니라 종양 세포 추출물로 로딩될 수 있다(문헌[Nestle *et al.*, (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332]). DC는 또한 이러한 종양 항원을 발현시키도록 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한 면역화의 목적으로 종양 세포에 직접 융합되었다(문헌[Kugler *et al.*, (2000) *Nature Medicine* 6:332-336]). 예방접종의 방법으로서, DC 면역화는 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체와 효과적으로 조합되어 더 강력한 항-종양 반응을 활성화할 수 있다.
- [1801] 일부 실시 형태에서, 백신은 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편, 또는 폴리펩티드 또는 그의 단편을 인코딩하는 DNA 또는 RNA이다.
- [1802] 일부 실시 형태에서, 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편은 PSMA이다.
- [1803] 일부 실시 형태에서, 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편은 메소텔린이다.
- [1804] 일부 실시 형태에서, 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편은 EGFR 또는 EGFR 변이체, 예컨대 EGFRvIII이다.
- [1805] 일부 실시 형태에서, 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편은 PAP이다.
- [1806] 일부 실시 형태에서, 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편은 활막 육종 X2(SSX2)이다.
- [1807] 일부 실시 형태에서, 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편은 NKX3.1이다.
- [1808] 일부 실시 형태에서, 종양 세포는 흑색종, 폐암, 편평상피 비-소세포 폐암(NSCLC), 비-편평상피 NSCLC, 결장직 장암, 전립선암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위장암, 간암, 췌장암, 갑상선암, 두경부의 편평상피세포 암종, 식도 또는 위장관의 암종, 또는 유방암 세포이다.
- [1809] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 신장 암종(RCC) 백신과 병용하여 투여된다.
- [1810] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 폐암 백신과 병용하여 투여된다.
- [1811] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 전립선암 백신과 병용하여 투여된다.
- [1812] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 폐암 백신과 병용하여 투여된다.
- [1813] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 EGFR 또는 EGFRvIII의 펩티드 단편, 또는 EGFR 또는 EGFRvIII의 펩티드 단편을 인코딩하는 벡터를 포함하는 종양 백신과 병용하여 투여된다.
- [1814] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 메소텔린의 펩티드 단편, 또는 메소텔린의 펩티드 단편을 인코딩하는 벡터를 포함하는 종양 백신과 병용하여 투여된다.
- [1815] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체, 또는 본 발명의 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체는 전립선 특이적 항원의 펩티드 단편, 또는 전립선 특이적 항원의 펩티드 단편을 인코딩하는 벡터를 포함하는 종양 백신과 병용하여 투여된다.

- [1816] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 적합한 벡터는 잘 공지되어 있으며, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 최소 핵산 벡터(MNAV: minimal nucleic acid vector), 백시니아 바이러스, 플로우 폭스(flow pox) 바이러스, 알파 바이러스-유래의 VRP, 사카로미세스 세레비시아이, MVA, 단구성 리스테리아(*Listeria moonocytogene*), pVAX-기반의 플라스미드를 포함한다(예를 들어 문헌[Pol *et al.*, (2014) *Oncoimmunology* 1(3):e28185] 참조).
- [1817] 본 발명의 항체는 치료 기준(standard of care) 암 치료와 병용하여 투여될 수 있다.
- [1818] 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체는 치료 기준 암 화학요법과 병용하여 투여될 수 있다. 이러한 경우, 투여되는 화학요법제의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다(문헌[Mokyr *et al.*, (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304]).
- [1819] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 다른 항체 분자, 화학요법, 다른 항암 요법(예를 들어, 표적화 항암 요법, 또는 암용해 약물), 세포독성제, 사이토카인, 수술 및/또는 방사선 절차 중 하나 이상과 병용하여 투여될 수 있다.
- [1820] 본 발명의 항체와 병용하여 투여될 수 있는 예시적인 세포독성제는 항미세소관제, 토포아이스오머라제 저해제, 항-대사물질, 유사분열 저해제, 알킬화제, 안트라사이클린, 빈카 알칼로이드, 삽입제(intercalating agent), 신호 전달 경로를 방해할 수 있는 약제, 세포자멸을 촉진하는 약제, 프로테오솜 저해제, 및 방사선(예를 들어, 국소 또는 전신 조사)을 포함한다.
- [1821] 치료 기준 치료제는 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타미드(Casodex®), 블레오마이신 설페이트(Blenoxane®), 부설판(Myleran®), 부설판 주사제(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴(Paraplatin®), 카르무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 사이클로포스파미드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 사이타라빈, 사이토신 아라비노사이드(Cytosar-U®), 사이타라빈 리포솜 주사제(DepoCyt®), 다카르바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(악티노마이신 D, Cosmegen), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사제(DaunoXome®), 텍사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 에토포사이드(Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로우라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타미드(Eulexin®), 테자시타빈, 겐시타빈(다이플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea®), 이다루비신(Idamycin®), 이포스파미드(Ifex®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라기나제(ELSPAR®), 류코보린 갈슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-메르캅토프린(Purinethol®), 메토티렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®), 파클리탁셀(Taxol®), 피닉스(이트롬90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 이식을 가진 폴리페프로산 20(Gliadel®), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex®), 테니포사이드(Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®), 비노렐빈(Navelbine®), 이브루티닙, 이텔랄리십, 및 브렌톡시맵 베도틴을 포함한다.
- [1822] 예시적인 알킬화제는, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트라이아젠: 우라실 머스타드(Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethylodopan®, Desmethylodopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), 클로르메틴(Mustargen®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), 이포스파미드(Mitoxana®), 멜팔란(Alkeran®), 클로람부실(Leukeran®), 피포브로만(Amedel®, Vercyte®), 트라이에틸렌멜라민(Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), 트라이에틸렌티오포스포라민, 테모졸로미드(Temodar®), 티오테파(Thioplex®), 부설판(Busilvex®, Myleran®), 카르무스틴(BiCNU®), 로무스틴(CeeNU®), 및 스트렙토조신(Zanosar®)을 포함한다. 추가적인 예시적인 알킬화제는, 옥살리플라틴(Eloxatin®), 테모졸로미드(Temodar® 및 Temodal®), 닥티노마이신(악티노마이신-D로도 공지됨, Cosmegen®), 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 공지됨, Hexalen®), 벤다무스틴(Treanda®), 카르보플라틴(Paraplatin®), 로무스틴(CCNU로도 공지됨, CeeNU®), 시스플라틴(CDDP로도 공지됨, Platinol® 및 Platinol®-AQ), 클로람부실(Leukeran®), 프레드누무스틴, 프로카르바진(Matulane®), 및 티오테파(티오포스포아미드, TSPA, 및 TSPA로도 공지됨, Thioplex®)를 포함한다.
- [1823] 예시적인 안트라사이클린은, 예를 들어, 독소루비신(Adriamycin® 및 Rubex®); 블레오마이신(Lenoxane®), 다우노루비신(다우노루비신 하이드로클로라이드, 다우노마이신, 및 루비도마이신 하이드로클로라이드, Cerubidine®), 다우노루비신 리포솜(다우노루비신 시트레이트 리포솜, DaunoXome®), 미톡산트론(DHAD, Novantrone®), 에피루비신(Ellence™), 이다루비신(Idamycin®, Idamycin PFS®), 미토마이신 C(Mutamycin®), 겔다나마이신,

허비마이신, 라비도마이신, 및 데스아세틸라비도마이신을 포함한다.

[1824] 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 빈카 알칼로이드는 비노렐빈 타르트레이트(Navelbine®), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 빈테신(Eldisine®), 빈블라스틴(빈블라스틴 설페이트, 빈카류코블라스틴, 및 VLB로도 공지됨, Alkaban-AQ® 및 Velban®), 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[1825] 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 프로테오솜 저해제는 보르테조미(Velcade®); 카르필조미(Kyprolis®), 익사조미(Ninlaro®), 마리조미(NPI-0052), 및 텔란조미(CEP-18770)이다.

[1826] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 티로신 키나제 저해제(예를 들어, 수용체 티로신 키나제(RTK) 저해제)와 병용하여 투여된다. 예시적인 티로신 키나제 저해제는 표피 성장 인자(EGF) 경로 저해제(예를 들어, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 저해제), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 경로 저해제(예를 들어, 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 저해제(예를 들어, VEGFR-1 저해제, VEGFR-2 저해제, VEGFR-3 저해제), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 경로 저해제(예를 들어, 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR) 저해제(예를 들어, PDGFR-β 저해제), RAF-1 저해제, KIT 저해제, 및 RET 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 악시티닙(AG013736), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(RECENTIN™, AZD2171), 다사티닙(SPRYCEL®, BMS-354825), 엘로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(IRESSA®), 이마티닙(Gleevec®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙(TYKERB®, TYVERB®), 레스타우르티닙(CEP-701), 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙(TASIGNA®), 세막사닙(세막시닙, SU5416), 서니티닙(SUTENT®, SU11248), 토세라닙(PALLADIA®), 반데타닙(ZACTIMA®, ZD6474), 바탈라닙(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙(HERCEPTIN®), 베바시주맙(AVASTIN®), 리툽시맙(RITUXAN®), 세툽시맙(ERBITUX®), 파니투무맙(VECTIBIX®), 라니비주맙(Lucentis®), 닐로티닙(TASIGNA®), 소라페닙(NEXAVAR®), 알렘투주맙(CAMPATH®), 갬투주맙 오조가미신(MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992(TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120(VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, 켈리티닙(EKB-569), 반데타닙(zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869(리니파닙), AEE788, AP24534(포나티닙), AV-951(티보자닙), 악시티닙, BAY 73-4506(레고라페닙), 브리바닙 알라니네이트(BMS-582664), 브리바닙(BMS-540215), 세디라닙(AZD2171), CHIR-258(도비티닙), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, 마시티닙(AB1010), MGCD-265, 모테사닙 다이포스페이트(AMG-706), MP-470, OSI-930, 파조파닙 하이드로클로라이드, PD173074, 소라페닙 토실레이트(Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), 바탈라닙, XL880(GSK1363089, EXEL-2880)이다. 선택된 티로신 키나제 저해제는 서니티닙, 엘로티닙, 게피티닙, 또는 소라페닙으로부터 선정된다. 일부 실시 형태에서, EGFR 저해제는 서열 번호 249, 250, 251, 및 252의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중특이성 EGFRc-Met 항체(EM-1 mAb)이다(US2014/0141000호).

[1827] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 베바시주맙(Avastin®), 악시티닙(Inlyta®), 브리바닙 알라니네이트(BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)2-아미노프로파노에이트), 소라페닙(Nexavar®); 파조파닙(Votrient®), 서니티닙 말레이트(Sutent®), 세디라닙(AZD2171, CAS 288383-20-1), 바르가테프(BIBF1120, CAS 928326-83-4), 포레티닙(GSK1363089), 텔라티닙(BAY57-9352, CAS 332012-40-5), 아파티닙(YN968D1, CAS 811803-05-1), 이마티닙(Gleevec®), 포나티닙(AP24534, CAS 943319-70-8), 티보자닙(AV951, CAS 475108-18-0), 레고라페닙(BAY73-4506, CAS 755037-03-7), 바탈라닙 다이하이드로클로라이드(PTK787, CAS 212141-51-0), 브리바닙(BMS-540215, CAS 649735-46-6), 반데타닙(Caprelsa® 또는 AZD6474), 모테사닙 다이포스페이트(PCT 출원 공개 WO 02/066470 호에 기재된, AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-다이하이드로-3,3-다이메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카르복사미드), 도비티닙 다이락트산(TKI258, CAS 852433-84-2), 린파닙(ABT869, CAS 796967-16-3); 카보잔티닙(XL184, CAS 849217-68-1), 레스타우르티닙(CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-다이메틸에틸)-2-옥사졸릴]메틸]티오]-2-티아졸릴]-4-피페리딘카르복사미드(BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올(BMS690514); N-(3,4-다이클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[[(3a α, 5β, 6a α)-옥타하이드로-2-메틸사이클로펜타[c]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민(XL647, CAS 781613-23-8); 4-메틸-3-[[[1-메틸-6-(3-피리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]-N-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-벤자미드(BHG712, CAS 940310-85-0); 및 아플리베르셉트(Eylea®)를 포함하는 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 수용체 저해제와 병용하여 투여된다.

[1828] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 PI3K 저해제와 병용하여 투여된다. 일 실시 형태에서, PI3K 저해제는

PI3K의 델타 및 감마 동형의 저해제이다. 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 저해제는, 예를 들어, WO 2010/036380호, WO 2010/006086호, WO 09/114870호, WO 05/113556호에 기재된, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, 및 이중 PI3K 저해제(예를 들어, Novartis BEZ235)이다.

- [1829] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 mTOR 저해제, 예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스(TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529(P529), PF-04691502, 또는 PKI-587, 리다폴롤리무스(이전에 데페롤리무스로 공지됨, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-다이하이드록시-19,30-다이메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-다이옥사-4-아자트라이사이클로[30.3.1.0⁴,9]]헥사트라이아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 다이메틸포스포네이트, AP23573 및 MK8669로도 공지되고 PCT 출원 공개 WO 03/064383호에 기재됨); 에베롤리무스(Afinitor® 또는 RAD001); 라파마이신(AY22989, Sirolimus®); 시마피모드(CAS 164301-51-3); 엠시롤리무스, (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올(AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N2-[1,4-다이옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸-L-세린-(서열 번호 237), 내염(inner salt)(SF1126, CAS 936487-67-1), 및 XL765 중 하나 이상으로부터 선정된 하나 이상의 mTOR 저해제와 병용하여 투여된다.
- [1830] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 BRAF 저해제, 예를 들어, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720, 및 소라페닙 토실레이트(Bay 43-9006)와 병용하여 투여된다.
- [1831] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 MEK 저해제와 병용하여 투여된다.
- [1832] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 JAK2 저해제, 예를 들어, CEP-701, INCB18424, CP-690550(타소시티닙)과 병용하여 투여된다.
- [1833] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제, 예를 들어, TAXOL®, 단백질-결합된 파클리탁셀(예를 들어, ABRAXANE®)과 병용하여 투여된다. 예시적인 파클리탁셀 약제는 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀(ABRAXANE, Abraxis Bioscience에 의해 시판됨), 도코사헥사에노산 결합된-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프랙신, Protarga에 의해 시판됨), 폴리글루타메이트 결합된-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루메스, CT-2103, XYOTAX, Cell Therapeutic에 의해 시판됨), 중앙-활성화 전구약물(TAP), ANG105(3개 분자의 파클리탁셀에 결합된 안지오펵-2, ImmunoGen에 의해 시판됨), 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인식 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀; 문헌[Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230] 참조), 및 글루코스-접합된 파클리탁셀(예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 석시네이트, 문헌[Liu et al., (2007) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17:617-620] 참조)을 포함한다.
- [1834] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 세포 면역요법(예를 들어, Provenge(예를 들어, 시푸류셀))과 병용하여, 그리고 임의로 사이클로포스파미드와 병용하여 투여된다.
- [1835] 본 발명의 항체와 병용하여 췌장암의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법제, 예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제(예를 들어, 파클리탁셀 제형, 예컨대 TAXOL, 알부민-안정화된 나노입자 파클리탁셀 제형(예를 들어, ABRAXANE), 또는 리포솜 파클리탁셀 제형); 겐시타빈(예를 들어, 겐시타빈 단독, 또는 AXP107-11과 병용함); 다른 화학요법제, 예컨대 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 루비테칸, 에피루비신 하이드로클로라이드, NC-6004, 시스플라틴, 도세탁셀(예를 들어, TAXOTERE), 미토마이신 C, 이포스파미드; 인터페론; 티로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 엘로티닙, 파니투무맙, 세톡시맙, 니모투주맙); HER2/neu 수용체 저해제(예를 들어, 트라스투주맙); 이중 키나제 저해제(예를 들어, 보수티닙, 사라카티닙, 라파티닙, 반테타닙); 다중 키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 서니티닙, XL184, 파조파닙); VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맙, AV-951, 브리바닙); 방사면역요법(예를 들어, XR303); 암 백신(예를 들어, GVAX, 서르비빈 펩티드); COX-2 저해제(예를 들어, 셀레콕싹); IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, AMG 479, MK-0646); mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스, 템시롤리무스), IL-6 저해제(예를 들어, CNTO 328); 사이클린-의존성 키나제 저해제(예를 들어, P276-00, UCN-01); 변경된 에너지 대사작용-지향적(AEMD: Altered Energy Metabolism-Directed) 화합물(예를 들어, CPI-613); HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트); TRAIL 수용체 2(TR-2) 작용제(예를 들어, 코나투무맙); MEK 저해제(예를 들어, AS703026, 셀루메티닙, GSK1120212); Raf/MEK

이중 키나제 저해제(예를 들어, R05126766), 노치 신호전달 저해제(Notch signaling inhibitor)(예를 들어, MK0752), 단일클론 항체-항체 융합 단백질(예를 들어, L19IL2), 쿠르쿠민; HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090), rIL-2; 데니류킨 디프티톡스; 토포아이스오머라제 1 저해제(예를 들어, 이리노테칸, PEP02); 스타틴(예를 들어, 심바스타틴), 인자 VIIa 저해제(예를 들어, PCI-27483), AKT 저해제(예를 들어, RX-0201), 저산소증-활성화 전구약물(예를 들어, TH-302), 메트포르민 하이드로클로라이드, 감마-세크레타제 저해제(예를 들어, R04929097), 리보뉴클레오타이드 리덕타제 저해제(예를 들어, 3-AP), 면역독소(예를 들어, HuC242-DM4), PARP 저해제(예를 들어, KU-0059436, 벨리파립), CTLA-4 저해제(예를 들어, CP-675,206, 이필리무맙), AdV-tk 요법, 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조밋(Velcade), NPI-0052), 티아졸리딘다이온(예를 들어, 피오글리타존), NPC-1C; 오로라 키나제 저해제(예를 들어, R763/AS703569), CTGF 저해제(예를 들어, FG-3019), siG12D LODER 및 방사선 요법(예를 들어, 단층치료(tomotherapy), 정위 방사선, 양성자 치료(proton therapy)), 수술, 및 이들의 조합을 포함한다. 소정의 실시 형태에서는, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제, 및 잼시타빈의 조합을 본 발명의 항체와 함께 사용할 수 있다.

[1836] 본 발명의 항체와 병용하여 소세포 폐암(SCLC)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 SCLC의 치료에 대해 승인된 약물, 예컨대 메토티렉세이트(Folex®, Mexate®), 에베롤리무스(Afinitor®), 독소루비신 하이드로클로라이드, 에토포사이드 포스페이트(Etopophos®), 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamtin®), 메클로레타민 하이드로클로라이드(Mustargen®), 토포테칸 하이드로클로라이드를 포함한다. 사용될 수 있는 다른 치료제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 잼시타빈, 리포솜 SN-38, 벤다무스틴, 테모졸로미드, 벨로테칸, NK012, FR901228, 플라보피리돌, 티로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 엘로티닙, 게피티닙, 세툽시맙, 파니투무맙), 다중 키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 서니티닙), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맙,반데타닙), 암 백신(예를 들어, GVAX); Bcl-2 저해제(예를 들어, 오블리메르센 소듐, ABT-263), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조밋(Velcade), NPI-0052), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제; 도세탁셀, IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, AMG 479), HGF/SF 저해제(예를 들어, AMG 102, MK-0646), 클로로퀸, 오로라 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237), 방사면역요법(예를 들어, TF2), HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090), mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스), Ep-CAM/CD3-이중특이성 항체(예를 들어, MT110), CK-2 저해제(예를 들어, CX-4945), HDAC 저해제(예를 들어, 벨리노스타트), SMO 길항제(예를 들어, BMS 833923), 펩티드 암 백신, 및 방사선 요법(예를 들어, 강도-변조 방사선 요법(IMRT: intensity-modulated radiation therapy), 저분할 방사선요법, 저산소증-유도 방사선요법), 수술, 및 이들의 조합이다.

[1837] 본 발명의 항체와 병용하여 비-소세포 폐암의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 메토티렉세이트(Folex®, Mexate®), 파클리탁셀(Abraxane®), 아파티닙(Gilotrif®), 에베롤리무스(Afinitor®), 알렉티닙(Alecensa®), 페메트렉시드 다이소듐(Alimta®), 베바시주맙(Avastin®), 카르보플라틴, 세리티닙(Zykadia®), 크리조티닙(Xalkori®), 라무시루맙(Cyramza®), 도세탁셀, 에베롤리무스(Afinitor®), 게피티닙(Iressa®), 아파티닙 다이말레에이트(Gilotrif®), 잼시타빈 하이드로클로라이드(Gmzezar®), 캄브롤리주맙(Keytruda®), 메클로레타민 하이드로클로라이드(Mustargen®), 비노렐빈 타르트레이트(Navelbine®), 네시투무맙(Portrazza®), 니블루맙(Opdivo®), 오시메르티닙, 파클리탁셀(Taxol®), 카르보플라틴, 페메트렉시드 다이소듐, 라무시루맙(Cyramza®), 오시메르티닙(Tagrisso®)을 포함하는 NSCLC의 치료에 대해 승인된 약물을 포함한다. 사용될 수 있는 다른 치료제는 비노렐빈, 시스플라틴, 도세탁셀, 페메트렉시드 다이소듐, 에토포사이드, 잼시타빈, 카르보플라틴, 리포솜 SN-38, TLK286, 테모졸로미드, 토포테칸, 페메트렉시드 다이소듐, 아자시티딘, 이리노테칸, 테가푸르-기메라실-오테라실 포타슘, 사파시타빈), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 엘로티닙, 게피티닙, 세툽시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, PF-00299804, 니모투주맙, R05083945), MET 저해제(예를 들어, PF-02341066, ARQ 197), PI3K 키나제 저해제(예를 들어, XL147, GDC-0941), Raf/MEK 이중 키나제 저해제(예를 들어, R05126766), PI3K/mTOR 이중 키나제 저해제(예를 들어, XL765), SRC 저해제(예를 들어, 다사티닙), 이중 저해제(예를 들어, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, 라파티닙, MEHD7945A, 리니파닙), 다중 키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 서니티닙, 파조파닙, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), VEGF 저해제(예를 들어, 엔도스타, 엔도스타틴, 베바시주맙, 세디라닙, BIBF 1120, 악시티닙, 티보자닙, AZD2171), 암 백신(예를 들어, BLP25 리포솜 백신, GVAX, 제조한 DNA, 및 L523S 단백질을 발현시키는 아데노바이러스), Bcl-2 저해제(예를 들어, 오블리메르센 소듐), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조밋, 카르필조밋, NPI-0052, MLN9708), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제, 도세탁셀, IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, 식수투무맙, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), 하이드록시클로로퀸, HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090, AUY922, XL888), mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스), Ep-CAM/CD3-이중특이성 항체(예를 들어,

MT110), CK-2 저해제(예를 들어, CX-4945), HDAC 저해제(예를 들어, MS 275, LBH589, 보리노스타트, 발프로산, FR901228), DHFR 저해제(예를 들어, 프랄라트렉세이트), 레티노이드(예를 들어, 백사로텐, 트레티노인), 항체-약물 접합체(예를 들어, SGN-15), 비스포스포네이트(예를 들어, 졸레드론산), 암 백신(예를 들어, 벨라젠푸마투셀-L), 저분자량 헤파린(LMWH)(예를 들어, 틴자파린, 에녹사파린), GSK1572932A, 멜라토닌, 탈락토페린, 디메스나, 토포아이스오머라제 저해제(예를 들어, 암루비신, 에토포사이드, 카레니테신), 네피나비르, 실렌기티드, ErbB3 저해제(예를 들어, MM-121, U3-1287), 서르비빈 저해제(예를 들어, YM155, LY2181308), 에리블린 메실레이트, COX-2 저해제(예를 들어, 셀레코픽), 페그필그라스티, 폴로-유사 키나제 1 저해제(예를 들어, BI 6727), TRAIL 수용체 2(TR-2) 작용제(예를 들어, CS-1008), CNCRP 펩티드(서열 번호 225)-TNF 알파 접합체, 다이클로로아세테이트(DCA), HGF 저해제(예를 들어, SCH 900105), SAR240550, PPAR-감마 작용제(예를 들어, CS-7017), 감마-세크레타제 저해제(예를 들어, R04929097), 후성유전 요법(예를 들어, 5-아자시티딘), 니트로글리세린, MEK 저해제(예를 들어, AZD6244), 사이클린-의존성 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), 콜레스테롤-Fus1, 항류불린제(예를 들어, E7389), 파르네실-OH-트랜스페라제 저해제(예를 들어, 로나파르닙), 면역독소(예를 들어, BB-10901, SS1(dsFv) PE38), 폰다파리누스, 혈관 차단제(예를 들어, AVE8062), PD-L1 저해제(예를 들어, MDX-1105, MDX-1106), 베타-글루칸, NGR-hTNF, EMD 521873, MEK 저해제(예를 들어, GSK1120212), 에포틸론 유사체(예를 들어, 익사베필론), 키네신-스핀들 저해제(예를 들어, 4SC-205), 텔로미어 표적화제(예를 들어, KML-001), P70 경로 저해제(예를 들어, LY2584702), AKT 저해제(예를 들어, MK-2206), 혈관신생 저해제(예를 들어, 레날리도미드), 노치 신호전달 저해제(예를 들어, OMP-21M18), US2014/0141000A1호에 기재된 바와 같은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체 EM-1, 방사선 요법, 수술, 및 이들의 조합이다.

[1838] 본 발명의 항체와 병용하여 난소암의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 난소암의 치료에 대해 승인된 약물, 예컨대 벨팔란(Aikeran®), 베바시주맵(Avastin®), 카르보플라틴, 사이클로포스파미드(Clafen®, Cytoxan®), 클리스플라틴, 독소루비신 하이드로클로라이드, 겐시타빈 하이드로클로라이드(Gemzar®), 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamtin®), 올라파립(Lynparza®), 카르보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀(Taxol®), 티오테파, 및 토포테칸 하이드로클로라이드를 포함한다. 사용될 수 있는 다른 치료제는 이포스파미드, 올라파립, 옥살리플라틴, 페메트렉시드 다이소듐, SJG-136, 에토포사이드, 데시타빈; 면역요법(예를 들어, APC8024, 오레고보맵, OPT-821), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 엘로티닙), 이중 저해제(예를 들어, E7080), 다중 키나제 저해제(예를 들어, AZD0530, JI-101, 소라페닙, 서니티닙, 파조파닙), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맵, BIBF 1120, 세디라닙, AZD2171), PDGFR 저해제(예를 들어, IMC-3G3), 파클리탁셀, 토포아이스오머라제 저해제(예를 들어, 카레니테신, 이리노테칸), HDAC 저해제(예를 들어, 발프로에이트, 보리노스타트), 플레이트 수용체 저해제(예를 들어, 팔레투주맵), 안지오프로테틴 저해제(예를 들어, AMG 386), 에포틸론 유사체(예를 들어, 익사베필론), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 카르필조립), IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, OSI 906, AMG 479), PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립, AGO14699, 이니파립, MK-4827), 오로라 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237, ENMD-2076), 혈관신생 저해제(예를 들어, 레날리도미드), DHFR 저해제(예를 들어, 프랄라트렉세이트), 방사면역치료제(예를 들어, Hu3S193), 스타틴(예를 들어, 로바스타틴), 토포아이스오머라제 1 저해제(예를 들어, NKTR-102), 암 백신(예를 들어, p53 합성 장 펩티드 백신(p53 synthetic long peptides vaccine), 자가유래 OC-DC 백신), mTOR 저해제(예를 들어, 템시롤리무스, 에베롤리무스), BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙), ET-A 수용체 길항제(예를 들어, ZD4054), TRAIL 수용체 2(TR-2) 작용제(예를 들어, CS-1008), HGF/SF 저해제(예를 들어, AMG 102), EGEN-001, 폴로-유사 키나제 1 저해제(예를 들어, BI 6727), 감마-세크레타제 저해제(예를 들어, R04929097), Wee-1 저해제(예를 들어, MK-1775), 항류불린제(예를 들어, 비노렐빈, E7389), 면역독소(예를 들어, 데니류킨 디프티톡스), SB-485232, 혈관 차단제(예를 들어, AVE8062), 인테그린 저해제(예를 들어, EMD 525797), 키네신-스핀들 저해제(예를 들어, 4SC-205), 레블리미드, HER2 저해제(예를 들어, MGAH22), ErrB3 저해제(예를 들어, MM-121), 방사선 요법, 및 이들의 조합이다.

[1839] 본 발명의 항체와 병용하여 골수종의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법 또는 다른 항암제(예를 들어, 탈리도미드 유사체, 예를 들어, 레날리도미드), HSCT(문헌[Cook, (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(7 Suppl):19-25]), 항-TIM-3 항체(문헌[Hallett *et al.*, (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8):1133-145]), 중앙 항원-펩스 수지상 세포, 중앙 세포와 수지상 세포의 융합(예를 들어, 전기융합), 또는 악성 형질 세포에 의해 생성된 면역글로불린 이디오타입을 이용한 예방접종(문헌[Yi (2009) *Cancer J* 15(6):502-10]에 개관됨) 중 하나 이상을 포함한다.

[1840] 본 발명의 항체와 병용하여 신장암, 예를 들어, 신세포 암종(RCC) 또는 전이성 RCC의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 에베롤리무스(Afinitor®), 알데스류킨, 베바시주맵(Avastin®), 악시티닙(Inlyta®), 카보잔티닙-S-말레이트(Cabometyx®), 알데스류킨(Proleukin®), 렌바티닙 메실레이트(Lenvima®), 소라페닙 토실레이

트(Nexavar®), 니볼루맵(Opdivo®), 파조파닙 하이드로클로라이드, 소라페닙 토실레이트, 서니티닙(Sutent®), 템시롤리무스(Torisel®), 및 파조파닙 하이드로클로라이드(Votrient®)를 포함하는 RCC의 치료에 대해 승인된 약물을 포함한다. 사용될 수 있는 다른 치료제는 표적화된 약제(예를 들어, VEGF 저해제, 예컨대 VEGF에 대한 단일클론 항체, 예를 들어, 베바시주맵, VEGF 티로신 키나제 저해제, 예컨대 소라페닙, 악시티닙, 및 파조파닙 이다.

[1841] 본 발명의 항체와 병용하여 만성 골수 백혈병(AML)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법제(예를 들어, 사이타라빈, 하이드록시우레아, 클로파라빈, 멜팔란, 티오테파, 플루다라빈, 부설판, 에토포사이드, 코르디세핀, 펜토스타틴, 카페시타빈, 아자시티딘, 사이클로포스파미드, 클라드리빈, 토포테칸), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), 이중 저해제(예를 들어, 다사티닙, 보수티닙), 다중 키나제 저해제(예를 들어, DCC-2036, 포나티닙, 소라페닙, 서니티닙, RGB-286638), 인터페론 알파, 스테로이드, 세포자멸제(apoptotic agent)(예를 들어, 오마세탁신 메페섹시나트), 면역요법(예를 들어, 동종유래 CD4⁺ 메모리 Th1-유사 T 세포/미세입자-결합된 항-CD3/항-CD28, 자가유래 사이토카인 유도된 살해 세포(CIK), AHN-12), CD52 표적화제(예를 들어, 알렘투주맵), HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090, AUY922, XL888), mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스), SMO 길항제(예를 들어, BMS 833923), 리보뉴클레오타이드 리덕타제 저해제(예를 들어, 3-AP), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), 하이드록시클로로퀸, 레티노이드(예를 들어, 펜레티니드), 사이클린-의존성 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), HDAC 저해제(예를 들어, 벨리노스타트, 보리노스타트, JNJ-26481585), PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), 오로라 B 키나제 저해제(예를 들어, TAK-901), 방사면역요법(예를 들어, 악티늄-225-표지된 항-CD33 항체 HuM 195), 헤지호그 저해제(Hedgehog inhibitor)(예를 들어, PF-04449913), STAT3 저해제(예를 들어, OPB-31121), KB004, 암 백신(예를 들어, AG858), 골수 이식, 줄기 세포 이식, 방사선 요법, 및 이들의 조합을 포함한다.

[1842] 본 발명의 항체와 병용하여 만성 림프구성 백혈병(CLL)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법제(예를 들어, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 클로람부실, 벤다무스틴, 클로람부실, 부설판, 겐시타빈, 멜팔란, 펜토스타틴, 미토산트론, 5-아자시티딘, 페메트렉시드 다이소듐), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 엘로티닙), BTK 저해제(예를 들어, PCI-32765(이브루티닙), 다중 키나제 저해제(예를 들어, MGCD265, RGB-286638), CD-20 표적화제(예를 들어, 리툭시맵, 오파투주맵, R05072759, LFB-R603), CD52 표적화제(예를 들어, 알렘투주맵), 프레드니솔론, 다르베포에틴 알파, 레날리도미드, Bcl-2 저해제(예를 들어, ABT-263), 면역요법(예를 들어, 동종유래 CD4⁺ 메모리 Th1-유사 T 세포/미세입자-결합된 항-CD3/항-CD28, 자가유래 사이토카인 유도된 살해 세포(CIK), HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트, 발프로산, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), XIAP 저해제(예를 들어, AEG35156), CD-74 표적화제(예를 들어, 밀라투주맵), mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스), AT-101, 면역독소(예를 들어, CAT-8015, 항-Tac(Fv)-PE38(LMB-2)), CD37 표적화제(예를 들어, TRU-016), 방사면역요법(예를 들어, 131-토시투모맵), 하이드록시클로로퀸, 페리포신, SRC 저해제(예를 들어, 다사티닙), 탈리도미드, PI3K 델타 저해제(예를 들어, CAL-101), 레티노이드(예를 들어, 펜레티니드), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), 플렉사포르, 오로라 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237, TAK-901), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조미드), CD-19 표적화제(예를 들어, MEDI-551, MOR208), MEK 저해제(예를 들어, ABT-348), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), 저산소증-활성화 전구약물(예를 들어, TH-302), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제, HSP90 저해제, AKT 저해제(예를 들어, MK2206), HMG-CoA 저해제(예를 들어, 심바스타틴), GNKG186, 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 및 이들의 조합을 포함한다.

[1843] 본 발명의 항체와 병용하여 급성 림프구성 백혈병(ALL)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법제(예를 들어, 프레드니솔론, 텍사메타손, 빈크리스틴, 아스파라기나제, 다우노루비신, 사이클로포스파미드, 사이타라빈, 에토포사이드, 티오구아닌, 메르캅토프린, 클로파라빈, 리포좀 안나마이신, 부설판, 에토포사이드, 카페시타빈, 데시타빈, 아자시티딘, 토포테칸, 데모졸로미드), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 다중 키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙), CD-20 표적화제(예를 들어, 리툭시맵), CD52 표적화제(예를 들어, 알렘투주맵), HSP90 저해제(예를 들어, STA-9090), mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스, 라파마이신), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), HER2/neu 수용체 저해제(예를 들어, 트라스투주맵), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조미드), 메토포렉세이트, 아스파라기나제, CD-22 표적화제(예를 들어, 에프라투주맵, 이노투주맵), 면역요법(예를 들어, 자가유래 사이토카인 유도된 살해 세포(CIK), AHN-12), 블리나투모맵, 사이클린-의존성 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), CD45 표적화제(예를 들어,

BC8), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), 면역독소(예를 들어, CAT-8015, DT2219ARL), HDAC 저해제(예를 들어, JNJ-26481585), JNRS-100, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 약제, STAT3 저해제(예를 들어, OPB-31121), PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립), EZN-2285, 방사선 요법, 스테로이드, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1844] 본 발명의 항체와 병용하여 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법제(예를 들어, 사이타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 클로파라빈, 데시타빈, 보사록신, 아자시티딘, 클로파라빈, 리바비린, CPX-351, 트레오설판, 엘라사이타라빈, 아자시티딘), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 다중 키나제 저해제(예를 들어, 미도스타우린, SU 11248, 퀴자르티닙, 소라피닙), 면역독소(예를 들어, 겐투주맙 오조가미신), DT388IL3 융합 단백질, HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트, LBH589), 플렉사포르, mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스), SRC 저해제(예를 들어, 다사티닙), HSP90 저해제(예를 들어, STA-9090), 레티노이드(예를 들어, 백사로텐, 오로라 키나제 저해제(예를 들어, BI 811283), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), 폴로-유사 키나제 저해제(예를 들어, BI 6727), 세네르센, CD45 표적화제(예를 들어, BC8), 사이클린-의존성 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스), LY573636-소듐, ZRx-101, MLN4924, 레날리도미드, 면역요법(예를 들어, AHN-12), 히스타민 다이하이드로클로라이드, 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 및 이들의 조합을 포함한다.

[1845] 본 발명의 항체와 병용하여 다발성 골수종(MM)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 화학요법제(예를 들어, 멜팔란, 아미포스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 클로파라빈, 벤다무스틴, 플루다라빈, 아드리아마이신, SyB L-0501), 탈리도미드, 레날리도미드, 텍사메타손, 프레드니손, 포말리도미드, 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조미, 카르필조미, MLN9708), 암 백신(예를 들어, GVAX), CD-40 표적화제(예를 들어, SGN-40, CHIR-12.12), 페리포신, 졸레드론산, 면역요법(예를 들어, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트, LBH589, AR-42), 아플리딘, 사이클린-의존성 키나제 저해제(예를 들어, PD-0332991, 디나시클립), 삼산화비소, CB3304, HSP90 저해제(예를 들어, KW-2478), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 세특시맙), 다중 키나제 저해제(예를 들어, AT9283), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맙), 플렉사포르, MEK 저해제(예를 들어, AZD6244), IPH2101, 아토르바스타틴, 면역독소(예를 들어, BB-10901), NPI-0052, 방사면역치료제(예를 들어, 이트림 Y 90 이브리투모맙 티옥세탄), STAT3 저해제(예를 들어, OPB-31121), MLN4924, 오로라 키나제 저해제(예를 들어, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, CK-2 저해제(예를 들어, CX-4945), 항-CD38 항체(예를 들어 DARZALEX®(다라투무맙), 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 및 이들의 조합을 포함한다.

[1846] 본 발명의 항체와 병용하여 전립선암의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 전립선암의 치료에 대해 승인된 약물, 예컨대 아비라테론 아세테이트(Zytiga®), 비칼루타미드(Casodex®), 카바지탁셀(Jevtana®), 접합된 에스트로겐(Premarin®), 스트라디올(Estrace®), 에스트라디올 발레레이트(Delestrogen®), 에스테르화 에스트로겐(Menest®), 데가렐릭스(Firmagon®), 도세탁셀(Taxotere®), 엔잘루타미드(Xtandi®), 플루타미드, 고세렐린 아세테이트(Zoladex®), 카바지탁셀(Jevtana®), 류프롤리드 아세테이트(Lupron®), 미톡산트론 하이드로클로라이드, 닐루타미드(Nilandron®) 시푸류셀-T(Provenge®), 및 라툼 223 다이클로라이드(Xofigo®)이다. 사용될 수 있는 다른 약물은 화학요법제(예를 들어, 카르보플라틴, 플루다라빈), 호르몬 요법(예를 들어, 사이프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 아미노글루테티미드, 아바렐릭스, 데가렐릭스, 류프롤리드, 트립토렐린, 부세렐린), 티로신 키나제 저해제(예를 들어, 이중 키나제 저해제(예를 들어, 라파타닙), 다중 키나제 저해제(예를 들어, 소라피닙, 서니티닙), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맙), TAK-700, 암 백신(예를 들어, BPX-101, PEP223), 레날리도미드, TOK-001, IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, 식수투무맙), TRC105, 오로라 A 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조미), OGX-011, 방사면역요법(예를 들어, HuJ591-GS), HDAC 저해제(예를 들어, 발프로산, SB939, LBH589), 하이드록시클로로퀸, mTOR 저해제(예를 들어, 에베롤리무스), 도비티닙 락테이트, 다이인돌메탄, 에파비렌즈, OGX-427, 제니스타인, IMC-3G3, 마페티닙, CP-675,206, 방사선 요법, 수술, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1847] 본 발명의 항체와 병용하여 두경부 편평상피세포 암종(HNSCC)의 치료에 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 메트렉세이트(Folex®, Mexate®), 블레오마이신(Blenoxane®), 도세탁셀(Taxotere®), 에르비투스(Cetuximab®), 하이드록시우레아(Hydrea®), 또는 켈브롤리주맙(Keytruda®)을 포함한다.

[1848] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 TLR 작용제와 병용하여 투여된다.

- [1849] 일부 실시 형태에서, TLR3 작용제는 TLR4 작용제이다.
- [1850] 일부 실시 형태에서, TLR3 작용제는 TLR7/8 작용제이다.
- [1851] 예시적인 TLR 작용제는 Pam3Cys, TLR-1/2 작용제; CFA, TLR-2 작용제; MALP2, TLR-2 작용제; Pam2Cys, TLR-2 작용제; FSL-1, TLR-2 작용제; Hib-OMP, TLR-2 작용제; 폴리리보신:폴리리보시티드산 (polyribosinic:polyribocytidic acid)(Poly I:C), TLR-3 작용제; 폴리아데노신-폴리우리딜산(poly AU), TLR-3 작용제; 폴리-L-라이신 및 카르복시메틸셀룰로스(Hiltronol®)로 안정화된 폴리이노신-폴리시티딜산, TLR-3 작용제; 모노포스포릴 지질 A(MPL), TLR-4 작용제; LPS, TLR-4 작용제; 세균 플라젤린, TLR-5 작용제; 시알릴-Tn(STn), 다수의 인간 암 세포 상의 MUC1 뮤신 및 TLR-4 작용제와 연계된 탄수화물; 이미퀴모드, TLR-7 작용제; 레시퀴모드, TLR-7/8 작용제; 록소리빈, TLR-7/8 작용제; 및 메틸화되지 않은 CpG 다이뉴클레오타이드(CpG-ODN), TLR-9 작용제이다.
- [1852] 예시적인 TLR4 작용제는 TLR4와 특이적으로 결합하는 작용 항체이다.
- [1853] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 CSF-1R과 결합하는 항체와 병용하여 투여된다.
- [1854] CSF-1R과 결합하는 예시적인 항체는 국제 특허 출원 공개 WO2013132044호에 기재된 것들이다.
- [1855] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 LXR β 작용제와 병용하여 투여된다.
- [1856] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 DR4 작용제와 병용하여 투여된다.
- [1857] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 DR5 작용제와 병용하여 투여된다.
- [1858] 적합한 DR4 및 DR5 작용제는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO2014159562호에 기재되어 있다.
- [1859] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 항-갈락틴 1 항체와 병용하여 투여된다.
- [1860] 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 항-갈락틴 1 항체는 국제 특허 출원 공개 WO2015013389호에 기재된 것들이다.
- [1861] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 BTK 저해제와 병용하여 투여된다.
- [1862] 일부 실시 형태에서, BTK 저해제는 IMBRUVICA®(이브루티닙)이다.
- [1863] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 항-HER2 항체와 병용하여 투여된다.
- [1864] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 항-CD20 항체와 병용하여 투여된다.
- [1865] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 OKT3 또는 CAMPATH와 같은 항체, 및/또는 사이클로포스파미드, 외부-빔 방사선 요법(XRT), 플루다라빈과 같은 화학요법제를 사용하는 T 세포 제거 요법(T cell ablative therapy), 골수 이식과 함께(예를 들어, 전에, 동시에, 또는 후에) 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 B-세포 제거 요법, 예컨대 CD20과 반응하는 약제, 예를 들어, 리톡산 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 대상은 고용량 화학요법 후에 말초 혈액 줄기 세포 이식을 이용한 표준 치료를 받을 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 이식 후에, 대상은 본 발명의 항체를 투여 받는다.
- [1866] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 수술 전 또는 후에 투여된다.
- [1867] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 방사선 요법과 병용하여 투여된다.
- [1868] 방사선 요법은 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 이식 방사선(implant radiation), 정위 방사선수술(stereotactic radiosurgery), 전신 방사선 요법, 방사선요법, 및 영구적이거나 일시적인 조직내 근접치료(interstitial brachytherapy)를 포함하는 다양한 방법을 사용하여 투여될 수 있다. 외부-빔 요법은 3 차원 입체조형 방사선 요법을 수반하며, 여기서 방사선의 조사야(field of radiation)는 국소 방사선(local radiation)(예를 들어, 사전 선택된 표적 또는 장기에 지향된 방사선), 또는 집속 방사선(focused radiation)으로 설계된다. 집속 방사선은 정위 방사선수술, 분할 정위 방사선수술, 또는 강도-변조 방사선 요법으로부터 선택될 수 있다. 집속 방사선은 방사선원으로서 입자 빔(양성자), 코발트-60(광자) 선형 가속기(x-선)를 가질 수 있다(예를 들어 WO 2012/177624호 참조). "근접치료"는 종양 또는 다른 증식성 조직 질병 부위 또는 그 주위에 신체 내로 삽입된 공간적으로 격리된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭하며, 방사성 동위원소(예를 들어, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)

에 대한 노출을 포함한다. 세포 컨디셔너(cell conditioner)로 사용하기에 적합한 방사선원은 고체 및 액체 둘 모두를 포함한다. 방사선원은 I-125, I-131, Yb-169, 고체 선원(solid source)으로서의 Ir-192, 고체 선원으로서의 I-125와 같은 방사성 핵종, 또는 광자, 베타 입자, 감마 방사선, 또는 다른 치료적 선을 발산하는 다른 방사성 핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 임의의 방사성 핵종(들) 용액, 예를 들어, I-125 또는 I-131의 용액으로부터 제조된 유체일 수 있거나, 방사성 유체는 Au-198, Y-90과 같은 고체 방사성 핵종의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 생성될 수 있다. 방사성 핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소구체에 함유될 수 있다.

[1869] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 흑색종의 치료를 위한 데카르바진과 병용하여 투여된다. 임의의 특정 이론에 의해 구애됨이 없이, PD-1 및/또는 TIM-3 차단과 화학요법의 조합된 사용은 항원 제시 경로에서 종양 항원의 증가된 수준을 유발할 수 있는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포사에 의해 촉진되는 것으로 믿어진다. 세포사를 통해 PD-1 및/또는 TIM-3 차단과의 상승효과를 유발할 수 있는 다른 병용 요법은 방사선, 수술, 및 호르몬 박탈(hormone deprivation)이다. 이러한 프로토콜 각각은 숙주 내에 종양 항원의 공급원을 생성한다. 혈관신생 저해제 또한 PD-1 및/또는 TIM-3 차단과 조합될 수 있다. 혈관신생의 저해는 종양 세포사를 유발하며, 이는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있다.

[1870] 본 발명의 단일특이성 PD-1 및/또는 TIM-3 항체는 또한 이중특이성 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 이중특이성 항체를 사용하여 2개의 별도의 항원을 표적화할 수 있다. 예를 들어 항-Fc 수용체/항-종양 항원(예를 들어, Her-2/neu) 이중특이성 항체를 사용하여 대식세포를 종양의 부위로 표적화하였다. 이중특이성 표적화는 종양 특이적 반응을 더 효과적으로 활성화할 수 있다. 이러한 반응의 T 세포 아군은 PD-1 및/또는 TIM-3 차단의 사용에 의해 강화될 것이다. 대안적으로, 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 표지자에 결합하는 이중특이성 항체의 사용에 의해 항원을 DC에 직접 전달할 수 있다.

[1871] 본 발명의 항체는 제2 약제, 예를 들어, 세포독성 약물, 방사성동위원소, 또는 단백질, 예를 들어, 단백질 독소 또는 바이러스 단백질에 접합되거나 접합되지 않은 형태로 사용될 수 있다. 항체 분자를 사용하여 다양한 치료제, 예를 들어, 세포독성 모이어티, 예를 들어, 치료 약물, 방사성동위원소, 식물, 진균, 또는 세균 기원의 분자, 또는 생물학적 단백질(예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자(예를 들어; 바이러스 외피 단백질을 통한, 예를 들어, 재조합 바이러스 입자), 또는 이들의 혼합물을 전달할 수 있다.

[1872] 감염성 질병

[1873] 본 발명은 또한 특정 독소 또는 병원체에 노출된 대상을 본 발명의 항체로 대상을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료하는 방법을 제공한다.

[1874] 본 발명은 또한, 본 발명의 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 감염성 질병을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 감염성 질병을 갖는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[1875] 본 발명은 또한, 본 발명의 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 바이러스 감염을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염을 갖는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[1876] 본 발명은 또한, 본 발명의 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 세균 감염을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 세균 감염을 갖는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[1877] 본 발명은 또한, 본 발명의 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 진균 감염을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 진균 감염을 갖는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[1878] 감염(예를 들어, 급성 및/또는 만성)의 치료에서, 감염에 대한 천연 숙주 면역 방어를 자극함에 더하여, 또는 그 대신에, 본 발명의 항체의 투여를 종래의 치료와 조합할 수 있다. 감염에 대한 천연 숙주 면역 방어는 염증, 발열, 항체-매개 숙주 방어, T-림프구-매개 숙주 방어, 예컨대 림포카인 분비 및 세포독성 T-세포(특히 바이러스 감염 중), 보체 매개 용해 및 오폭소닌화(opsonization)(촉진된 식작용), 및 식작용을 포함한다. 본 발명의 항체가 작용이상 T-세포를 재활성화하는 능력은 만성 감염, 특히 완전한 회복을 위해 세포-매개 면역력이 중요한 것들을 치료하기에 유용할 것이다.

[1879] 상기 논의된 바와 같은 종양에 대한 그의 응용과 유사하게, 병원체, 독소, 및 자가-항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 본 발명의 항체를 단독으로, 또는 애드juv언트로서, 백신과 병용하여 사용할 수 있다. 이러한 치료적 접근법이 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 종래의 백신이 완전히 효과적이지 못한 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염(A, B, 및 C), 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아, 말라리아,

리슈마니아, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 및 슈도모나스 아이루기노사를 포함한다. PD-1 및/또는 TIM-3 차단은 감염의 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 HIV와 같은 동인에 의한 확립된 감염에 대해 유용할 수 있다. 이러한 신규 에피토프는 본 발명의 항체의 투여시에 외래인 것으로 인식되므로, PD-1 또는 TIM-3을 통한 음성 신호에 의해 약화되지 않는 강한 T 세포 반응을 유발한다.

[1880] 바이러스

[1881] 바이러스 원인으로부터 야기되는 감염의 경우, 본 발명의 항체는 바이러스 감염의 치료를 위한 표준 요법과 조합될 수 있다. 그러한 표준 요법은 바이러스의 유형에 따라 변동되지만, 거의 모든 경우에, 바이러스에 대해 특이적인 항체(예를 들어, IgA, IgG)를 함유하는 인간 혈청의 투여가 효과적일 수 있다.

[1882] 본 발명의 항체에 의해 치료가능할 수 있는 감염을 야기하는 예시적인 병원성 바이러스는 HIV, 간염(A, B, 또는 C), 헤르페스 바이러스(예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스), 아테노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코르노바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 이하선염 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 루벨라 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 파필로마바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 공수병 바이러스, JC 바이러스, 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.

[1883] 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다. 인플루엔자 감염은 발열, 기침, 근육통, 두통, 및 권태를 유발할 수 있으며, 이는 흔히 계절성 유행에서 일어난다. 인플루엔자는 또한 다수의 감염후 장애, 예컨대 뇌염, 심근심막염, 궂스파처 증후군, 및 라이 증후군과 연계된다. 인플루엔자 감염은 또한 정상적인 폐 항균 방어를 억제하여, 인플루엔자로부터 회복 중인 환자는 세균성 폐렴의 발생 위험이 증가한다. 인플루엔자 바이러스 표면 단백질은 돌연변이 및 재조합으로부터 야기되는 현저한 항원 변이를 나타낸다. 따라서, 세포융해성 T 림프구는 감염 후에 바이러스의 제거를 위한 숙주의 주요 수단이다. 인플루엔자는 하기 3개의 주요 유형으로 분류된다: A, B, 및 C. 인플루엔자 A는 그것이 인간 및 다수의 다른 동물(예를 들어, 돼지, 말, 새, 및 물개) 둘 모두를 감염시키며 대유행 인플루엔자의 주원인이라는 점에서 독특하다. 세포는 2개의 상이한 인플루엔자 A 변종에 의해 감염될 수 있으며, 복제 중에 2개의 모 바이러스 유형의 세그먼트화된 RNA 유전체가 혼합되어 혼성체 복제물을 생성하여 새로운 유행 변종을 생성한다. 인플루엔자 B는 동물에서 복제하지 않으므로 유전적 변이가 더 적고 인플루엔자 C는 단일 혈청형만을 갖는다.

[1884] 대부분의 종래의 요법은 감염으로부터 야기되는 증상의 일시적 처방인 반면에, 숙주의 면역 반응이 실제로 질병을 제거한다. 그러나, 소정의 변종(예를 들어, 인플루엔자 A)은 더 심각한 질환 및 사망을 야기할 수 있다. 인플루엔자 A는 사이클릭 아민 저해제 아만타딘 및 리만타딘의 투여에 의해 임상적 및 예방적 둘 모두로 치료될 수 있으며, 이는 바이러스 복제를 저해한다. 그러나, 비교적 높은 유해 반응 발생률, 그의 좁은 항-바이러스 스펙트럼(인플루엔자 A 단독), 및 바이러스가 저항성이 되는 성향으로 인해, 이러한 약물의 임상적 유용성은 제한된다. 주요 인플루엔자 표면 단백질인 헤마글루티닌 및 뉴라미니다제에 대한 혈청 IgG 항체의 투여는 폐 감염을 예방할 수 있는 반면에, 상기도 및 기관의 감염을 예방하기 위해서는 점막 IgA가 필요하다. 인플루엔자에 대한 가장 효과적인 현행 치료는 포르말린 또는 β -프로피오락톤으로 불활성화한 바이러스의 투여를 이용한 예방접종이다.

[1885] 일부 실시 형태에서, 감염은 간염 감염, 예를 들어, 간염 B 또는 C 감염이다.

[1886] 간염 B 바이러스(HB-V)는 가장 감염성인 공지된 혈행성 병원체이다. 그것은 급성 및 만성 간염 및 간 암종뿐만 아니라 평생 동안의 만성 감염의 주요 원인이다. 감염 후에, 바이러스가 간세포 내에서 복제하며, 이어서 이는 또한 표면 항원 HBsAg를 발산한다. 혈청 중의 HBsAg의 과도한 수준의 검출은 간염 B 감염을 진단하는 표준 방법으로 사용된다. 급성 감염은 해소될 수 있거나, 그것은 만성 지속적 감염으로 발전할 수 있다. 만성 HBV에 대한 현행 치료는 α -인터페론을 포함하며, 이는 간세포의 표면 상에서 부류 I 인간 백혈구 항원(HLA)의 발현을 증가시킴으로써, 세포독성 T 림프구에 의한 그의 인식을 촉진한다. 추가적으로, 뉴클레오시드 유사체 간시클로비르, 팜시클로비르, 및 라미부딘 또한 임상 시험에서 HBV 감염의 치료에 일부 효능을 나타냈다. HBV에 대한 추가적인 치료는 페길화 α -인터페론, 아텐로비르, 엔테카비르, 및 텔비부딘을 포함한다. 항-HBsAg 혈청 항체의 모 투여를 통해 수동 면역력을 부여할 수 있지만, 불활성화 또는 재조합 HBsAg를 이용한 예방접종 또한 감염에 대한 저항성을 부여한다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 간염 B 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.

[1887] 간염 C 바이러스(HC-V) 감염은 간염의 만성 형태로 이어져 간경화를 유발할 수 있다. 간염 B로부터 야기되는

감염과 증상이 유사하지만, HB-V와는 뚜렷하게 대조적으로, 감염된 숙주는 10 내지 20 년 동안 무증상일 수 있다. 본 발명의 항체는 단독요법으로서, 또는 간염 C 감염에 대한 치료 기준과 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 Sovaldi(소포스부비르) Olysio(시메프레비르) 중 하나 이상, 플러스 리바비린 또는 페길화 인터페론과 함께 투여될 수 있다. Incivek(텔라프레비르) 또는 Victrelis(보세프레비르) 플러스 리바비린 및 페길화 인터페론을 포함하는 치료법 또한 승인되었으나, 그들은 증가된 부작용 및 더 긴 치료 기간과 연계된다.

[1888] HC-V 감염에 대한 종래의 치료는 α -인터페론 및 리바비린의 조합의 투여를 포함한다. HC-V 감염에 대한 유망한 잠재적 요법은 프로테아제 저해제 텔라프레비르(VX-960)이다. 추가적인 치료는 바비투시맵(B2-당단백질 I 의존성 방식으로 음이온성 인지질 포스파티딜세린과 결합하는 항체, Peregrine Pharmaceuticals), 항-HPV 바이러스 외피 단백질 E2 항체(들)(예를 들어, ATL 6865-Ab68+Ab65, XTL Pharmaceuticals), 및 Civacir®(다클론 항-HCV 인간 면역 글로불린)를 포함한다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 간염 C 감염에 대한 이러한 치료 중 하나 이상과 조합할 수 있다. 간염 C 감염을 특이적으로 치료하기 위해 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는 프로테아제, 폴리머라제, 및 NS5A 저해제는 US 2013/0045202호에 기재된 것들을 포함한다.

[1889] 다른 실시 형태에서, 감염은 홍역 바이러스이다. 9 내지 11 일의 인큐베이션 후에, 홍역 바이러스로 감염된 숙주는 발열, 기침, 코감기, 및 결막염이 발생한다. 1 내지 2 일 이내에, 홍반성, 반구진 발진이 발생하며, 이는 전신에 걸쳐 신속하게 확산된다. 감염은 또한 세포 면역력을 억제하므로, 숙주는 중이염, 폐렴, 및 감염후 자가면역성 뇌척수염을 포함하는 세균 중복감염 발생 위험이 더 커진다. 급성 감염은 특히 영양실조의 청소년에서 유의한 질병률 및 사망률과 연계된다.

[1890] 홍역에 대한 치료는 혼주된 인간 IgG의 수동 투여를 포함하며, 이는 노출 후 최대 1 주에 제공된다 해도 비-면역 대상에서 감염을 예방할 수 있다. 그러나, 약독화된 생바이러스를 이용한 사전 면역화가 가장 효과적인 치료이며, 면역화된 사람들의 95% 초과에서 질병을 예방한다. 이 바이러스의 하나의 혈청형이 존재하므로, 단일 면역화 또는 감염이 전형적으로 평생 동안 후속 감염으로부터의 보호를 유발한다.

[1891] 감염된 숙주의 작은 비율에서, 홍역은 SSPE로 발전할 수 있으며, 이는 중추신경계의 지속적 감염으로부터 야기되는 만성 진행성 신경 장애이다. S SPE는 비리온 조립 및 출아를 방해하는 결함을 가진 홍역 바이러스의 클론 변이체에 의해 야기된다. 이러한 환자들의 경우, 바이러스 제거를 촉진하도록 본 발명의 항체를 이용한 T-세포의 재활성화가 바람직할 것이다.

[1892] 다른 실시 형태에서, 감염은 HIV이다. HIV는 T-림프구, 단핵구-대식세포, 여포성 수지상 세포, 및 랑게르한스 세포를 포함하는 CD4⁺ 세포를 공격하며, CD4⁺ 헬퍼/인두서 세포가 고갈된다. 결과로서, 숙주는 세포-매개 면역력의 극심한 결함을 얻는다. HIV에 의한 감염은 50% 이상의 개체에서 AIDS를 유발하며, 성적 접촉, 감염된 혈액 또는 혈액 제제의 투여, 감염된 정액을 이용한 인공 수정, 혈액-함유 바늘 또는 주사기에 대한 노출, 및 분만 중의 감염된 모체로부터 유아로의 전염을 통해 전염된다.

[1893] HIV로 감염된 숙주는 무증상일 수 있거나, 단핵구증과 유사한 급성 질환-발열, 두통, 인후통, 권태, 및 발진이 발생할 수 있다. 증상은 지속적 발열, 야간 발한, 체중 감소, 원인미상의 설사, 습진, 건선, 지루성 피부염, 대상 포진, 구강 칸디다증, 및 구강 모백반증을 포함하는 진행성 면역 작용이상으로 진행할 수 있다. 그의 감염이 AIDS로 발전하는 환자에서 기생충의 숙주에 의한 기회 감염은 통상적이다.

[1894] HIV에 대한 치료는, 단독으로, 또는 디다노신 또는 잘시타빈, 다이데옥시이노신, 다이데옥시시티딘, 라미드부딘, 스타부딘과 병용하는 뉴클레오시드 유사체, 지도부딘(AST); 역전사 저해제, 예컨대 텔라비르딘, 네비라핀, 로비리드, 및 프로테이나제 저해제, 예컨대 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 및 넬피나비르를 포함하는 항바이러스 요법을 포함한다. HIV에 대한 치료는 EDURANT®(릴피비린)이다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 HIV 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.

[1895] 다른 실시 형태에서, 감염은 사이토메갈로바이러스(CMV) 감염이다. CMV 감염은 흔히 지속적이고, 잠복성이며, 재발성인 감염과 연계된다. CMV는 단핵구 및 과립구-단핵구 전구 세포에 감염되고 잠복성으로 남는다. CMV의 임상 증상은 단핵구증-유사 증상(즉, 발열, 팽윤된 샘(swollen gland), 권태), 및 항생제에 대한 알레르기 피부 발진이 발생하는 경향을 포함한다. 바이러스는 직접 접촉에 의해 확산된다. 바이러스는 소변, 타액, 정액, 및 더 적게는 다른 체액 내에 발산된다. 전염은 또한 감염된 모체로부터 그의 태아 또는 신생아에게, 그리고 수혈 및 장기 이식에 의해 일어날 수 있다. CMV 감염은 비특이적 미토겐 및 특이적 CMV 항원에 대한 손상된 아세포

화 반응 및 감소된 세포독성 능력을 특징으로 하는 세포 면역력의 일반적 손상을 유발한다.

- [1896] CMV 감염의 치료는 항-바이러스 간시클로비르, 포사카르넛, 및 시도비르를 포함하지만, 이러한 약물은 전형적으로 면역손상된 환자에게만 처방된다. 치료적 이점을 위해 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체를 사이토메갈로 바이러스 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.
- [1897] 다른 실시 형태에서, 감염은 엡스타인-바 바이러스(EBV) 감염이다. EBV는 지속적이고 잠복성인 감염을 확립할 수 있으며, 주로 B 세포를 공격한다. EBV에 의한 감염은 감염성 단핵구증의 임상 병태를 유발하며, 이는 발열, 인후통, 흔히 삼출물과 함께, 전신성 림프절병증, 및 비장비대를 포함한다. 감염 또한 존재하며, 이는 황달로 발전할 수 있다.
- [1898] EBV 감염에 대한 전형적인 치료는 증상의 일시적 처방인 반면에, EBV는 버킷 림프종 및 비인두암과 같은 소정의 암의 발생과 연계된다. 따라서, 합병증이 발생하기 전의 바이러스 감염의 제거는 크게 유익할 것이다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 엡스타인-바 바이러스 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.
- [1899] 다른 실시 형태에서, 감염은 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV) 감염이다. HSV는 감염된 숙주와의 직접 접촉에 의해 전염된다. 직접 감염은 무증상일 수 있지만, 전형적으로 감염성 입자를 함유하는 수포를 유발한다. 질병은 질병 활동기의 주기로서 증상발현되며, 여기에서 바이러스가 후속 발병(outbreak)을 위해 신경절을 잠복성으로 감염시킴에 따라 병변이 나타나고 사라진다. 병변은 안면, 생식기, 눈, 및/또는 손에 있을 수 있다. 일부 경우에, 감염은 또한 뇌염을 야기할 수 있다.
- [1900] 헤르페스 감염에 대한 치료는 증상이 있는 발병의 해소를 주로 지향하며, 전신 항바이러스 약, 예컨대 아시클로비르(예를 들어, Zovirax®), 발라시클로비르, 팜시클로비르, 펜시클로비르, 및 국부성 의약품, 예컨대 도코사놀(Abreva®), 트로만타딘, 및 질락틴을 포함한다. 헤르페스의 잠복성 감염의 제거는 임상적으로 크게 유익할 것이다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 헤르페스 바이러스 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.
- [1901] 다른 실시 형태에서, 감염은 인간 T-림프영양성 바이러스(HTLV-1, HTLV-2)이다. HTLV는 성적 접촉, 모유 수유, 또는 오염된 혈액에 대한 노출을 통해 전염된다. 바이러스는 Th1 세포를 활성화시켜, 그의 과다증식 및 Th1 관련 사이토카인(예를 들어, IFN- γ 및 TNF- α)의 과다생성을 유발한다. 이는 다시 Th2 림프구의 억제 및 Th2 사이토카인 생성(예를 들어, IL-4, IL-5, IL-10, 및 IL-13)의 감소를 유발하여, 감염된 숙주가 제거를 위해 Th2-의존성 반응을 필요로 하는 침입 유기체에 대한 적당한 면역 반응(예를 들어, 기생충 감염, 점막 및 체액 항체의 생성)을 시작하는 능력의 감소를 야기한다.
- [1902] HTLV 감염은 기관지확장증, 피부염을 유발하는 기회 감염 및 다균성 패혈증으로 인한 사망을 유발하는 스타필로코커스 종 및 스트롱길로이데스 종(*Strongyloides* spp.)에 의한 중복감염으로 이어진다. HTLV 감염은 또한 HAM/TSP로 공지된 진행성 탈수초 상위 운동 신경세포 질병(progressive demyelinating upper motor neuron disease) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종을 직접 유발할 수 있다. HTLV 잠복성 감염의 제거는 임상적으로 크게 유익할 것이다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 HTLV 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.
- [1903] 다른 실시 형태에서, 감염은 인간 파필로마 바이러스(HPV)이다. HPV는 주로 각질형성세포에 영향을 주며, 하기 2개의 형태로 발생한다: 피부 및 생식기. 전염은 직접 접촉 및/또는 성적 활동을 통해 일어나는 것으로 믿어진다. 피부 및 생식기 HPV 감염 둘 모두는 사마귀 및 잠복성 감염 및 때때로 재발성 감염을 유발할 수 있으며, 이는 증상을 제어하고 사마귀의 출현을 차단하는 숙주 면역력에 의해 제어되지만, 숙주는 여전히 다른 숙주에게 감염을 전염시킬 수 있다.
- [1904] HPV에 의한 감염은 또한 소정의 암, 예컨대 자궁경부암, 항문암, 음문암, 음경암, 및 구인두암을 유발할 수 있다. HPV 감염에 대한 공지된 치유법은 없으나, 현행 치료는 이미퀴모드의 국부 적용이며, 이는 영향을 받은 영역을 공격하도록 면역 시스템을 자극한다. HPV 잠복성 감염의 제거는 임상적으로 크게 유익할 것이다. 치료적 이점을 위해 본 발명의 항체를 HPV 감염에 대한 종래의 치료와 조합할 수 있다.
- [1905] **세균 감염**
- [1906] 본 발명의 항체로 치료될 수 있는 감염을 야기하는 병원성 세균의 일부 예는 매독, 클라미디아, 리케차 세균, 향산균, 포도상구균, 연쇄상구균, 폐렴구균, 수막구균 및 코노코키(*conococci*), 클렙시엘라(*klebsiella*), 프로테우스(*proteus*), 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라(*legionella*), 디프테리아(*diphtheria*), 살모넬라, 간균강, 콜레라(*cholera*), 파상풍, 보툴리즘(*botulism*), 탄저병, 페스트(*plague*), 렙토스피라증(*leptospirosis*), 및 라임병 세균을 포함한다. 본 발명의 항체는 전술한 감염에 대한 기존의 치료 방법과 병용

하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 매독에 대한 치료는 페니실린(예를 들어, 페니실린 G.), 테트라사이클린, 독시사이클린, 세프트리악손, 및 아지트로마이신을 포함한다.

[1907] 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*)에 의해 야기되는 라임병은 진드기 교상을 통해 인간에게 전염된다. 질병은 초기에 국소화된 발진으로서 증상발현되고, 권태, 발열, 두통, 경부 경직, 및 관절통을 포함하는 감기-유사 증상이 이어진다. 후기 증상발현은 이동성 및 다관절성 관절염, 뇌신경 마비 및 신경근증과의 신경학적 관여 및 심장 관여, 심근염, 및 부정맥을 포함할 수 있다. 라임병의 일부 경우는 지속적이 되어 3기 매독과 유사한 비가역적 손상을 유발한다. 라임병에 대한 현행 요법은 주로 항생제의 투여를 포함한다. 항생제-저항성 변종은 하이드록시클로로퀸 또는 메토타렉세이트로 치료될 수 있다. 신경병성 통증을 가진 항생제 불응성 환자는 가바펜틴으로 치료될 수 있다. 미노사이클린은 신경학적 증상발현 또는 다른 염증성 증상발현을 가진 후기/만성 라임병에 도움이 될 수 있다.

[1908] 다른 형태의 보렐리아증, 예컨대 B. 레쿠렌티스(*B. recurrentis*), B. 헤르시(*B. hermsii*), B. 투리카타이(*B. turicatae*), B. 파리카케리(*B. parikeri*), B. 히스파니카(*B. hispanica*), B. 두토니(*B. duttonii*), 및 B. 페르시카(*B. persica*)로부터 야기되는 것들뿐만 아니라 렙토스피라증(예를 들어, L. 인테로간스(*L. interrogans*))은 전형적으로, 혈액 타이터(blood titer)가 간내성 폐쇄를 야기하는 농도에 도달하지 않는 한, 자발적으로 해소된다.

[1909] 진균 및 기생충

[1910] 본 발명의 항체로 치료될 수 있는 감염을 야기하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다(*Candida*)(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*), 등), 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스(*Aspergillus*)(푸미가투스(*fumigatus*), 니게르(*niger*) 등), 무코랄레스(*Mucorales*) 속(무코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizopus*)), 스포로트릭스 쉐키(*Sporothrix schenckii*), 블라스토마이세스 데르마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라코시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 코시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 및 히스토플라스마 카프슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)을 포함한다.

[1911] 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체로 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 발란티디움 콜라이(*Balantidium coli*), 네글레리아파울러리(*Naegleria fowleri*), 아칸트아메바 종(*Acanthamoeba* sp.), 지아르디아 람비아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리디움 종(*Cryptosporidium* sp.), 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 및 니포스트롱길루스 브라실리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)를 포함한다.

[1912] 진단 용도 및 키트

[1913] 키트

[1914] 본 발명은 또한 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함하는 키트를 제공한다.

[1915] 본 발명은 또한 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함하는 키트를 제공한다.

[1916] 본 발명은 또한 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 포함하는 키트를 제공한다.

[1917] 키트는 치료적 용도에 그리고 진단 키트로서 사용될 수 있다.

[1918] 키트는 생물학적 샘플 내의 PD-1, TIM-3, 또는 PD-1 및 TIM-3의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[1919] 일부 실시 형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 본 발명의 항체 및 항체를 검출하기 위한 시약을 포함한다. 키트는 하기의 것들을 포함하는 하나 이상의 다른 요소들을 포함할 수 있다: 사용 설명서; 다른 시약, 예를 들어, 표지, 치료제, 또는 길레이트화 또는 다른 커플링에 유용한 약제, 표지 또는 치료제에 대한 항체, 또는 방사선보호 조성물; 투여용 항체를 제조하기 위한 장치 또는 다른 재료; 약제학적으로 허용가능한 담체; 대상에게 투여하기 위한 장치 또는 다른 재료.

[1920] 일부 실시 형태에서, 키트는 용기 내의 본 발명의 항체 및 키트의 사용 설명서를 포함한다.

- [1921] 일부 실시 형태에서, 키트 내의 항체는 표지되어 있다.
- [1922] 일부 실시 형태에서, 키트는
- [1923] 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [1924] 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 50의 VL;
- [1925] 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 51의 VL;
- [1926] 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 52의 VL;
- [1927] 서열 번호 42의 VH 및 서열 번호 53의 VL;
- [1928] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [1929] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 54의 VL;
- [1930] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 50의 VL;
- [1931] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 55의 VL;
- [1932] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 56의 VL;
- [1933] 서열 번호 43의 VH 및 서열 번호 57의 VL;
- [1934] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [1935] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [1936] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [1937] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL;
- [1938] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL;
- [1939] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL;
- [1940] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL;
- [1941] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL;
- [1942] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL;
- [1943] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL;
- [1944] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;
- [1945] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL;
- [1946] 서열 번호 63의 VH 및 서열 번호 65의 VL; 또는
- [1947] 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1948] 일부 실시 형태에서, 키트는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1949] 일부 실시 형태에서, 키트는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1950] 일부 실시 형태에서, 키트는
- [1951] 서열 번호 145의 VH 및 서열 번호 155의 VL;
- [1952] 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL;
- [1953] 서열 번호 148의 VH 및 서열 번호 157의 VL;
- [1954] 서열 번호 147의 VH 및 서열 번호 155의 VL;

- [1955] 서열 번호 149의 VH 및 서열 번호 158의 VL;
- [1956] 서열 번호 150의 VH 및 서열 번호 159의 VL;
- [1957] 서열 번호 151의 VH 및 서열 번호 160의 VL;
- [1958] 서열 번호 152의 VH 및 서열 번호 161의 VL;
- [1959] 서열 번호 153의 VH 및 서열 번호 162의 VL;
- [1960] 서열 번호 154의 VH 및 서열 번호 163의 VL; 또는
- [1961] 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1962] 일부 실시 형태에서, 키트는 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1963] 일부 실시 형태에서, 키트는 서열 번호 172의 VH 및 서열 번호 173의 VL을 포함하는, TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체를 포함한다.
- [1964] 일부 실시 형태에서, 키트는
- [1965] 각각 서열 번호 186, 188, 190, 및 193;
- [1966] 각각 서열 번호 186, 188, 191, 및 194;
- [1967] 각각 서열 번호 187, 189, 190, 및 193;
- [1968] 각각 서열 번호 187, 189, 191, 194;
- [1969] 각각 서열 번호 186, 188, 192, 및 195;
- [1970] 각각 서열 번호 186, 188, 248, 및 194;
- [1971] 각각 서열 번호 241, 188, 244, 195;
- [1972] 각각 서열 번호 241, 188, 245, 194;
- [1973] 각각 서열 번호 242, 189, 246, 194;
- [1974] 각각 서열 번호 243, 188, 246, 194; 또는
- [1975] 각각 서열 번호 243, 188, 247, 195의 HC1, LC1, HC2, 및 LC2를 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체를 포함한다.
- [1976] **PD-1, TIM-3, 또는 PD-1 및 TIM-3을 검출하는 방법**
- [1977] 본 발명은 또한, 샘플을 얻는 단계, 샘플을 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 접촉시키는 단계, 및 샘플 내의 PD-1에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 샘플 내의 PD-1을 검출하는 방법을 제공한다.
- [1978] 본 발명은 또한, 샘플을 얻는 단계, 샘플을 본 발명의 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체와 접촉시키는 단계, 및 샘플 내의 TIM-3에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 샘플 내의 TIM-3을 검출하는 방법을 제공한다.
- [1979] 본 발명은 또한, 샘플을 얻는 단계, 샘플을 본 발명의 PD-1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 TIM-3과 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 PD-1/TIM-3 길항 항체와 접촉시키는 단계, 및 샘플 내의 PD-1 및 TIM-3에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 샘플 내의 PD-1 및 TIM-3을 검출하는 방법을 제공한다.
- [1980] 일부 실시 형태에서, 샘플은 소변, 혈액, 혈청, 혈장, 타액, 복수, 순환 세포, 순환 종양 세포, 조직과 회합되지 않은 세포(즉, 유리 세포), 조직(예를 들어, 외과적으로 절제된 종양 조직, 생검 - 미세 바늘 흡인물을 포함함), 조직 프레파라트 등으로부터 유래될 수 있다.
- [1981] PD-1, TIM-3, 또는 PD-1 및 TIM-3에 결합된 본 발명의 항체는 공지된 방법을 사용하여 검출될 수 있다. 예시적인 방법은 형광 또는 화학발광 표지, 또는 방사성 표지를 사용한 항체의 직접 표지화, 또는 용이하게 검출가능

한 모이어티, 예컨대 비오틴, 효소 또는 에피토프 태그의 본 발명의 항체에 대한 부착을 포함한다. 예시적인 표지 및 모이어티는 루테튬, ^{111}In -DOTA, ^{111}In -다이에틸렌트라이아민펜타아세트산(DTPA), 고추냉이 퍼옥사이드, 알칼리성 포스파타제 및 베타-갈락토시다제, 폴리-히스티딘(HIS 태그), 아크리딘 염료, 시아닌 염료, 플로오론 염료, 옥사진 염료, 페난트리딘 염료, 로다민 염료 및 Alexafluor® 염료이다.

[1982] 본 발명의 항체는 샘플 내의 PD-1, TIM-3, 또는 PD-1 및 TIM-3을 검출하기 위한 다양한 검정에 사용될 수 있다. 예시적인 검정은 웨스턴 블롯(Western blot) 분석, 방사면역검정, 표면 플라즈몬 공명, 면역침전, 평형 투석, 면역확산, 전기화학발광(ECL) 면역검정, 면역조직화학, 형광-활성화 세포 분류(FACS), 또는 ELISA 검정이다.

[1983] **본 발명의 추가의 실시 형태: PD-1과 특이적으로 결합하는 항체**

[1984] 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 있는 본 개시내용에 따른 본 발명의 특징의 추가 실시 형태들이 하기에 나열되어 있다. 본 명세서에 개시된 본 발명과 관련된 것으로서 기재된 상기에 나열된 본 발명의 실시 형태들로부터의 특징은 또한 이들 추가의 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나와 관련된다.

[1985] 1) 각각 서열 번호 82, 83, 및 84, 또는 각각 서열 번호 82, 83, 및 85의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1), 2(HCDR2), 및 3(HCDR3) 아미노산 서열을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.

[1986] 2) 실시 형태 1에 있어서, 각각 서열 번호 86, 87, 및 88의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1(LCDR1), 2(LCDR2), 및 3(LCDR3) 아미노산 서열을 포함하는 항체.

[1987] 3) 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 하기 특성 중 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개를 갖는 항체:

[1988] a) 항원 특이적 CD4^+ 또는 CD8^+ T 세포의 활성화를 용량 의존적 방식으로 향상시키며, 여기서 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하여 측정됨;

[1989] b) 약 100 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[1990] c) 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[1991] d) 약 100 nM 미만의 K_D 로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨; 또는

[1992] e) 약 1 nM 미만의 K_D 로 사이노몰거스 PD-1과 결합하며,

[1993] 여기서 K_D 는 +25°C에서 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 측정됨.

[1994] 4) 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 또는 48의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 내에 함유된 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하며, 여기서 HCDR은 초티아, 카바트, 또는 IMGT에 의해 정의되는 항체.

[1995] 5) 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(VL) 내에 함유된 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하며, 여기서 LCDR은 초티아, 카바트, 또는 IMGT에 의해 정의되는 항체.

[1996] 6) 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

[1997] a) 서열 번호 10, 11, 또는 12의 HCDR1;

[1998] b) 서열 번호 13, 14, 또는 15의 HCDR2; 및

[1999] c) 서열 번호 16, 17, 18, 또는 19의 HCDR3을 포함하는 항체.

[2000] 7) 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

[2001] a) 서열 번호 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25의 LCDR1;

[2002] b) 서열 번호 26, 27, 28, 29, 또는 30의 LCDR2; 및

- [2003] c) 서열 번호 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40의 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2004] 8) 실시 형태 1 내지 실시 형태 7 중 어느 한 실시 형태에 있어서, VH1-69(서열 번호 170)로부터 유래된 중쇄 프레임워크 및 IGKV3-11(서열 번호 171)로부터 유래된 경쇄 프레임워크를 포함하는 항체.
- [2005] 9) 실시 형태 1 내지 실시 형태 8 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [2006] a) 각각 서열 번호 10, 13, 및 16;
- [2007] b) 각각 서열 번호 10, 14, 및 16;
- [2008] c) 각각 서열 번호 10, 13, 및 17;
- [2009] d) 각각 서열 번호 10, 13, 및 18;
- [2010] e) 각각 서열 번호 11, 15, 및 18;
- [2011] f) 각각 서열 번호 10, 13, 및 19;
- [2012] g) 각각 서열 번호 12, 13, 및 19;
- [2013] h) 각각 서열 번호 10, 13, 및 16; 또는
- [2014] i) 각각 서열 번호 10, 14, 및 17의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 항체.
- [2015] 10) 실시 형태 1 내지 실시 형태 9 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [2016] a) 각각 서열 번호 20, 26, 및 31;
- [2017] b) 각각 서열 번호 21, 26, 및 32;
- [2018] c) 각각 서열 번호 22, 27, 및 33;
- [2019] d) 각각 서열 번호 22, 26, 및 34;
- [2020] e) 각각 서열 번호 23, 28, 및 35;
- [2021] f) 각각 서열 번호 20, 26, 및 36;
- [2022] g) 각각 서열 번호 21, 27, 및 37;
- [2023] h) 각각 서열 번호 23, 26, 및 32;
- [2024] i) 각각 서열 번호 22, 26, 및 32;
- [2025] j) 각각 서열 번호 24, 26, 및 38;
- [2026] k) 각각 서열 번호 20, 29, 및 39;
- [2027] l) 각각 서열 번호 20, 30, 및 32;
- [2028] m) 각각 서열 번호 25, 26, 및 40;
- [2029] n) 각각 서열 번호 24, 26, 및 32; 또는
- [2030] o) 각각 서열 번호 69, 70, 및 71의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2031] 11) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 16, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2032] 12) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 16, 21, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2033] 13) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 27, 및 33의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2034] 14) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 14, 16, 22, 26, 및 34의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.

- [2035] 15) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 14, 16, 23, 28, 및 35의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2036] 16) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2037] 17) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 17, 20, 26, 및 36의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2038] 18) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2039] 19) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 17, 21, 27, 및 37의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2040] 20) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2041] 21) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 17, 22, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2042] 22) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 18, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2043] 23) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2044] 24) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 13, 19, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2045] 25) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 26, 및 31의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2046] 26) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 28, 및 35의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2047] 27) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 14, 17, 22, 26, 및 34의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2048] 28) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2049] 29) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 12, 13, 19, 24, 26, 및 38의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2050] 30) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 12, 13, 19, 20, 29, 및 39의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2051] 31) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 11, 15, 18, 20, 30, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2052] 32) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 11, 15, 18, 25, 26, 및 40의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2053] 33) 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각 서열 번호 11, 15, 18, 24, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체.
- [2054] 34) 실시 형태 1 내지 실시 형태 33 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 또는 48의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며, VH는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 항체.
- [2055] 35) 실시 형태 1 내지 실시 형태 34 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 49, 50, 51, 52, 53, 54,

55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, VL은 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 항체.

- [illegible]

- [2070] 50) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2071] 51) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 53의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2072] 52) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 52의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2073] 53) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2074] 54) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 58의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2075] 55) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 59의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2076] 56) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 60의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2077] 57) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2078] 58) 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL을 포함하며, 여기서 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두는 임의로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 항체.
- [2079] 59) 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2080] 60) 실시 형태 59에 있어서, 서열 번호 63의 VH 및 서열 번호 65의 VL 또는 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는 항체.
- [2081] 61) 실시 형태 1 내지 실시 형태 60 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 인간 항체 또는 인간화 항체인 항체.
- [2082] 62) 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 한 실시 형태에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 동종형의 것인 항체.
- [2083] 63) 실시 형태 1 내지 실시 형태 62 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 Fc 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 포함하는 항체.
- [2084] 64) 실시 형태 1 내지 실시 형태 63 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환이 항체의 반감기의 증가를 유발하는 항체.
- [2085] 65) 실시 형태 1 내지 실시 형태 64 중 어느 한 실시 형태에 있어서, M252Y, S254T, 및 T256E 치환을 포함하며, 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따르는 항체.
- [2086] 66) 실시 형태 1 내지 실시 형태 65 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환이 활성화 Fc γ 수용체(Fc γ R)에 대한 항체의 감소된 결합을 유발하는 항체.
- [2087] 67) 실시 형태 1 내지 실시 형태 66 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 활성화 Fc γ R이 Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc

γ RIIa, 또는 $\text{Fc } \gamma$ RIIb인 항체.

- [2088] 68) 실시 형태 1 내지 실시 형태 67 중 어느 한 실시 형태에 있어서,
- [2089] a) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, 및 P331S 치환;
- [2090] b) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환;
- [2091] c) F234A, L235A, G237A, P238S, 및 Q268A 치환;
- [2092] d) L234A, L235A, 또는 L234A 및 L235A 치환;
- [2093] e) F234A, L235A, 또는 F234A 및 L235A 치환; 또는
- [2094] f) V234A 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따르는 항체.
- [2095] 69) 실시 형태 1 내지 실시 형태 68 중 어느 한 실시 형태에 있어서, S228P 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따르는 항체.
- [2096] 70) 실시 형태 1 내지 실시 형태 69 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 이중특이성인 항체.
- [2097] 71) 실시 형태 70에 있어서, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, CEACAM-1, CEACAM-5, OX-40, GITR, CD27, VISTA, 또는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체.
- [2098] 72) 치료제 또는 조영제에 연결된 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 포함하는 면역접합체.
- [2099] 73) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 따른 항체 또는 실시 형태 72에 따른 면역접합체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.
- [2100] 74) 실시 형태 34에 따른 항체 VH, 실시 형태 35에 따른 항체 VL, 또는 실시 형태 34 또는 실시 형태 35에 따른 항체 VH 및 항체 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2101] 75) 실시 형태 60에 따른 항체 VH, 항체 VL, 또는 항체 VH 및 항체 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2102] 76) 실시 형태 74 또는 실시 형태 75에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.
- [2103] 77) 실시 형태 76에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2104] 78) 항체가 발현되는 조건에서 실시 형태 77에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 숙주 세포에 의해 생성된 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 따른 항체를 생성하는 방법.
- [2105] 79) 암의 치료에 사용하기 위한, 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 따른 항체, 실시 형태 72에 따른 면역접합체, 또는 실시 형태 73에 따른 약제학적 조성물.
- [2106] 80) 실시 형태 79에 따라 사용하기 위한, 암이 고형 종양 또는 혈액성 악성종양인 항체, 면역접합체, 또는 약제학적 조성물.
- [2107] 81) 실시 형태 80에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 흑색종, 폐암, 편평상피 비-소세포 폐암(NSCLC), 비-편평상피 NSCLC, 결장직장암, 전립선암, 거세-저항성 전립선암, 위암, 난소암, 위장암, 간암, 췌장암, 갑상선암, 두경부의 편평상피세포 암종, 식도 또는 위장관의 암종, 유방암, 나팔관암, 뇌암, 요도암, 비뇨생식기암, 자궁내막증, 자궁경부암, 또는 암의 전이 병변인 항체, 면역접합체, 또는 약제학적 조성물.
- [2108] 82) 실시 형태 80에 따라 사용하기 위한, 혈액성 악성종양이 림프종, 골수종, 또는 백혈병인 항체, 면역접합체, 또는 약제학적 조성물.
- [2109] 83) 대상에서 면역 반응을 향상시키기 위해 사용하기 위한, 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 따른 항체, 실시 형태 72에 따른 면역접합체, 또는 실시 형태 73에 따른 약제학적 조성물.
- [2110] 84) 실시 형태 83에 따라 사용하기 위한, 대상이 암 또는 바이러스 감염을 갖는 항체, 면역접합체, 또는 약제학적 조성물.
- [2111] 85) 실시 형태 70 내지 실시 형태 84 중 어느 한 실시 형태에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 따른 항체, 실시 형태 72에 따른 면역접합체, 또는 실

시 형태 73에 따른 약제학적 조성물.

- [2112] 86) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 제2 치료제가 고형 종양 또는 혈액성 악성종양의 치료를 위한 치료 기준 약물인, 실시 형태 85에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2113] 87) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 제2 치료제가 T 세포 활성화 분자의 작용제인, 실시 형태 85 또는 실시 형태 86에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2114] 88) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, T 세포 활성화 분자가 CD86, CD80, CD28, ICOS, ICOS 리간드, TMIGD2, CD40, TL1A, GITR 리간드, 4-1BB 리간드, OX40 리간드, CD70, CD40L, TNFRSF25, LIGHT, GITR, OX-40, CD27, CD137, NKG2D, CD48, CD226, 또는 MICA인, 실시 형태 85 내지 실시 형태 87 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2115] 89) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 작용제가 T 세포 활성화 분자와 특이적으로 결합하는 항체인, 실시 형태 85 내지 실시 형태 88 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2116] 90) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 제2 치료제가 T 세포 저해 분자의 저해제인, 실시 형태 85 또는 실시 형태 86에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2117] 91) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, T 세포 저해 분자가 PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGF β , IL-10, Siglec 패밀리, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA, 또는 CD244인, 실시 형태 85, 실시 형태 86, 또는 실시 형태 90 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2118] 92) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 저해제 또는 T 세포 저해 분자가 T 세포 저해 분자와 특이적으로 결합하는 항체인, 실시 형태 85, 실시 형태 86, 실시 형태 90, 또는 실시 형태 91 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2119] 93) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체가 TIM-3과 특이적으로 결합하고 갈락틴-9에 대한 TIM-3의 결합을 차단하는, 실시 형태 85, 실시 형태 86, 또는 실시 형태 90 내지 실시 형태 92 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2120] 94) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, T 세포 저해 분자와 특이적으로 결합하는 항체가
- [2121] a) 각각 서열 번호 145 및 155;
- [2122] b) 각각 서열 번호 146 및 156;
- [2123] c) 각각 서열 번호 148 및 157;
- [2124] d) 각각 서열 번호 147 및 155;
- [2125] e) 각각 서열 번호 149 및 158;
- [2126] f) 각각 서열 번호 150 및 159;
- [2127] g) 각각 서열 번호 151 및 160;
- [2128] h) 각각 서열 번호 152 및 161;
- [2129] i) 각각 서열 번호 153 및 162; 또는
- [2130] j) 각각 서열 번호 154 및 163의 VH 및 VL을 포함하는, 실시 형태 85, 실시 형태 86, 또는 실시 형태 90 내지 실시 형태 93 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2131] 95) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR: fibroblast growth factor receptor) 저해제인, 실시 형태 85에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2132] 96) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 제2 치료제가 백신인, 실시 형태 85에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2133] 97) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 백신이 종양 세포 상에서 발현되는 폴리펩티드 또는 그의 단편, 또는 폴리펩티드 또는 그의 단편을 인코딩하는 DNA 또는 RNA인, 실시 형태 85 또는

실시 형태 96에 따라 사용하기 위한 항체.

- [2134] 98) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 중앙 세포가 흑색종, 폐암, 편평상피 비-소세포 폐암(NSCLC), 비-편평상피 NSCLC, 결장직장암, 전립선암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위장암, 간암, 췌장암, 갑상선암, 두경부의 편평상피세포 암종, 식도 또는 위장관의 암종, 또는 유방암 세포인, 실시 형태 85, 실시 형태 96, 또는 실시 형태 97 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2135] 99) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 폴리펩티드가 PSMA, 메소텔린, EGFR, 또는 EGFRvIII인, 실시 형태 85 또는 실시 형태 96 내지 실시 형태 98 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2136] 100) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 제2 치료제가 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여되는, 실시 형태 85 내지 실시 형태 99 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2137] 101) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 대상이 방사선 요법으로 치료되거나 치료 중인, 실시 형태 79 내지 실시 형태 100 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2138] 102) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 환자가 수술을 받았거나 받을 예정인, 실시 형태 79 내지 실시 형태 101 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2139] 103) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 단리된 항체가 서열 번호 41의 VH 및 서열 번호 49의 VL을 포함하는, 실시 형태 79 내지 실시 형태 102 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2140] 104) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 단리된 항체가 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 실시 형태 79 내지 실시 형태 102 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2141] 105) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 단리된 항체가 각각 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 및 71의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 실시 형태 79 내지 실시 형태 102 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2142] 106) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 단리된 항체가 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는, 실시 형태 79 내지 실시 형태 102 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2143] 107) 실시 형태 1 내지 실시 형태 71 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 단리된 항체가 서열 번호 64의 VH 및 서열 번호 65의 VL을 포함하는, 실시 형태 79 내지 실시 형태 102 중 어느 한 실시 형태에 따라 사용하기 위한 항체.
- [2144] 108) 각각 서열 번호 10, 14, 및 17의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 VH를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2145] 109) 각각 서열 번호 23, 26, 및 32의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2146] 110) 각각 서열 번호 10, 14, 및 17의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 VH 및 각각 서열 번호 23, 26, 및 32의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2147] 111) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2148] 112) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2149] 113) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [2150] 114) 실시 형태 108에 따른 폴리뉴클레오티드 벡터를 포함하는 벡터.
- [2151] 115) 실시 형태 109에 따른 폴리뉴클레오티드 벡터를 포함하는 벡터.
- [2152] 116) 실시 형태 110에 따른 폴리뉴클레오티드 벡터를 포함하는 벡터.

- [2153] 117) 실시 형태 111에 따른 폴리뉴클레오티드 벡터를 포함하는 벡터.
- [2154] 118) 실시 형태 112에 따른 폴리뉴클레오티드 벡터를 포함하는 벡터.
- [2155] 119) 실시 형태 113에 따른 폴리뉴클레오티드 벡터를 포함하는 벡터.
- [2156] 120) 실시 형태 114에 따른 벡터에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2157] 121) 실시 형태 115에 따른 벡터에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2158] 122) 실시 형태 116에 따른 벡터에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2159] 123) 실시 형태 117에 따른 벡터에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2160] 124) 실시 형태 118에 따른 벡터에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2161] 125) 실시 형태 119에 따른 벡터에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [2162] 126) 항체가 발현되는 조건에서 실시 형태 125에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 숙주 세포에 의해 생성된 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는 항체를 생성하는 방법.
- [2163] 127) 치료제 또는 조영제에 연결된, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는 항체 또는 항체의 항원-결합 부분을 포함하는 면역접합체.
- [2164] 128) 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.
- [2165] 129) 암의 치료에 사용하기 위한, 각각 서열 번호 10, 14, 17, 23, 26, 및 32의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2166] 130) 실시 형태 129에 따라 사용하기 위한, 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 56의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2167] 131) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 암이 고형 종양인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2168] 132) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 흑색종인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2169] 133) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 폐암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2170] 134) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 편평상피 비-소세포 폐암(NSCLC)인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2171] 135) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 비-편평상피 NSCLC인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2172] 136) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 결장직장암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2173] 137) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 전립선암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2174] 138) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 거세-저항성 전립선암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2175] 139) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 위암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2176] 140) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 난소암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2177] 141) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고형 종양이 위장암인, PD-1과 특이적으로

결합하는 단리된 길항 항체.

- [2178] 142) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 간암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2179] 143) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 췌장암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2180] 144) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 갑상선암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2181] 145) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 두경부의 편평상피세포 암종인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2182] 146) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 식도 또는 위장관의 암종인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2183] 147) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 유방암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2184] 148) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 나팔관암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2185] 149) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 뇌암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2186] 150) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 요도암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2187] 151) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 비뇨생식기암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2188] 152) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 자궁내막증인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2189] 153) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 자궁경부암인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2190] 154) 실시 형태 129 또는 실시 형태 130에 따라 사용하기 위한, 고품 종양이 암의 전이 병변인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2191] 155) 실시 형태 131에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2192] 156) 실시 형태 132에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2193] 157) 실시 형태 133에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2194] 158) 실시 형태 134에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2195] 159) 실시 형태 135에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2196] 160) 실시 형태 135에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2197] 161) 실시 형태 137에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2198] 162) 실시 형태 138에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항

항체.

- [2199] 163) 실시 형태 139에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2200] 164) 실시 형태 140에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2201] 165) 실시 형태 141에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2202] 166) 실시 형태 142에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2203] 167) 실시 형태 143에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2204] 168) 실시 형태 144에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2205] 169) 실시 형태 145에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2206] 170) 실시 형태 146에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2207] 171) 실시 형태 147에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2208] 172) 실시 형태 148에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2209] 173) 실시 형태 149에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2210] 174) 실시 형태 150에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2211] 175) 실시 형태 151에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2212] 176) 실시 형태 152에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2213] 177) 실시 형태 153에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2214] 178) 실시 형태 154에 따라 제2 치료제와 병용하여 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2215] 179) 실시 형태 155에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2216] 180) 실시 형태 156에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2217] 181) 실시 형태 157에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2218] 182) 실시 형태 158에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2219] 183) 실시 형태 159에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 서열 번호 146의 VH 및 서열 번호 156의 VL을 포함

하는 TIM-3과 특이적으로 결합하는 길항 항체인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.

- [illegible]

항체.

- [2241] 205) 실시 형태 157에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2242] 206) 실시 형태 158에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2243] 207) 실시 형태 159에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2244] 208) 실시 형태 160에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2245] 209) 실시 형태 161에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2246] 210) 실시 형태 162에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2247] 211) 실시 형태 163에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2248] 212) 실시 형태 164에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2249] 213) 실시 형태 165에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2250] 214) 실시 형태 166에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2251] 215) 실시 형태 167에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2252] 216) 실시 형태 168에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2253] 217) 실시 형태 169에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2254] 218) 실시 형태 170에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2255] 219) 실시 형태 171에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2256] 220) 실시 형태 172에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2257] 221) 실시 형태 173에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2258] 222) 실시 형태 174에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2259] 223) 실시 형태 175에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2260] 224) 실시 형태 176에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2261] 225) 실시 형태 177에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항

항체.

- [2262] 226) 실시 형태 178에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 백신인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2263] 227) 실시 형태 155에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2264] 228) 실시 형태 156에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2265] 229) 실시 형태 157에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2266] 230) 실시 형태 158에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2267] 231) 실시 형태 159에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2268] 232) 실시 형태 160에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2269] 233) 실시 형태 161에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2270] 234) 실시 형태 162에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2271] 235) 실시 형태 163에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2272] 236) 실시 형태 164에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2273] 237) 실시 형태 165에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2274] 238) 실시 형태 166에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2275] 239) 실시 형태 167에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2276] 240) 실시 형태 168에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2277] 241) 실시 형태 169에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2278] 242) 실시 형태 170에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2279] 243) 실시 형태 171에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2280] 244) 실시 형태 172에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2281] 245) 실시 형태 173에 따라 사용하기 위한, 제2 치료제가 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제인, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 길항 항체.
- [2282] 이제 본 발명을 하기의 구체적인 비제한적 실시예를 참조하여 설명할 것이다.

- [2283] 실시예 1. 일반적인 방법
- [2284] 정제된 인간 혼합 림프구 반응(MLR)
- [2285] $CD4^{+}$ T 세포 및 수지상 세포의 공동-배양물에 시험 항체를 첨가함으로써 유도되는 사이토카인 생성의 변화를 측정하기 위해, 정제된 인간 혼합 림프구 반응(MLR 검정)을 사용하였다.
- [2286] 말초 혈액 단핵구(PBMC)는 피콜 구배를 사용하여 leukopak(Biological Specialty Corporation)으로부터 분리하였다. 이어서, $CD4^{+}$ T 세포를 Miltenyi AutoMACS 및 $CD4^{+}$ T 세포 분리 비드를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 PBMC로부터 음성 선택에 의해 새로 분리하거나 냉동 $CD4^{+}$ T 세포(Hemacare Corporation)로서 구매하였다. 하나의 수지상 세포 공여자(Hemacare Corporation)를 사용하였다. 분리 또는 해동 후에, $CD4^{+}$ T 세포 및 수지상 세포를 세척하고 검정 배지(10% 우태아 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1X 비-필수 아미노산, 및 1X 소듐 피루베이트-Invitrogen로 보충된 RPMI1640 배지)에 재현탁하였다. 정제된 인간 $CD4^{+}$ T 세포는 1×10^6 세포/mL로 희석하고 100,000 세포/100 μ L/웰로 접종하였다. 수지상 세포는 0.1×10^6 세포/mL로 희석하고 5,000 세포/50 μ L/웰로 U-바닥 플레이트에 접종하였다. 시험 항체 또는 대조군 항체를 검정 배지 중에 4X 농도로 제조하여, 50 μ L의 항체를 150 μ L의 세포에 첨가했을 경우에 1X가 되도록 하였다.
- [2287] 시험 항체 또는 대조군 항체의 10-지점 연속 희석액을 하기 최종 농도로 웰에 첨가하였다: 30, 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12, 0.04, 0.01, 0.0046, 및 0.0015 nM. 기본 사이토카인 분비를 측정하기 위해, $CD4^{+}$ T 세포 플러스 수지상 세포 및 수지상 세포 단독을 대조군으로서 포함하였다. 세포를 37°C, 5%CO₂에서 5 일 동안 유지하였다. 제5일에, 100 μ L의 조직 배양 상청액을 배양 플레이트로부터 제거하고 V-바닥 플레이트에 이전하였다. 상청액을 적어도 밤새 -80°C에서 냉동시켰다. Meso Scale Discovery(MSD) Th1/Th2 인간 사이토카인 10-플렉스 플레이트를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 조직 배양 상청액 내의 누적 사이토카인 생성을 측정하였다. 간략하게 말하면, MSD 플레이트를 1% 차단제 B로 밤새 4°C에서 차단하였다. 다음 날에, 차단제를 제거하고 Biotek 406 플레이트 세척기를 사용하여 플레이트를 세척하였다. 8-지점 표준 곡선을 제조하고 이중실험으로 플레이트에 첨가하였다. 해동된 조직 배양 상청액을 25 μ L/웰로 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 1.5 시간 동안 격렬하게 진탕하였다. 표준품 또는 상청액을 제거하지 않고, 25 μ L의 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 1.5 시간 동안 격렬하게 진탕하였다. 플레이트를 세척하고, 판독 완충액을 첨가하고, Meso Scale Discovery의 플레이트 판독기를 사용하여 플레이트를 판독하였다.
- [2288] MSD 소프트웨어에 의해 사이토카인 농도를 계산하였다. 미지 샘플 내의 사이토카인의 농도는 미지 샘플의 출력 신호를 표준 곡선 내의 공지 사이토카인 농도의 출력 신호에 비교함으로써 계산한다. 계산된 농도를 시각화를 위해 Spotfire TIBCO 소프트웨어에 업로딩하였다. 데이터의 시각 조사 후에, 로그-변환된 데이터 상에서 이상값을 확인하고 배제하기 위해, 3.5의 임계값을 가진 MAD-중앙값 이상값 절차(MAD-median outlier procedure)를 사용하였다. 각각의 항체에 대해 각각의 사이토카인에 반수 영향 농도의 강건성 분석(강건성 EC50)을 실행하였다.
- [2289] CMV 검정
- [2290] CMV 전체 항원(PD-1 항체의 경우) 또는 65 kd 인단백질(pp65)을 통해 중첩되는 138 15-량체 펩티드의 풀(TIM-3 mAb 및 PD1/TIM-3 이중특이성 mAb의 경우)을 가진 말초 혈액 단핵구(PBMC)의 배양물에 시험 항체를 첨가함으로써 유도된 사이토카인 생성의 변화를 측정하기 위해 사이토메갈로바이러스 항원 리콜 검정(CMV 검정)을 사용하였다.
- [2291] 해동 후에, PBMC(Astarte Biologics 및 Hemcare Corporation)를 세척하고 검정 배지(10% 우태아 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1X 비-필수 아미노산, 및 1X 소듐 피루베이트로 보충된 RPMI1640 배지-Invitrogen)에 재현탁하였다. PBMC를 1.5×10^6 세포/mL로 희석하고 150,000 세포/100 μ L/웰로 접종하였다. CMV 항원(Astarte Biologics)을 검정 배지 중에 0.4 μ g/mL의 4X 농도로 제조하여 50 μ L의 항원을 100 μ L의 세포 및 50 μ L의 항체에 첨가했을 경우에 0.1 μ g/mL가 되도록 하였다. 항체를 검정 배지 중에 4X 농도로 제조하여, 50 μ L의 항체를 세포 및 펩티드에 첨가했을 경우에 1X가 되도록 하였다.
- [2292] 시험 항체의 연속 희석액을 150 내지 0.001 nM의 최종 농도로 웰에 첨가하였다. 기본 사이토카인 분비를 측정하기 위해, 대조군으로서 세포 플러스 CMV 항원 또는 pp65 풀, 세포 단독, 및 50 또는 30 nM의 최종 농도로 제

조된 동종형 대조군을 포함하였다. 세포를 37℃, 5%CO₂에서 6 일 동안 유지하였다. MSD 분석을 위해, 제6일에, 100 μL의 조직 배양 상청액을 배양 플레이트로부터 제거하고 V-바닥 플레이트에 이전하였다. 상청액을 적어도 밤새 -80℃에서 냉동시켰다. Meso Scale Discovery(MSD) Th1/Th2 인간 사이토카인 10-플렉스 플레이트를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 조직 배양 상청액 내의 누적 사이토카인 생성을 측정하였다. 간략하게 말하면, MSD 플레이트를 1% 차단제 B로 밤새 4℃에서 차단하였다. 다음 날에, 차단제를 제거하고 Biotek 406 플레이트 세척기를 사용하여 플레이트를 세척하였다. 8-지점 표준 곡선을 제조하고 이중실험으로 플레이트에 첨가하였다. 해동된 조직 배양 상청액을 25 μL/웰로 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 1.5 시간 동안 격렬하게 진탕하였다. 표준품 또는 상청액을 제거하지 않고, 25 μL의 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 1.5 시간 동안 격렬하게 진탕하였다. 플레이트를 세척하고, 판독 완충액을 첨가하고, Meso Scale Discovery의 플레이트 판독기를 사용하여 플레이트를 판독하였다.

[2293] MSD 소프트웨어에 의해 사이토카인 농도를 계산하였다. 미지 샘플 내의 사이토카인의 농도는 미지 샘플의 출력 신호를 표준 곡선 내의 공지 사이토카인 농도의 출력 신호에 비교함으로써 계산한다. 계산된 농도를 시각화를 위해 Spotfire TIBCO 소프트웨어에 업로딩하였다. 데이터의 시각 조사 후에, 로그-변환된 데이터 상에서 이상값을 확인하고 배제하기 위해, 3.5의 임계값을 가진 MAD-중앙값 이상값 절차를 사용하였다. 각각의 항체에 대해 각각의 사이토카인에 반수 영향 농도의 강건성 분석(강건성 EC50)을 실행하였다.

[2294] TIM-3 항체 및 PD1/TIM-3 이중특이성 항체의 경우, 제6일에, MSD 분석을 위해 상청액을 수집한 후, 세포를 PBS로 1회 세척하고, 이어서 생/사 판별 및 하기 세포 표면 표지자를 위해 염색하였다: CD3, CD4, CD8, CD137, PD-1, 및 TIM-3. LSR Fortessa(BD) 상에서 유세포측정을 수행하였다. Flow Jo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다. 생존가능 CMV-처리 CD8+ 및 CD4+ 세포에 대한 형광 마이너스 1(FMO: Fluorescence Minus One) 방법에 기초하여 CD137+ 세포를 확인하였다.

[2295] 순차적 처리 실험의 경우, pp65 펩티드 풀 자극으로 6 일 동안 상기와 같이 CMV 리콜 검정을 실행하였다. 제6일에, 상청액을 제거하고 항-TIM-3 항체의 존재 하에 pp65 풀로 세포를 재자극하였다. 24 시간 후에, 상청액을 제거하고 상기 기재된 바와 같이 MSD에 의해 IFN-γ 수준을 측정하였다.

[2296] PD-1 리간드 저해 검정

[2297] 리간드 저해 검정 설계는 MSD(Mesoscale Discovery)에 기초하였다. MSD 플레이트를 리간드(cynoPDL1-ECD, huPDL1-ECD, 또는 huPDL2-ECD)로 직접 코팅하고 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날에, 코팅 용액을 제거하고 플레이트를 차단하였다. 고정 농도의 비오틀화 PD-1(huPD1-ECD)을 항체와 함께, 또는 음성 대조군으로서 동종형 대조군 항체와 함께 사전 인큐베이션하였다. 시험하고자 하는 항체의 패널에 따라, 적정으로서, 또는 고정 농도에서 항체를 시험하였다. MSD 플레이트를 세척하고, 비오틀화 PD-1/ 항체 혼합물을 리간드 코팅된 MSD 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 세척하고, 리간드에 결합된 비오틀화 PD-1을 루테닐화 스트렙타비딘에 의해 검출하였다. 항체에 의한 PD-1 결합의 저해는 MSD 검정에서 감소된 신호를 유발했다. 저해제의 부재 하의 최대 비오틀화 PD-1 결합을 결정하였으며, 때때로 데이터를 최대 비오틀화 PD-1 신호의 백분율로 정규화하기 위해 사용하였다. 하나의 농도에서 리간드 결합의 저해에 대해 양성이었던 mAb를 또한 다양한 PD-1 리간드의 저해에 대한 용량 반응으로 시험하였다.

[2298] 저각 세포(Jurkat cell) 결합

[2299] 저각 세포를 20 ng/ml의 PHA로 밤새 자극하고, 수확하고, 세척하고, 생존율을 확인하였다. 이어서, 세포를 6 내지 10℃에서 45 내지 60 분 동안 다양한 농도의 시험 항체와 함께 인큐베이션하고, 세척하여 6 내지 10℃에서 45 내지 60 분 동안 FITC-표지된 염소 항-인간 IgG와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 세척하여 BD Cytotfix로 고정하고, 밤새 냉장하고 MACSQuant 유세포측정기 상에서 분석하였다. 각각의 항체 농도에서의 PD-1 양성 세포의 백분율을 항체 농도의 로그에 대해 플로팅하고 Prism에서 EC₅₀ 값을 생성하였다.

[2300] 친화도 측정

[2301] PD-1 mAb

[2302] 항-PD-1 mAb를 huPD1-ECD 및 cynoPD-1-ECD에 대한 결합 친화도에 대해 시험하였다. 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 사용하는 친화도 측정을 ProteOn XPR36 시스템을 사용하여 수행하였다. 아민-커플링 화학에 대한 제조사의 설명서를 사용하여, 항-IgG Fc의 혼합물을 GLC 칩의 변형된 알기네이트 중합체 층 표면에 커플링함으로써 바이오센서 표면을 제조하였다. 시험 mAb를 포획하고 분석물(huPD1-ECD 또는 cynoPD1-ECD)과 그의 상호작용을 25℃

에서 PBS-기반의 완충액 중에 모니터링하였다. 수집된 데이터를 처리하고 랭뮤어(Langmuir) 1:1 결합 모델에 적합시켰다. 각각의 mAb에 대한 결과는 k_{on} (결합-속도), k_{off} (해리-속도), 및 K_D (평균 해리 상수)의 체제로 보고되었다.

[2303] **TIM-3 리간드 저해 검정**

[2304] 96-웰 White Maxisorp 플레이트(Nunc)의 웰 당 PBS 중의 1 $\mu\text{g/ml}$ 재조합 인간 Fc-TIM-3 키메라(R&D Systems-cat#: 2365-TM-05)를 결합시킴으로써 TIM-3/갈렉틴-9 경쟁 ELISA를 실행하였다. 플레이트를 세척하고, StartingBlock T20(Pierce)으로 차단하고, 저해제를 10 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 웰에 첨가하였다. 세척 없이, 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 갈렉틴-9를 웰에 첨가하고 30 min 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 항-갈렉틴-9-비오틴 항체 다클론 항체(R&D Systems)를 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 로 첨가하고 30 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고 뉴트라비딘-HRP-접합체(Pierce)를 첨가하고 플레이트를 추가적인 45 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, POD 화학발광 기질(Roche)을 플레이트 판독 직전에 첨가하고, 광도기 상에서 발광을 판독하였다.

[2305] **본 연구에 사용된 항원의 생성**

[2306] 표준 방법을 사용하여 항원의 클로닝, 발현 및 정제를 행하였다. 다양한 단백질 단편을 헥사히스티딘 태그 또는 Fc 융합 단백질로서 발현시켰다. 사용된 단백질의 아미노산 서열을 태그 서열 없이 서열 번호 1 내지 9, 138, 및 89에 나타낸다.

[2307] 전장 인간 PD1 (huPD1); 서열 번호 1

PGWFLDSPDRPWNPTTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQT
DKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGYLTCGAISLAPK
AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVW

[2308] VLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCV
PEQTEYATIVFPSGMTSSPARRGSADGPRSAQPLRPE DGHCSWPL

[2310] 인간 PD1의 세포외 도메인(huPD1-ECD); 서열 번호 2

[2311] PGWFLDSPDRPWNPTTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGYL
CGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTL

[2312] 마카카 파시쿨라리스 (사이노몰거스, 본 명세서에서는 사이노로 지칭됨) PD1 (cPD1); 서열 번호 3)

[2313] PGWFLESPDRPWNPFTFSPALLLVTEGDNATFTCSFSNASESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTRLNPNRDFHMSVVRARRNDSGYL
CGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQALVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAAQGTIEARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYG
ELDFQWREKTPEPPAPCVPEQTEYATIVFPSGLGTSSPARRGSADGPRSPRLRPEDGHCSWPL

[2314] 사이노 PD1의 세포외 도메인(cPD1-ECD); 서열 번호 4

[2315] PGWFLESPDRPWNPFTFSPALLLVTEGDNATFTCSFSNASESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTRLNPNRDFHMSVVRARRNDSGYL
CGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQAL

[2316] 전장 인간 PD-L1(huPD-L1); 서열 번호 5

[2317] FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEECLKVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGG
ADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTA
ELVIPLEPLAHPNER

[2318] 인간 PD-L1의 세포외 도메인(huPDL1-ECD) 서열 번호 6

[2319] FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEECLKVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGG
ADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTA
ELVIPLEPLAHPNERT

[2320] 사이노몰거스 PD-L1의 세포외 도메인(cynoPDL1-ECD) 서열 번호 7

[2321] AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNI IQFVHGEECLKVQHSNYRQARLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGG

GADYKRITVKVNAPYKINQRILVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSDDHQLVSGKTTTNSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCFRRRLDPEENHT
AELVIPLELPLPPNERT

[2322] 인간 PD-L2의 세포외 도메인(huPDL2-ECD) 서열 번호 8

[2323] LFTVTVPKELYIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAIATASLQKVENDTSPHRERATLLEEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIYGVAWDYKYLTLKVKA
SYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVSWPNVSPANTSHSRTEPGLYQVTSVLRLLKPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPT

[2324] 마우스 PD1의 세포외 도메인(musPD1-ECD) 서열 번호 9

[2325] LEVPPNGPWRSLTFYPALWTVSEGANATFTCSLSNWSEDLMLNWNRLSPSNQTEKQA AFCNGLSQPVQDARFQIIQLPNRHDFHMLDTRRNDSGIYLCGAI
SLHPKAKIEESPGAEVLVTERILETSTRYPSPSPKPEGRFQ

[2326] 전장 인간 TIM-3, 서열 번호 138

[2327] SEVEYRAEVGNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVRLTDERDVNYWTSRYWLNQDFRKGVDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKF
NLKLVIKPAKVTPAPTRQRFDAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFK
WYSHSKEIKQLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIENVYVEEPPNEYCYVSSRQQSQPLGCRFAMP

[2328] 인간 TIM-3의 세포외 도메인(huTIM-3-ECD) 서열 번호 89

[2329] SEVEYRAEVGNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVRLTDERDVNYWTSRYWLNQDFRKGVDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKF
NLKLVIKPAKVTPAPTRQRFDAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIR

[2330] 실시예 2. 파지 디스플레이 라이브러리로부터의 인간 항-PD-1 항체의 선택

[2331] 문헌[Shi *et al.*, J Mol Biol 397:385-96, 2010], 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호, 및 미국 특허 출원 공개US2010/0021477호에 기재된 바와 같이 드 노보 pIX 파지 디스플레이 라이브러리로부터 PD-1 결합 Fab를 선택하였다. 간략하게 말하면, 인간 스캐폴드를 다양화함으로써 라이브러리를 생성하였으며, 여기서는 생식세포 계열 VH 유전자 IGHV1-69*01, IGHV3-23*01, 및 IGHV5-51*01을 H3 루프를 통해 인간 IGHJ-4 미니유전자와 재조합하고, 인간 생식세포계열 VL 카파 유전자 012(IGKV1-39*01), L6(IGKV3-11*01), A27(IGKV3-20*01), 및 B3(IGKV4-1*01)을 IGKJ-1 미니유전자와 재조합하여 완전한 VH 및 VL 도메인을 조립하였다. 단백질 및 펩티드 항원과 빈번하게 접촉하는 것으로 확인된 위치들에 상응하는 H1, H2, L1, L2 및 L3 루프 주위의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 내의 위치들을 다양화를 위해 선택하였다. 선택된 위치들에서의 서열 다양성을 각각의 IGHV 또는 IGLV 유전자들의 IGHV 또는 IGLV 생식세포계열 유전자 패밀리 내의 각각의 위치에서 발생하는 잔기들로 제한하였다. 길이 7 내지 14개 아미노산의 짧은 크기 내지 중간 크기의 합성 루프를 이용함으로써 H3 루프에서의 다양성을 생성하였다. 인간 항체에서 관찰되는 아미노산의 변이를 모방하도록 H3에서의 아미노산 분포를 설계하였다. 라이브러리 설계는 문헌[Shi *et al.*, (2010) J Mol Biol 397:385-96]에 상세히 기재되어 있다. 라이브러리를 생성하는 데 이용된 스캐폴드들은 그들의 인간 VH 및 VL 생식세포계열 유전자 기원에 따라 명명하였다. 3개의 중쇄 라이브러리를 4개의 생식세포계열 경쇄와 조합하거나 다양화된 경쇄 라이브러리와 조합하여 12개의 독특한 VH:VL 조합을 생성하였다. 이러한 라이브러리를 PD-1에 대한 패닝(panning) 실험을 위해 추가적인 라이브러리를 생성하기 위한 라이브러리 버전에 기초하여 이후에 추가로 조합하였다.

[2332] 라이브러리를 huPD1-ECD, cynoPD1-ECD, musPD1-ECD, huPD1-Fc, 및/또는 musPD1-Fc에 대해 패닝하였다. 재조합 단백질을 비오틴화(bt)하고 스트렙타비딘 자기 비드(Dynal) 상에 포획한 후, 100 nM 또는 10 nM의 최종 농도에서 드 노보 pIX Fab 라이브러리에 노출시켰다. 비-특이적 파지는 PBS-Tween 중에 세척해내고, 결합된 파지는 MC1061F' E. 콜라이 세포의 감염에 의해 회수하였다. 이러한 세포로부터 파지를 밤새 증폭하고 총 3 또는 4 라운드 동안 패닝을 반복하였다. 바이오패닝의 최종 라운드 후에, 단일클론 Fab를 huPD1-ECD, huPD1-Fc, musPD1-Fc, 및/또는 cynoPD1-Fc에 대한 결합에 대해 2개의 ELISA 체제로 스크리닝하였다. 체제 1에서는, Fab를 항-Fd 항체에 의해 ELISA 플레이트 상에 포획하고, 다양한 형태의 btPD1을 포획된 Fab에 첨가한 후, 스트렙타비딘:HRP로 bt-PD1을 검출하였다. 체제 2에서는, 다양한 형태의 btPD1을 스트렙타비딘에 의해 ELISA 플레이트 상에 포획하고, 분비된 Fab를 포획된 항원에 첨가한 후, 염소항Fab'2HRP로 Fab를 검출하였다. 단백질에 대한 결합을 나타낸 클론을 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 서열분석하였다.

[2333] 이어서 인간 PD-1 또는 마우스 PD-1로부터의 Fab 선택을 포유류 세포 상청액 내에 분비된 cynoPD1-Fc에 대한 교차-반응성에 대해 시험하였다. Fab를 항-Fd 항체에 의해 ELISA 플레이트 상에 포획하고, cynoPD1-Fc 상청액을 포획된 Fab에 첨가한 후, 염소항인간Fc:HRP로 cynoPD1-Fc를 검출하였다. cynoPD1-Fc에 대한 결합 특징에 기초

하여, 선택된 항체를 추가의 특성화를 위해 선정하였다.

[2334] 선택된 Fab를 추가의 특성화를 위해 선정하고 IgG2시그마/k로서 클로닝하였다. IgG2시그마는 이펙터 작용이 폐기되고 야생형 IgG2에 비교할 때 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S 치환을 갖는다. IgG2시그마는 미국 특허 제8,961,967호에 기재되어 있다. 항체를 사이노몰거스 PD-L1에 대한 인간 PD-1 결합을 차단하는 그의 능력, 인간 및 사이노몰거스 PD-1 단백질에 대한 친화도, 및 인간 PD-1을 내인성으로 발현시키는 세포(저각 세포)에 결합하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 이어서, 항체를 huPD1에 대한 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2 결합을 차단하는 그들이 능력에 대해 평가하였다.

[2335] 결과에 기초하여, 친화도 성숙을 위해 몇몇 항체를 선정하였다. 친화도 성숙을 위해 선정된 선택된 항체의 특징을 표 7에 나타낸다.

[2336] [표 7]

mAb	리간드 저해; IC ₅₀ (μg/ml)			저각 결합; EC ₅₀ μg/ml	ProteOn SPR 친화도		
	cynoPD-L1	huPD-L1	huPD-L2		k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)	K _D (nM)
PD1B11	0.017-0.018	0.019	0.029	0.03-0.24	4.68E+05	8.96E-03	19.2
PD1B70	0.010-0.021	0.040	0.059	0.69-1.32	1.84E+05	3.04E-02	166
PD1B71	0.014-0.015	0.024	0.035	0.13-0.47	2.31E+05	2.77E-02	120
Hu: 인간							
Cyno: 사이노몰거스							

[2337]

[2338] 실시예 3. 인간 항-PD-1 항체의 친화도-성숙

[2339] 항체 PD1B70, PD1B71, 및 PD1B114 (PD1B11에 대한 밀접한 상동체)를, 선택된 VL 위치에서, 그리고 HCDR1 및 HCDR2에서 다양성을 가진 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하는 Fab 체제로 친화도 성숙시켰다. 각각의 Fab에 대한 친화도-성숙 라이브러리의 설계를 표 8에 나타낸다. 잔기 번호화는 표 8의 PD1B114 VH 서열 번호 41에 따른다.

[2340] [표 8]

PD1B114, PD1B70, 및 PD1B71 VH의 다양화		
위치	모 아미노산	다양화에 사용된 잔기
30	S	D, K, S
31	S	D, N, S, T
32	Y	A, D, S, Y
33	A	A, D, G, S, W, Y
35	S	H, N, S
50	G	A, E, G, N, R, T, W, Y
52	I	A, D, I, N, R, S
54	I	E, I, N, S, Y
55	F	E, F, Q, S, Y
57	T	D, N, R, S, T, Y
59	N	E, G, N, Q, R, Y
PD1B114, PD1B70, 및 PD1B71 VL의 다양화		
위치	모 아미노산	다양화에 사용된 잔기
30	S	D, N, R, S
31	S	N, S, T
32	Y	D, N, R, S, Y
49	Y	E, H, K, Y
50	D	D, G, S, W, Y
53	N	D, N, S, T, Y
91	R	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
92	S	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
93	N	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
94	W	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
96	L	F, I, L, N, R, W, Y

[2341]

[2342] 라이브러리를 작제하고 파지를 생성하였다. 이어서, VH 및 VL 파지 라이브러리를 huPD1-ECD 및 cynoPD1-ECD 비오틴화 재조합 단백질에 대한 파지 패닝에 사용하였다. 파지 패닝 후에, 가용성 Fab를 인간 및 사이노 PD-1 둘 모두에 대한 결합에 대해 스크리닝하였다. 선택된 Fab를 IgG2시그마 동종형으로서 클로닝하고 농도 1 μg/ml 및 10 μg/ml에서 그의 저각 세포 결합 및 사이노몰거스 PD-L1 리간드 저해에 대해 특성화하였다.

[2343] 표 9는 모 항체 및 친화도-성숙 항체의 특성화 결과를 나타낸다.

[2344] [표 9]

mAb	표시된 농도에서의 리간드 저해*		저각 세포 결합; EC ₅₀ (μg/ml)
	1 μg/ml	10 μg/ml	
PD1B11	5%	5%	0.05
PD1B114	8%	13%	0.47
PD1B149	7%	7%	0.08
PD1B160	4%	3%	0.08
PD1B162	7%	6%	0.05
PD1B164	6%	3%	0.06
PD1B183	5%	5%	0.08
PD1B184	4%	4%	0.08
PD1B185	8%	5%	0.09
PD1B187	7%	5%	0.09
PD1B192	5%	5%	0.06
PD1B70	6%	6%	0.69
PD1B175	6%	5%	0.09
PD1B71	6%	9%	0.13
PD1B177	7%	8%	0.05

*값은 차단되지 않은 리간드의 백분율을 표시함

[2345]

[2346]

친화도 성숙시킨 항체를 huPD1-ECD 및 cynoPD1-ECD에 대한 결합에 대해 ProteOn SPR 분석을 사용하여 상기 기재된 바와 같이 친화도 실험에서 평가하였다. 사이노 PD-1에 대한 mAb의 결합 특징은 표 10에 나타내고 인간 PD-1에 대한 것은 표 11에 나타낸다. 인간 및 사이노 단백질에 대해 생성된 3회 이상의 반복실험에 대해 STDEV를 계산하였다. 3회 미만의 반복실험을 계산한 경우, RANGE를 표시하였다. RANGE는 시험한 반복실험에 대한 낮은 값 및 높은 값으로서 정의된다. RANGE 또는 STDEV로 표시된 값이 없는 표 10 또는 표 11 내의 샘플의 경우, 1회의 실험만 수행되었다. 최상의 친화도 성숙시킨 변이체는 그의 모 mAb에 비교하여 약 4 내지 20배의 친화도 증가 후에 인간 및 사이노 PD-1에 대한 친화도가 한 자릿수 nM 범위였다.

[2347]

[표 10]

샘플	항원: 사이노 PD-1					
	k_{on}	STDEV. kon	k_{off}	STDEV. koff	K_D	STDEV. K_D
	(1/Ms)	또는 RANGE	(1/s)	또는 RANGE	(nM)	또는 RANGE
PD1B70	2.10 E+05	(1.99-2.25) E+05	2.58 E-02	(2.45-2.75) E-02	123	109-138
PD1B175	2.14 E+05	(1.98-2.30) E+05	6.40 E-03	(6.06-6.73) E-03	30	26-34
PD1B71	3.04 E+05	2.35 E+04	2.03 E-02	7.27 E-04	66.8	5.68
PD1B177	2.92 E+05	(2.80-3.04) E+05	1.89 E-03	(1.84-1.93) E-03	6.47	6.1-6.9
PD1B114	2.94 E+05	1.69 E+04	2.39 E-02	1.45 E-03	81.5	6.8
PD1B149	3.20 E+05	(3.04-3.36) E+05	3.57 E-03	(3.48-3.65) E-03	11.2	(10.9-11.4)
PD1B160	3.17 E+05	(3.16-3.17) E+05	1.66 E-03	(1.63-1.68) E-03	5.23	5.1-5.3
PD1B162	3.87 E+05	(3.84-3.89) E+05	9.79 E-04	(9.59-9.98) E-04	2.53	2.5-2.6
PD1B164	2.67 E+05	(2.67-2.67) E+05	2.87 E-04	(2.82-2.91) E-04	1.07	1.06-1.09
PD1B11	2.93 E+05	(2.85-3.01) E+05	9.17 E-03	(0.8-1.00) E-02	31.3	(27.7-35.1)
PD1B183	3.20 E+05	(3.04-3.37) E+05	8.39 E-03	(8.01-8.76) E-03	26.3	23.9-28.8
PD1B184	2.38 E+05	(2.08-2.68) E+05	2.74 E-03	(2.55-2.92) E-03	11.5	9.5-14.1
PD1B185	3.11 E+05	(2.80-3.43) E+05	9.47 E-03	(9.38-9.55) E-03	30.5	27.5-34.1
PD1B187	2.94 E+05	(2.20-3.70) E+05	1.57 E-03	(1.28-1.85) E-03	5.32	3.5-8.4
PD1B192	3.07 E+05	(2.90-3.24) E+05	5.04 E-03	(4.86-5.22) E-03	16.4	15.0-18.0

[2348]

[2349] [표 11]

샘플	항원: 인간 PD-1		
	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (nM)
PD1B70	4.15E+05	4.18E-02	101
PD1B175	4.22E+05	9.72E-03	23
PD1B71	5.48E+05	2.73E-02	49.9
PD1B177	5.15E+05	2.57E-03	5
PD1B114	5.17E+05	2.79E-02	54.1
PD1B149	5.32E+05	6.20E-03	~12*
PD1B160	5.40E+05	3.71E-03	6.87
PD1B162	6.49E+05	3.86E-03	5.95
PD1B164	4.48E+05	1.31E-03	2.92
PD1B11	5.16E+05	8.52E-03	~17*
PD1B183	5.27E+05	8.44E-03	16
PD1B184	4.45E+05	5.09E-03	11.4
PD1B185	5.85E+05	7.65E-03	13.1
PD1B187	5.35E+05	2.78E-03	5.2
PD1B192	5.41E+05	1.17E-02	~228
*값이 데이터 허용 기준($\chi^2 > 20\%$)을 합격하지 않았으므로 근사값으로 간주됨.			

[2350]

[2351] **실시예 4. 조합 변이체(combinatorial variant) PD-1 mAb 생성**

[2352] 친화도 결과의 분석 후에, 조합 서열을 고려하였다.

[2353] PD1B11 및 PD1B114는 매우 유사한 서열을 갖는다. PD1B11은 PD1B114에 비교하여 인간 PD-1에 대해 대략 3-배 더 강한 친화도 및 사이노 PD-1에 대해 2-배 더 강한 친화도를 가졌으므로, 그의 다양한 CDR의 조합을 갖는 항체를 제조하였다. 부위 지향적 돌연변이생성을 사용하여 PD1B11의 HCDR3을 PD1B164 및 PD1B162(PD1B114의 친화도-성숙시킨 변이체)에 넣은 반면에, PD1B164(PD1B114의 친화도 성숙시킨 변이체)의 HCDR2을 PD1B187(PD1B11의 친화도 성숙시킨 변이체)에 넣었다. 생성되는 중쇄를 모 경쇄와 쌍을 이루게 하여 각각 새로운 항체 PD1B194, PD1B195, 및 PD1B196을 생성하였다.

[2354] PD1B175 및 PD1B177은, 친화도 성숙 중에 다양화된 VL 라이브러리를 사용하여 항체가 생성되었음에도 불구하고, 둘 모두 모 경쇄를 함유하였다. 항체 친화도를 증가시키기 위한 시도로, PD1B175 중쇄를 PD1L185 또는 PD1L187 친화도 성숙시킨 경쇄와 쌍을 이루게 하고, PD1B177 중쇄를 PD1L86, PD1L168, 또는 PD1L190 친화도 성숙시킨 경쇄와 쌍을 이루게 하여, 항체 PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, 및 PD1B201을 생성하였다. 항체의 VH 및 VL 쌍형성을 실시예 5 내의 표 20에 나타낸다.

[2355] 이러한 항체의 HCDR, LCDR, VH, 및 VL 서열을 실시예 5 내의 표 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 및 22에 나타낸다. 항체는 IgG2시그마/ κ mAb로서 클로닝되었고, 친화도 측정을 위해 HEK293 expi 세포에서 일시적으로 발현되었다.

[2356] 생성되는 항체의 친화도를 상기 기재된 바와 같이 결정하였다. 표 12는 조합 mAb 변이체의 사이노 PD-1에 대한 측정된 친화도를 나타내고, 표 13은 인간 PD-1에 대한 친화도를 나타낸다. 인간 및 사이노 단백질에 대해 생성된 3회 이상의 반복실험에 대해 STDEV를 계산하였다. 3회 미만의 반복실험을 계산한 경우, RANGE를 표시한다. RANGE는 시험한 반복실험에 대한 낮은 값 및 높은 값으로서 정의된다. RANGE 또는 STDEV가 없는 샘플의 경우, 1회의 실험만 수행되었다.

[2357] [표 12]

샘플	사이노 PD-1에 대한 결합					
	k_{on}	STDEV. kon	k_{off}	STDEV. koff	K_D	STDEV. kD
	(1/Ms)	또는 RANGE	(1/s)	또는 RANGE	(nM)	또는 RANGE
PD1B70(모)	2.50E+05	(2.25-2.74) E+05	2.22 E-02	(2.18-2.26) E-02	88.98	(79.6-100)
PD1B197	2.75E+05	1.27 E+04	1.26 E-03	4.04 E-05	4.6	0.3
PD1B198	3.72E+05	1.61 E+04	4.16 E-03	9.29 E-05	11.18	0.54
PD1B11(모)	3.50E+05	(3.49-3.50) E+05	9.42 E-03	(9.38-9.46) E-03	26.95	(26.8-27.1)
PD1B194	3.22E+05	2.86 E+04	1.93 E-04	5.86E-06	0.6	0.06
PD1B195	4.32E+05	(4.30-4.34) E+05	4.08 E-04	(3.96-4.19) E-04	0.94	(0.91-0.97)
PD1B196	3.03E+05	6.66 E+03	1.76 E-04	9.85 E-06	0.58	0.03
PD1B71(모)	3.77E+05	(3.37-4.17) E+05	1.96 E-02	(1.85-2.07) E-02	51.99	(44.4-61.4)
PD1B199	3.40E+05	7.94 E+03	1.77 E-04	1.55 E-05	0.52	0.05
PD1B200	3.80E+05	2.21 E+04	4.22 E-04	1.99 E-05	1.11	0.08
PD1B201	3.05E+05	1.80 E+04	2.93 E-04	2.35 E-05	0.96	0.1

[2358]

[2359] [표 13]

샘플	인간 PD-1에 대한 결합					
	k_{on}	STDEV. kon	k_{off}	STDEV. koff	K_D	STDEV. kD
	(1/Ms)	또는 RANGE	(1/s)	또는 RANGE	(nM)	또는 RANGE
PD1B70(모)	7.69 E+05	(7.37-8.00) E+05	3.49 E-02	(3.41-3.56) E-02	45.35	(42.6-43.8)
PD1B197	6.58 E+05	2.26 E+04	3.24 E-03	1.74 E-04	4.9	0.3
PD1B198	8.95 E+05	6.44 E+04	9.34 E-03	9.90 E-04	10.43	1.34
PD1B11(모)	9.33 E+05	(8.84-9.82) E+05	9.05 E-03	(8.67-9.43) E-03	9.7	(9.6-9.81)
PD1B194	8.97 E+05	1.45 E+05	9.60 E-04	2.78 E-05	1.07	0.18
PD1B195	1.23 E+06	1.79 E+05	1.52 E-03	6.51 E-05	1.23	0.19
PD1B196	8.83 E+05	6.39E+04	3.66 E-04	2.01E-05	0.41	0.04
PD1B71(모)	9.55 E+05	(9.33-9.76) E+05	2.25 E-02	(2.19-2.30) E-02	23.52	(22.4-24.7)
PD1B199	9.33 E+05	6.92 E+04	5.64 E-04	1.98 E-05	0.6	0.05
PD1B200	1.05 E+06	1.40 E+05	1.22 E-03	3.21 E-05	1.17	0.16
PD1B201	8.58 E+05	8.22 E+04	9.57 E-04	3.06 E-05	1.12	0.11

[2360]

[2361] 실시예 5. 파지 디스플레이 라이브러리로부터 유래된 항-PD1 항체의 구조적 특성화

[2362] 다양한 캠페인을 사용하는 항체의 생성 전체에 걸쳐 표준 기술을 사용하여 항체의 cDNA 서열 및 아미노산 번역을 얻었다. 폴리펩티드 서열 결정 후에, 가변 영역 또는 전장 항체를 인코딩하는 일부 항체 cDNA를 규모-확대 발현을 위한 표준 방법을 사용하여 코돈 최적화하였다.

[2363] 표 14는 선택된 PD-1 항체의 HCDR1 서열을 나타낸다.

[2364] 표 15는 선택된 PD-1 항체의 HCDR2 서열을 나타낸다.

[2365] 표 16은 선택된 PD-1 항체의 HCDR3 서열을 나타낸다.

[2366] 표 17은 선택된 PD-1 항체의 LCDR1 서열을 나타낸다.

[2367] 표 18은 선택된 PD-1 항체의 LCDR2 서열을 나타낸다.

[2368] 표 19는 선택된 PD-1 항체의 LCDR3 서열을 나타낸다.

[2369] 표 20은 선택된 PD-1 항체의 VH 및 VL 쌍형성을 나타낸다.

[2370] 표 21은 선택된 PD-1 항체의 VH 서열을 나타낸다.

[2371] 표 22는 선택된 PD-1 항체의 VL 서열을 나타낸다.

[2372] [표 14]

항체	HCDR1					
	서열					서열 번호
PD1B114	S	Y	A	I	S	10
PD1B149	S	Y	A	I	S	10
PD1B160	S	Y	A	I	S	10
PD1B162	S	Y	A	I	S	10
PD1B164	S	Y	A	I	S	10
PD1B11	S	Y	A	I	S	10
PD1B183	S	Y	A	I	S	10
PD1B184	S	Y	A	I	S	10
PD1B185	S	Y	A	I	S	10
PD1B187	S	Y	A	I	S	10
PD1B192	S	Y	A	I	S	10
PD1B71	S	Y	A	I	S	10
PD1B177	D	Y	V	I	S	11
PD1B70	S	Y	A	I	S	10
PD1B175	S	Y	V	I	H	12
PD1B194	S	Y	A	I	S	10
PD1B195	S	Y	A	I	S	10
PD1B196	S	Y	A	I	S	10
PD1B197	S	Y	V	I	H	12
PD1B198	S	Y	V	I	H	12
PD1B199	D	Y	V	I	S	11
PD1B200	D	Y	V	I	S	11
PD1B201	D	Y	V	I	S	11

[2373]

[2374] [표 15]

항체	HCDR2																	서열 번호
	서열																	
PD1B114	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B149	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B160	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B162	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B164	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B11	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B183	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B184	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B185	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B187	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B192	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B71	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B177	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B70	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B175	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B194	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B195	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B196	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B197	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B198	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B199	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B200	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B201	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15

[2375]

[2376] [표 16]

항제	HCDR3														
	서열														서열 번호
PD1B114	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B149	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B160	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B162	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B164	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B11	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B183	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B184	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B185	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B187	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B192	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B71	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y				18
PD1B177	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y				18
PD1B70	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y				19
PD1B175	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y				19
PD1B194	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B195	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B196	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B197	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y				19
PD1B198	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y				19
PD1B199	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y				18
PD1B200	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y				18
PD1B201	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y				18

[2377]

[2378] [표 17]

항제	LCDR1											
	서열											서열 번호
PD1B114	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B149	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B160	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B162	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B164	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B11	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B183	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B184	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B185	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B187	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B192	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B71	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B177	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B70	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B175	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B194	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B195	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B196	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B197	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
PD1B198	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B199	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B200	R	A	S	Q	S	V	D	N	Y	L	A	25
PD1B201	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24

[2379]

[2380] [표 18]

항제	LCDR2							
	서열							서열 번호
PD1B114	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B149	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B160	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B162	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B164	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B11	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B183	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B184	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B185	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B187	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B192	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B71	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B177	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B70	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B175	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B194	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B195	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B196	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B197	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B198	D	A	S	S	R	A	T	29
PD1B199	D	A	S	T	R	A	T	30
PD1B200	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B201	D	A	S	N	R	A	T	26

[2381]

[2382] [표 19]

항제	LCDR3									
	서열									서열 번호
PD1B114	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B149	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B160	Q	Q	R	G	N	W	P	L	T	33
PD1B162	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B164	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B11	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B183	Q	Q	R	G	Y	W	P	L	T	36
PD1B184	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B185	Q	Q	R	W	N	W	P	L	T	37
PD1B187	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B192	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B71	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B177	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B70	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B175	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B194	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B195	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B196	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B197	Q	Q	R	A	Y	W	P	L	T	38
PD1B198	Q	Q	R	A	E	W	P	L	T	39
PD1B199	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B200	Q	Q	R	S	A	W	P	L	T	40
PD1B201	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32

[2383]

[2384] [표 20]

항체	VH 펩티드 ID	VH 서열 번호	VL 펩티드 ID	VL 서열 번호
PD1B114	PD1H24	41	PH9L3	49
PD1B149	PD1H24	41	PD1L128	50
PD1B160	PD1H131	42	PD1L101	51
PD1B162	PD1H131	42	PD1L67	52
PD1B164	PD1H131	42	PD1L71	53
PD1B11	PD1H3	43	PH9L3	49
PD1B183	PD1H3	43	PD1L109	54
PD1B184	PD1H3	43	PD1L128	50
PD1B185	PD1H3	43	PD1L132	55
PD1B187	PD1H3	43	PD1L148	56
PD1B192	PD1H3	43	PD1L133	57
PD1B71	PD1H108	44	PH9L3	49
PD1B177	PD1H164	45	PH9L3	49
PD1B70	PD1H107	46	PH9L3	49
PD1B175	PD1H163	47	PH9L3	49
PD1B194	PD1H170	48	PD1L71	53
PD1B195	PD1H170	48	PD1L67	52
PD1B196	PD1H170	48	PD1L148	56
PD1B197	PD1H163	47	PD1L185	58
PD1B198	PD1H163	47	PD1L187	59
PD1B199	PD1H164	45	PD1L86	60
PD1B200	PD1H164	45	PD1L168	61
PD1B201	PD1H164	45	PD1L190	62

[2385]

[2386] [표 21]

VH 펩티드 ID	VH 서열 번호	VH 서열
PD1H24	41	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDYWGQGLTVTVSS
PD1H131	42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDYWGQGLTVTVSS
PD1H3	43	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGLTVTVSS
PD1H108	44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGTLDRTHGLDYWGQGLTVTVSS
PD1H164	45	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYVISWVRQAP GQGLEWMGGIPIYGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARGTLDRTHGLDYWGQGLTVTVSS
PD1H107	46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGYVRATGMLDYWGQGLTVTVSS
PD1H163	47	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFKSYVIHWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARGYVRATGMLDYWGQGLTVTVSS
PD1H170	48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGLTVTVSS

[2387]

[2388] [표 22]

VL 펩티드 ID	VL 서열 번호	VL 서열
PH9L3	49	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRNWPFTFGQGTKVEIK
PD1L128	50	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNLYAWY QQKPGQAPRLLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L101	51	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWY QQKPGQAPRLLIKDASDRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRGNWPLTFGQGTKVEIK
PD1L67	52	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQREYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L71	53	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASYRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRDYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L109	54	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIKDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRGYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L132	55	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNLYAWY QQKPGQAPRLLIYDASDRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRWNWPLTFGQGTKVEIK
PD1L148	56	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L133	57	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWY QQKPGQAPRLLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L185	58	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNLYAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRAYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L187	59	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIHDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRAEWPLTFGQGTKVEIK
PD1L86	60	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIHDASTRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L168	61	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDNLYAWY QQKPGQAPRLLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSAWPLTFGQGTKVEIK
PD1L190	62	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNLYAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK

[2389]

[2390] 모든 항-PD-1 항체는 VH1-69(서열 번호 170) 및 IGKV3-11(L6)(서열 번호 171) 프레임워크를 갖는 것으로 확인되었다.

[2391] 서열 번호 170

[2392] QQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCAR

[2393] 서열 번호 171

[2394] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRNWP

[2395] 실시예 6. 마우스에서 PD-1 항체의 생성 및 특성화

[2396] BALB/c를 huPD1-ECD로 복막내 면역화하고 특이적 IgG 타이터에 대해 평가하였다. 일단 충분한 타이터가 얻어졌으면, 비장세포를 단리하고 FO 세포와 융합시켰다. 생성되는 하이브리도마를 96 웰 플레이트에 플레이트팅하고 10 일 동안 배양하였다. huPD1-ECD에 대한 결합에 대한 표준 포획 ELISA에 의해 항원 특이적 클론을 확인하였다. 인간 PD-1-특이적 하이브리도마를 인간 및 사이노 PD-1에 대한 그의 친화도, 저각 세포에 대한 결합, 및 사이노 PD-L1 저해에 대해 추가로 시험하였다. 결과에 기초하여, 프레임워크 적응화를 사용하여 인간화를 위해 클론 PD1B28을 선택하였다.

[2397] 미국 특허 출원 공개 제2009/0118127호 및 문헌[Fransson *et al.*, (2010) *J Mol Biol* 398:214-231]에 본질적으로 기재된 바와 같이 프레임워크 적응화 과정을 실행하였다. 간략하게 말하면, IMGT 데이터베이스에 대한 BLAST 검색(문헌[Kaas, *et al.*, (2004) *Nucl Acids Res* 32, D208-D210]; 문헌[Lefranc *et al.*, (2005) *Nucl*

Acid Res 33, D593-D597])을 사용하여 중쇄 및 경쇄 서열을 인간 생식세포계열 서열과 비교하였다(2007년 10월 1일자의 것과 같은 "01" 대립유전자만). 이러한 세트의 인간 생식세포계열 유전자로부터, 중복 유전자(아미노산 수준에서 100% 동일함) 및 쌍을 이루지 않은 시스테인 잔기를 가진 것들을 제거하였다. 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두에서 나머지 가장 밀접하게 일치하는 인간 생식세포계열 유전자를 수용자 인간 프레임워크로 선정하였다. 전체 서열 상동성 및 CDR 길이뿐만 아니라 CDR 유사성에 기초하여 몇몇 VL 및 VH 생식세포계열 인간 프레임워크를 선택하였다.IGHJ/IGJK 생식세포계열 유전자의 서열 유사성에 기초하여 FR-4를 선택하였다. 이어서, V_H의 HCDR1에 상응하는 영역 내를 제외하고, PD1B28의 CDR을 선택된 수용자 인간 프레임워크 내로 이전하여 HFA 변이체를 생성하였다. 이러한 영역의 경우, CDR 및 HV의 조합, 또는 더 짧은 HCDR2(카바트-7로 지칭됨, 미국 특허 출원 공개 제2009/0118127호 참조)를 비-인간 항체로부터 인간 FR 내로 이전하였는데, 이는 나머지 HCDR2 잔기가 공지된 구조의 항원-항체 복합체 내에서 접촉되는 것으로 확인되지 않았기 때문이다(문헌 [Almagro, (2004) *J Mol Recognit.* 17:132]). 인간화 항체 내의 소정의 잔기 위치 내로 복귀돌연변이를 도입하였다. PD1B131 복귀돌연변이: VH: V37I_Q39L_W47S_R98S, VL: Y49K. PD1B132: VH W47S_R98S, VL: Y49K(잔기 번호화는 초티아에 따름). 선택된 항체는 IgG2시그마/ κ 로서 발현되었다. 생성되는 항체를 재조합 PD-1 및 세포(저각 세포) 상에서 발현되는 PD-1에 대한 그의 결합, 및 그의 리간드 저해(사이노 PD-L1 및 인간 PD-L1)에 대해 특성화하였다. 선택된 인간화 항체의 특징을 표 23에 나타낸다. 생성된 항체의 VH 및 VL 서열을 각각 표 24 및 표 25에 나타낸다.

[표 23]

mAb	PD1B28에 대한 저각 세포 결합	인간 PD-1 친화도			PD-L1 저해, IC ₅₀ (ng/ml)	
		kon(1/Ms)	koff(1/s)	K _D (pM)	인간 PD-L1	사이노 PD-L1
PD1B28	100%	9.70 E+05	1.18 E-04	122	67	96
PD1B131	100%	8.27 E+05	1.05 E-04	127	79	96
PD1B132	100%	9.14 E+05	8.80 E-05	96	55	79

[표 24]

mAb	VH ID	VL ID	VH 서열	VH 서열 번호
PD1B131	PD1H130	PD1L62	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFAFSRYDMSWIRLAPGKGLESV AYISGGGANTYYLDNVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CASPYSYFDVWGQGLTVSS	63
PD1B132	PD1H129	PD1L62	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLESV AYISGGGANTYYLDNVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CASPYSYFDVWGQGLTVSS	64

[표 25]

mAb	VH ID	VL ID	VL 서열	VL 서열 번호
PD1B131	PD1H130	PD1L62	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SLSDYLHWYQQKPGQAPRLIKSASQ SISGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED FAVYYCQNGHSFPYTFGQGTKLEIK	65
PD1B132	PD1H129	PD1L62	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SLSDYLHWYQQKPGQAPRLIKSASQ SISGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED FAVYYCQNGHSFPYTFGQGTKLEIK	65

PD1B131 및 PD1B132의 CDR 서열을 하기에 나타낸다:

HCDR1(서열 번호 66)

RYDMS

HCDR2(서열 번호 67)

YISGGGANTYYLDNVKG

- [2409] HCDR3(서열 번호 68)
- [2410] PYLSYFDV
- [2411] LCDR1(서열 번호 69)
- [2412] RASQSLSDYLH
- [2413] LCDR2(서열 번호 70)
- [2414] SASQSIGS
- [2415] LCDR3(서열 번호 71)
- [2416] QNGHSFPYT

[2417] **실시예 7. 항-PD-1 항체 특성에 대한 동종형 전환(isotype switching)의 효과**

- [2418] 항체 PD1B196 및 PD1B199(IgG2시그마/ κ 동종형의)의 가변 영역을 IgG4 S228P 동종형 및 항체 PD1B132(IgG2의)로부터의 가변 영역으로서 IgG2시그마 동종형 내로 클로닝하여 작용성 및 발현성(functionality)의 가능한 차이를 평가하였다.
- [2419] 항체는 PD1B244(IgG4 S228P 상의 PD1B196 VH/VL) PD1B245 (IgG4 S228P 상의 PD1B199 VH/VL) 및 PD1B243(IgG2 시그마 상의 PD1B132 VH/VL)으로 명명하였다.
- [2420] 동종형 전환은 항체 특성에 대해 일관된 효과를 갖지 않았으나, 항체 중 일부의 경우에는, CMV 검정에서 EC₅₀ 값의 일부 변화가 관찰되었다.
- [2421] 다양한 항체의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열이 하기 예시되어 있다. 표 26은 선택된 항체에 대한 VH, VL, 중쇄, 및 경쇄 서열 번호의 요약을 나타낸다.
- [2422] [표 26]

항체	VH 펩티드 ID	VH 서열 번호	VL 펩티드 ID	VL 서열 번호	HC 서열 번호	LC 서열 번호
PD1B114	PD1H24	41	PH9L3	49	212	213
PD1B149	PD1H24	41	PD1L128	50	214	215
PD1B160	PD1H131	42	PD1L101	51	216	217
PD1B162	PD1H131	42	PD1L67	52	218	219
PD1B164	PD1H131	42	PD1L71	53	220	221
PD1B183	PD1H3	43	PD1L109	54	222	223
PD1B184	PD1H3	43	PD1L128	50	224	225
PD1B185	PD1H3	43	PD1L132	55	226	227
PD1B192	PD1H3	43	PD1L133	57	228	229
PD1B243	PD1H129	64	PD1L62	65	74	75
PD1B244	PD1H170	48	PD1L148	56	72	73
PD1B245	PD1H164	45	PD1L86	60	76	77

[2423]

[2424] **서열 번호 72 PD1B244의 HC**

[2425] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYTCNVDDHKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

[2426] **서열 번호 73 PD1B244의 LC**

[2427] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSPDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

[2428] **서열 번호 74 PD1B243의 HC**

[2429] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLSESVAYISGGGANTYYLDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASP YLS

YFDVWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDH
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK

[2430] 서열 번호 75 PD1B243의 LC

[2431] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSDYLHWYQQKPGQAPRLI KSASQISIGIPARFSGSGSGTEFTLTITSSQLQSEDAVYYCQNGHSFPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2432] 서열 번호 76 PD1B245의 HC

[2433] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSDYVISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIYGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARGTLD
RTGHLNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK

[2434] 서열 번호 77 PD1B245의 LC

[2435] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI HDASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2436] 서열 번호 212 PD1B114의 HC

[2437] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARPGLA
AAYDTGNLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTY
TCNVDHKPSNTKVDKTVKCKCEPCPPAPPA AASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[2438] 서열 번호 213 PD1B114의 LC

[2439] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRNWPPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2440] 서열 번호 214 PD1B149의 HC

[2441] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARPGLA
AAYDTGNLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTY
TCNVDHKPSNTKVDKTVKCKCEPCPPAPPA AASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[2442] 서열 번호 215 PD1B149의 LC

[2443] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNLYAWYQQKPGQAPRLI HDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRNWPPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2444] 서열 번호 216 PD1B160의 HC

[2445] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARPGLA
AAYDTGNLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTY
TCNVDHKPSNTKVDKTVKCKCEPCPPAPPA AASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[2446] 서열 번호 217 PD1B160의 LC

[2447] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQAPRLLIKDASDRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRGNWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2448] 서열 번호 218 PD1B162의 HC

[2449] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGNLDYWGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPCPAPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2450] 서열 번호 219 PD1B162의 LC

[2451] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQAPRLIIDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRGYWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2452] 서열 번호 220 PD1B164의 HC

[2453] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGNLDYWGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPCPAPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2454] 서열 번호 221 PD1B164의 LC

[2455] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLIIDASYRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRDYWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2456] 서열 번호 222 PD1B183의 HC

[2457] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGSLDYWGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPCPAPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2458] 서열 번호 223 PD1B183의 LC

[2459] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIKDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRGYWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[2460] 서열 번호 224 PD1B184의 HC

[2461] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGSLDYWGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPCPAPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2462] 서열 번호 225 PD1B184의 LC

[2463] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNLYAWYQQKPGQAPRLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP

VTKSFNRGEC

서열 번호 226 PD1B185의 HC

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFIPTGANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGSLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

서열 번호 227 PD1B185의 LC

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNLAWSYQQKPGQAPRLIYDASDRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRWNWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

서열 번호 228 PD1B192의 HC

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFIPTGANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGSLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

서열 번호 229 PD1B192의 LC

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWSYQQKPGQAPRLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

실시예 8. 세포-기반 검정에서의 PD-1 항체의 특성화

선택된 항체를 실시예 1에 기재된 프로토콜을 사용하는 MLR 및 CMV 검정에서 특성화하였다. MLR 및 CMV 검정으
로부터의 IFN- γ 유도에 대한 EC₅₀ 값을 표 27에 나타낸다. 대부분의 경우에, 항-PD-1 항체는 MLR 및 CMV 검정
양자 모두에서 IFN- γ 수준의 용량-의존성 증가를 나타냈다.

[표 27]

기원	mAb	MLR EC ₅₀ , nM	CMV EC ₅₀ , nM
파지 디스플레이	PD1B3	0.29	0.06
	PD1B91	0.05	0.03
	PD1B194	NT	NC
	PD1B195	NT	1.64
	PD1B196	0.14	0.31
	PD1B199	0.63	NC
	PD1B200	NT	3.81
	PD1B201	NT	2.60
	PD1B244	0.08	0.03
HFA	PD1B132	NT	0.07
	PD1B243	0.07	0.02
	NT: 시험하지 않음		
	NC: 수렴하지 않음		
	HFA: 인간 프레임워크 적응화		

IFN- γ 에 더하여, 2개의 검정에서 추가적인 사이토카인의 분비 수준 또한 PD-1 차단에 의해 영향을 받았다.
CMV 자극시에는, 항-PD-1 항체가 TNF- α 및 IL-4의 용량-의존성 유도를 유발한 반면에, MLR 검정에서는 그들이
TNF- α 및 IL-2 수준을 증가시켰다.

실시예 9. 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하는 인간 항-TIM-3 항체의 생성

실시예 2에 기재된 드 노보 pIX Fab 라이브러리를 제조한 인간 TIM-3-Fc 융합 단백질(R&D Systems, #2365-TM;
전장 TIM-3의 잔기 Ser22-Arg200)(huTIM-3-Fc)의 세포외 도메인에 대해 패닝하였다.

[2479] 재조합 단백질을 비오틴화(bt)하고 스트렙타비딘 자기 비드(Dynal) 상에 포획한 후, 100 nM의 최종 농도에서 드 노보 pIX Fab 라이브러리에 노출시켰다. 비-특이적 파지는 PBS-Tween 중에 세척해내고, 결합된 파지는 MC1061F' E. 콜라이 세포의 감염에 의해 회수하였다. 이러한 세포로부터 파지를 밤새 증폭하고 총 3 라운드 동안 패닝을 반복하였다. 바이오패닝의 최종 라운드 후에, 단일클론 Fab를 스트렙타비딘에 의해 ELISA 플레이트 상에 포획된 비오틴화 인간 TIM-3-Fc에 대한 결합에 대해 스크리닝하고, 분비된 Fab를 포획된 항원에 첨가한 후, 염소 항 인간 카파:HRP로 Fab를 검출하였다. 선택된 항체를 하기 표시된 바와 같이 다양한 IgG 동종형 상에서 발현시키고 클로닝하고, 추가로 특성화하였다.

[2480] **실시예 10. 마우스에서의 항-TIM-3 항체의 생성**

[2481] Balb/c 마우스를 재조합 인간 TIM-3-Fc 융합 단백질(R&D Systems, 카탈로그 #2365-TM)로 18 일에 걸쳐 면역화하였다. 비장을 수확하고, B 세포가 풍부한 개체군을 FO 마우스 골수종 세포와 융합시켜 mAb 분비 하이브리도마를 생성하였다. ELISA에 의해 하이브리도마 상청액을 TIM-3-Fc 단백질 및 무관한 인간 IgG1 Fc에 대한 결합에 대해 스크리닝하였다. 이어서, TIM-3 특이적 상청액을 TIM-3 발현 THP-1 세포에 결합하는 능력에 대해 검정하였다.

[2482] 표준 분자 생물학 기술(RT-PCR에 이어서 플라스미드 발현 벡터 내로의 PCR 단편 결찰)을 사용하여, 선택된 mAb HC 및 LC v-유전자를 TIM-3 양성 하이브리도마로부터 클로닝하였다. mAb는 재조합에 의해 발현되었으며, ELISA를 반복하여 TIM-3 특이적 결합을 확인하였다. MOE(몬트리올 소재의 CCG)를 사용하여 인간 프레임워크 적응화될 무린 항체 서열에 대한 분자 모델을 작제하고 시각적으로 조사하였다. 항원 결합, VL/VH 패킹에 영향을 줄 수 있는 잠재적 문제 위치, 및/또는 도메인 안정성에 영향을 줄 수 있는 코어 잔기를 확인하였다. VL 및 VH 둘 모두에 대해, 문제 위치가 확인된 경우에 마우스 프레임워크 서열로의 복귀 돌연변이가 있거나 없는 다중 인간 프레임워크가 제시되었다. 설계된 서열을 중쇄 및 경쇄 플라스미드 내로 클로닝하고 Expi293F 세포에서 발현시켰다. 배양 상청액 내의 발현된 항체를 정량화하고 재조합 인간 TIM-3으로 형질감염된 HEK293 세포에 대한 결합에 대해 평가하였다.

[2483] **실시예 11. 항-TIM-3 항체의 동종형**

[2484] 항체 특성화 중에, 단리된 항-TIM-3 항체의 VH 및 VL을 임의로 다양한 Fc 치환을 가진 다양한 중쇄 동종형, 및 κ 경쇄를 가진 동종이형 상에 클로닝하여 항체의 작용성 또는 발전성에 대한 동종형 전환의 효과(존재하는 경우)를 평가하였다. 사용된 다양한 동종형을 표 28에 나타낸다.

[2485] [표 28]

동종형	야생형에 비교할 때의 치환*	치환의 목적
IgG2시그마	V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S	이펙터 작용의 폐기
IgG2시그마_K409R	V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S, K409R	이펙터 작용의 폐기, 이중특이성 항체 내의 이중이량체 형성의 개선
IgG2시그마_F405L	V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S, F405L	이펙터 작용의 폐기, 이중특이성 항체 내의 이중이량체 형성의 개선
IgG4_PAA	S228P, F234A, L235A	항체 안정성, 이펙터 작용의 폐기
IgG4_PAA_F405L_R409K	S228P, F234A, L235A, F450L, R409K	항체 안정성, 이펙터 작용의 폐기, 이중특이성 항체 내의 이중이량체 형성의 개선
IgG4_S228P	S228P	항체 안정성
IgG1	야생형	
IgG1시그마	L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S	이펙터 작용의 폐기
IgG1시그마_K409R	L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S, K409R	이펙터 작용의 폐기, 이중특이성 항체 내의 이중이량체 형성의 개선
IgG1시그마_F405L	L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S, F405L	이펙터 작용의 폐기, 이중특이성 항체 내의 이중이량체 형성의 개선
IgG1_AA	L234A, L235A	이펙터 작용의 폐기
	*잔기 번호화는 EU 인덱스에 따름	

[2486]

[2487] 생성된 항체에 사용된 다양한 동종이형을 표 29에 나타낸다. 항체 중 일부는 키메라 동종이형을 가졌다. 예를 들어 항체 TM3B105 및 TM3B403은 위치 189에서 불변 영역 내의 아미노산 치환 하나가 상이하다. TM3B105 중쇄 및 경쇄 서열 번호는 각각 240 및 79이고; TM3B403 중쇄 및 경쇄 서열 번호는 각각 78 및 79이다. 2개의 항체는 동일한 특징을 가질 것으로 예상된다.

[2488] [표 29]

동종형/동종이형/치환
IgG2시그마_G2m(n-)(n) K409R
IgG2시그마_G2m(n-) K409R
IgG2시그마_G2m(n-)(n)
IgG2시그마_F405L
IgG2 K409R
IgG2시그마_G2m(n-)
IgG2
IgG4 S228P
IgG4 S228P F405L R409K
IgG4 nG4m(a) PAA F405L R409K
IgG4 PAA
IgG1시그마
IgG1 G1m(17)
IgG1 G1m(17,1) AA

[2489]

[2490] 일반적으로, CMV 검정에서 IgG2시그마 Fc를 가진 항-TIM-3 항체는 huIgG4 Fc를 가진 항-TIM-3 항체보다 더 큰 활성을 가졌다. 추가로, huIgG2 Fc를 가진 항체는 IgG2시그마와 IgG4 사이의 중간인 작용성을 나타냈다. 동종 이형은 항체 활성화에 대한 효과가 없었다.

[2491] **실시예 12. 항-TIM-3 항체의 구조적 특성화**

[2492] 다양한 캠페인을 사용하는 항체의 생성 전체에 걸쳐 표준 기술을 사용하여 항체의 cDNA 서열 및 아미노산 번역을 얻었다. 폴리펩티드 서열 결정 후에, 가변 영역 또는 전장 항체를 인코딩하는 일부 항체 cDNA를 규모-확대 발현을 위한 표준 방법을 사용하여 코돈 최적화하였다. 항체 TM3B103, TM3B105, M3B108, TM3B109, 및 TM3B113은 파지 디스플레이 라이브러리로부터 단리하였다. 항체 TM3B189, TM3B190, TM3B193, TM3B195, 및 TM3B196은 마우스를 면역화함으로써 생성하였다.

[2493] 표 30은 선택된 항-TIM-3 항체의 HCDR1 서열을 나타낸다.

[2494] 표 31은 선택된 항-TIM-3 항체의 HCDR2 서열을 나타낸다.

[2495] 표 32는 선택된 항-TIM-3 항체의 HCDR3 서열을 나타낸다.

[2496] 표 33은 선택된 항-TIM-3 항체의 LCDR1 서열을 나타낸다.

[2497] 표 34는 선택된 항-TIM-3 항체의 LCDR2 서열을 나타낸다.

[2498] 표 35는 선택된 항-TIM-3 항체의 LCDR3 서열을 나타낸다.

[2499] 표 36은 선택된 항-TIM-3 항체의 VH 서열을 나타낸다.

[2500] 표 37은 선택된 항-TIM-3 항체의 VL 서열을 나타낸다.

[2501] 표 38은 선택된 항-TIM-3 항체의 프레임워크를 나타낸다.

[2502] [표 30]

mAb 명칭	HCDR1						
	서열						서열 번호
TM3B103	N	Y	W	M	S		90
TM3B105	S	Y	A	M	S		91
TM3B109	S	Y	A	M	S		91
TM3B108	G	Y	W	M	H		92
TM3B113	D	Y	W	M	S		93
TM3B189	S	Y	V	M	Y		94
TM3B190	S	D	Y	A	W	N	95
TM3B193	D	T	Y	L	H		96
TM3B195	S	Y	W	M	Q		97
TM3B196	S	Y	G	V	H		98
TM3B291	S	Y	W	M	Q		97

[2503]

[2504] [표 31]

mAb	HCDR2																	
	서열																	서열 번호
TM3B103	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B105	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B109	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B108	A	I	S	Y	S	G	S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	100
TM3B113	V	I	K	Y	S	G	G	S	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	101
TM3B189	Y	I	N	P	Y	N	D	G	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	102
TM3B190	Y	I	N	Y	S	G	R	T	S	Y	N	P	S	L	K	S		103
TM3B193	R	I	D	P	T	N	G	N	I	K	Y	D	P	K	F	Q	G	104
TM3B195	A	I	Y	P	G	D	G	D	I	R	Y	T	Q	N	F	K	G	105
TM3B196	V	I	W	S	D	G	S	T	T	Y	N	S	A	L	K	S		106
TM3B291	A	I	Y	P	G	D	G	D	I	R	Y	T	Q	N	F	K	G	105

[2505]

[2506] [표 32]

mAb	HCDR3																
	서열																서열 번호
TM3B103	D	H	W	D	P	N	F	L	D	Y							107
TM3B105	S	P	Y	A	P	L	D	Y									108
TM3B109	N	E	E	P	D	D	R	L	D	Y							109
TM3B108	G	T	N	W	L	D	Y										110
TM3B113	E	L	E	G	V	F	D	Y									111
TM3B189	D	D	Y	D	V	A	P	F	A	Y							112
TM3B190	G	G	N	F	D	Y											113
TM3B193	P	Y	Y	G	F	F	D	Y									114
TM3B195	W	E	K	S	T	T	V	V	Q	R	N	Y	F	D	Y		115
TM3B196	Q	A	N	Y	R	Y	D	S	A	M	D	Y					116
TM3B291	W	E	K	S	T	T	V	V	Q	R	N	Y	F	D	Y		115

[2507]

[2508] [표 33]

mAb	LCDR1																
	서열																서열 번호
TM3B103	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A					117
TM3B105	R	A	S	Q	S	V	N	D	Y	L	A						118
TM3B109	K	S	S	Q	S	V	L	A	S	S	N	N	K	N	Y	L	A
TM3B108	R	A	S	Q	S	V	S	A	S	Y	L	A					117
TM3B113	R	A	S	Q	S	V	S	N	S	T	L	A					120
TM3B189	R	A	S	E	S	L	D	S	Y	G	N	S	Y	I	H		121
TM3B190	Q	A	T	Q	D	I	V	K	N	L	N						122
TM3B193	K	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A						123
TM3B195	K	A	S	E	N	V	G	T	F	V	S						124
TM3B196	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	Y	M	N		125
TM3B291	K	A	S	E	N	V	G	T	F	V	S						124

[2509]

[2510] [표 34]

mAb	LCDR2						
	서열						서열 번호
TM3B103	G	A	S	S	R	A	T 126
TM3B105	D	A	S	N	R	A	T 127
TM3B109	W	A	S	T	R	E	S 128
TM3B108	G	A	S	S	R	A	T 126
TM3B113	T	A	S	S	R	A	T 129
TM3B189	L	A	S	N	L	E	S 130
TM3B190	Y	V	T	E	L	A	E 131
TM3B193	S	A	T	Y	R	Y	T 132
TM3B195	G	A	S	N	R	Y	T 133
TM3B196	T	A	A	N	L	Q	S 134
TM3B291	G	A	S	N	R	Y	T 133

[2511]

[2512] [표 35]

mAb	LCDR3									
	서열									서열 번호
TM3B103	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B105	Q	Q	G	G	H	A	P	I	T	136
TM3B109	Q	Q	Y	Y	S	T	P	L	T	137
TM3B108	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B113	Q	Q	S	Y	T	S	P	W	T	139
TM3B189	Q	Q	N	N	E	D	P	F	T	140
TM3B190	L	Q	F	Y	E	F	P	L	T	141
TM3B193	Q	Q	H	Y	S	T	P	Y	T	142
TM3B195	G	Q	S	Y	S	Y	P	T		143
TM3B196	Q	Q	S	N	E	D	P	F	T	144
TM3B291	G	Q	S	Y	S	Y	P	T		143

[2513]

[2514] [표 36]

mAb 명칭	VH 명칭	EV 서열	서열 번호
TM3B103	TM3H21	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDHWDPNFLDYWGQGLTVTVSS	145
TM3B105	TM3H24	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGLTVTVSS	146
TM3B108	TM3H30	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYWMHWVRQAPGKGLEWVSAISYSGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGTNWLDYWGQGLTVTVSS	147
TM3B109	TM3H31	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKNEEPDDRDL DYWGQGLTVTVSS	148
TM3B113	TM3H65	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMSWVRQAPGKGLEWVSVIKYSGGSKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKELEGVFDYWGQGLTVTVSS	149
TM3B189	TM3H141	EVQLQQSGPELLKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMYVVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTS DKSSSTAYMEL SRTLSEDSAVYYCTRDDYDVAPFAYWGQGLTVTVSA	150
TM3B190	TM3H96	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWN WIRQFPGNKLEWMGYINYSGRTSYNPSLKSRSITRDT SKNQFFLQLNSVT TEDTATYYCTSGGNFDYWGQGTTLTVSS	151
TM3B193	TM3H99	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFHIKDTY LHVVKQRPEQGLEWIGRIDPTNGNIKYDPKFQ GKATITSDTSSNTAYLQLSSL TSED TAVYYCARPYYGFFDYWGQGTTLTVSS	152
TM3B195	TM3H144	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRP GQGLEWIGAIYPGDGDIRYTQNFKGKATLTADKSSSTAYMQL SSLASEDSAVYYCARWEKSTTVVQRNYFDYWGQGTTLTVSS CORRECT?	153
TM3B196	TM3H102	QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTISGFSLSYGVHWVRQPPGKGLEWLVVIWSDGSTTYNSALKSRLSISKD NSKSQVFLKMNSLQ TDDTAMYYCARQANYRYDSAMDYWGQGT SVTVSS	154
TM3B291	TM3H162	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMP GKGLEWMGAIYPGDGDIRYTQNFKGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYFDYWGQGT TVTVSS	172

[2515]

[2516] [표 37]

mAb 명칭	VL 명칭	VL 서열	서열 번호
TM3B103	PH9L1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	155
TM3B105	TM3L33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNDYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS LEPEDFAVYYCQQGGHAPITFGQGTKVEIK	156
TM3B108	PH9L1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	155
TM3B109	PYYL6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLASSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK	157
TM3B113	TM3L12	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSNSTLAWYQ QKPGQAPRLLIYTASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSYTSPWTFGQGTKVEIK	158
TM3B189	TM3L61	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESLDSYGNSYIH WYQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSKTDFT LTIDPVEADDPATYYCQQNNEDPFTFGSGTKLEIK	159
TM3B190	TM3L62	DIVMTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKNLNWYQQ KPGKPPSFLIHYVTELAEGVPSRFSGSGSGSDYSLTISN LESEDFADYYCLQFYEFPLTFGAGTKLEIK	160
TM3B193	TM3L52	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWY QQKPGQSPKLLIYSATYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTI SSVQAEDLAVYYCQQHYSTPYTFGSGTKLEIK	161
TM3B195	TM3L67	DVQMIQSPKSMMSVGERVTLSCKASENVGTFVSWY QQKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLT ISSVQAEDLADYHCGQSYSTPYTFGSGTKLEM	162
TM3B196	TM3L64	DIQMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDYSYM NWYQQKPGQPPKLLIYTAANLQSGIPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPFTFGSGTKLEIK	163
TM3B291	TM3L85	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVGTFVSWYQ QKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQGSYSYPTFGQGTKLEIK	173

[2517]

[2518] [표 38]

mAb 명칭	VH 명칭	VH 프레임워크		VL 명칭	VL 프레임워크	
		명칭	서열 번호		명칭	서열 번호
TM3B103	TM3H21	IGHV3-23	174	PH9L1	IGKV3-20	180
TM3B105	TM3H24	IGHV3-23	174	TM3L33	IGKV3-11	171
TM3B108	TM3H30	IGHV3-23	174	PH9L1	IGKV3-20	180
TM3B109	TM3H31	IGHV3-23	174	PYYL6	IGKV4-1	181
TM3B113	TM3H65	IGHV3-23	174	TM3L12	IGKV3-20	180
TM3B189	TM3H141	IGHV1-02	175	TM3L61	IGKV4-1	181
TM3B190	TM3H96	IGHV4-30	176	TM3L62	IGKV1-39	182
TM3B193	TM3H99	IGHV1-03	177	TM3L52	IGKV1-33	183
TM3B195	TM3H144	IGHV1-03	177	TM3L67	IGKV1-39	182
TM3B196	TM3H102	IGHV2-26	178	TM3L64	IGKV4-1	181
TMB291	TM3H162	IGHV5-51	179	TM3L85	IGKV1-39	182

[2519]

[2520] IGHV3-23 서열 번호 174

[2521] EVQLLESGLLVQPGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

[2522] IGHV1-02 서열 번호 175

[2523] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGRINPNSSGGTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSR LRSDDTVVYYCAR

[2524] IGHV4-30 서열 번호 176

[2525] QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR

[2526] IGHV1-03 서열 번호 177

[2527] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVTITRDT SASTAYMELSSLRSED TAVYYCAR

[2528] IGHV2-26 서열 번호 178

[2529] QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSNARMGWSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDT SKSQVVL TMTNMDPVD TATYYCARI

- [2530] IGHV5-51 서열 번호 179
- [2531] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPGSDSDTRYSPSFQGGVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCAR
- [2532] IGKV3-20 서열 번호 180
- [2533] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSP
- [2534] IGKV3-11 서열 번호 171
- [2535] EIVLTQSPATLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNWP
- [2536] IGKV4-1서열 번호 181
- [2537] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSP
- [2538] IGKV1-39 서열 번호 182
- [2539] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSYTP I
- [2540] GKV1-33 서열 번호 183
- [2541] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDFATYYCQYDNL P

[2542] **실시예 13. 항-TIM-3 항체의 특성화**

[2543] 선택된 항체를 인간 또는 사이노 세포에 대한 그의 결합, 및 리간드 갈렉틴 9 결합을 차단하는 그의 능력에 대해 특성화하였다. 표 39는 이러한 검정에서 선택된 항체의 특징을 나타낸다. 세포 결합 데이터는 $\mu\text{g/ml}$ 단위로 표현된 표시된 TIM-3 재조합 단백질로 형질감염된 세포에 대한 항체 결합의 계산된 EC_{50} 값을 나타낸다. 갈렉틴-9 저해는 표시된 항체를 이용하여 관찰된 인간 TIM-3에 대한 갈렉틴-9 결합의 저해의 최대 수준을 나타낸다. 시험 항체는 IgG2시그마 동종형으로서 시험하였다.

[2544] MSD 플레이트 상에 재조합 huTIM-3-Fc 단백질을 코팅함으로써 에피토프 맵핑 검정을 수행하였다. 플레이트를 차단하고 세척한 후, 증가하는 농도의 표지되지 않은 항-TIM-3 mAb와 함께 인큐베이션한 MSD-태그-표지된 항-TIM-3 mAb의 혼합물을 첨가하였다. 실온에서 온화하게 진탕하면서 인큐베이션한 후에, 플레이트를 세척하고 SECTOR Imager 6000으로 분석하였다. 인간 TIM-3에 대한 결합에 대해 서로 경쟁한 항체는 유사한 에피토프에 결합하는 것으로 간주되었다. 75% 초과 결합이 저해된 경우에는 양성 저해로 표시하였다. 부분 저해는 40 내지 75% 저해였다. 40% 미만의 저해는 음성으로 표기하였다.

[2545] [표 39]

mAb	세포 결합 EC_{50} , $\mu\text{g/ml}$		갈렉틴 9 저해, % 저해	에피토프 빈
	인간 세포	사이노 세포		
TM3B103	0.71	0.09	71.2	1
TM3B105	0.46	0.03	69.8	1
TM3B107			74.8	2
TM3B108	0.42	0.03	64.2	1
TM3B109			77.0	1
TM3B113			75.6	2
TM3B189	0.74	0.19	76.4	3
TM3B190	0.35	0.08	60.7	1
TM3B193			47.4	3
TM3B219	0.60	0.10	38.0	3
TM3B196			57.0	4

[2546]

[2547] **실시예 14. 항-TIM-3 항체를 특성화하기 위한 작용성 시험관내 검정의 개발**

[2548] PD-1과 같은 저해 수용체의 작용성 평가는 동종유래 수지상 세포 또는 특이적 항원, 예컨대 파상풍 변성독소 또는 CMV에 의해 자극되는 정상적 공여자로부터의 T 세포를 사용하여 실행할 수 있다. 이러한 설정에서, 항체 처리에 의한 T 세포 작용의 변화는 상청액 사이토카인 수준 또는 T 세포 활성화의 표지자를 측정함으로써 검출할 수 있다. 항-TIM-3 항체의 효과는 이러한 유형의 검정에서 매우 가변적일 수 있으며, 벌크 T 세포의 활성화 또는 작용성의 상태의 전체 변화는 거의 없다(비-항원-특이적). 반면에, 이러한 검정에서 단일 T 세포 하위-개체군/클론을 추적하기 위한 사랑체 접근법을 사용하는 것은 항-TIM-3 항체의 작용 효과를 검출하기 위해 필요한 해상도를 제공하지 않는데, 이는 이러한 T 세포 클론의 낮은 빈도 및 불균질한 작용 프로파일에 기인한다. 추

가로, 이러한 접근법은 각각의 공여자에서 CMV-특이적 T 세포에 의해 인식되는 에피토프의 사전 확인을 필요로 한다.

[2549] 최근에 CD137은 활성화 항원-특이적 T 세포에 대한 대리 표지자로서 기재되었다(문헌[Wolf *et al.*, (2007) *Blood* 110(1):201-210]; 문헌[Klinger *et al.*, (2013) *PLoS One* 8(9): e74231]). 본 발명자들의 검정에서, CD137을 사용하는 것은 CMV 항원 자극에 반응하여 확대되는 항원 특이적 CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포의 확인을 가능하게 하고 항-TIM-3 항체의 작용 효과의 검출을 가능하게 했다. CD137 발현에 더하여, 이러한 검정에서는 MSD에 의한 사이토카인 분비 또한 평가하였다

[2550] 선택된 항-TIM-3 항체의 활성화는 CMV pp65-자극 PBMC에서 시험하였다. 이러한 검정에서, CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포 둘 모두 상의 증가된 CD137 발현에 의해 입증되는 바와 같이, 항-TIM-3 항체는 T 세포 활성화를 강화하였다. 추가로, 선택된 항-TIM-3 항체는 또한 이러한 검정에서 IFN- γ 및 TNF- α 의 분비를 향상시켰다.

[2551] 표 40은 선택된 TIM-3 항체에 대해 CD137의 향상된 표면 발현을 CD8+ 또는 CD4+ 세포 상에서 평가한 CMV 검정의 결과를 나타낸다. 표는 양측 T-검정을 사용하여 생성된 p 값을 나타낸다(이분산(unequal variance)).

[2552] [표 40]

	CD8 ⁺ CD137 ⁺ , p 값			CD4 ⁺ CD137 ⁺ , p 값		
	평균	표준 편차	n	평균	표준 편차	n
TM3B103	0.043	0.025	5	0.071	0.112	3
TM3B105	0.029	0.036	6	0.01	0.017	3
TM3B107	0.182	0.188	5	0.157	0.125	3
TM3B108	0.022	0.018	5	0.01	0.01	3
TM3B109	0.035	0.041	5	0.017	0.015	3
TM3B113	0.082	0.064	6	0.05	0.026	3
TM3B189	0.027	0.026	6	0.007	0.011	3
TM3B190	0.078	0.159	6	0.004	0.005	3
TM3B193	0.467	0.252	3	0.1	NA	1
TM3B195	0.035	0.043	7	0.01	0.01	3
TM3B196	0.328	0.183	6	0.733	0.058	3
TM3B197	0.473	0.303	4	0.3	NA	1

[2553]

실시예 15. 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체의 생성

[2554]

[2555] 선택된 단일특이성 PD-1 및 TIM-3 항체를 IgG1/ κ , IgG2/ κ , 또는 IgG4/ κ 로서 발현시켰다. 단일특이성 항체 내의 위치 405 및 409(EU 번호화)에서 치환을 실행하여 후속의 시험관내 아암 교환 및 이중특이성 항체의 형성을 촉진하였다. 각각 F405L 및 K409R 치환을 갖도록 IgG1 및 IgG2 항-PD-1 및 항-TIM-3 항체를 조작하여 아암 교환 및 이중특이성 항체의 생성을 촉진하였다. IgG4 상에서 409 WT 위치는 R이므로, IgG4 항-PD-1 항체는 조작하지 않았고 IgG4 항-TIM-3 항체는 F405L 및 R409K 치환을 갖도록 조작하였다. 위치 405 및 409 치환에 더하여, S228P 치환을 갖도록 IgG4 mAb를 조작하였고 IgG2 항체는 IgG2시그마 치환(V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및 P331S)을 포함하도록 임의로 조작하였다.

[2556] 단일특이성 항체를 발현시키고 단백질 A 컬럼(HiTrap MabSelect SuRe column)을 사용하는 표준 방법을 사용하여 정제하였다. 용출 후, 풀(pool)들을 D-PBS(pH 7.2) 내로 투석하였다.

[2557] 국제 특허 출원 공개 W02011/131746호에 기재된 바와 같이 시험관내 Fab 아암 교환에서 단일특이성 PD-1 mAb 및 단일특이성 TIM-3 mAb를 조합함으로써 이중특이성 PD-1/TIM-3 항체를 생성하였다. 간략하게 말하면, PBS(pH 7 내지 7.4) 및 75 mM 2-메르캅토에탄올아민(2-MEA) 중에서 각각의 항체를 약 1 내지 20 mg/ml로 1:1 몰비로 함께 혼합하고 2 내지 6시간 동안 25 내지 37℃에서 인큐베이션한 후, 표준 방법을 사용하여 투석, 투석여과, 점선 유동 여과 및/또는 스핀 세포 여과를 통해 2-MEA를 제거하였다.

[2558] 표준 방법을 사용하여 잔류 모 PD-1 및 TIM-3 항체를 최소화하기 위해, 시험관내 Fab-아암 교환 후에 소수성 상호작용 크로마토그래피를 사용하여 이중특이성 항체를 추가로 정제하였다.

[2559] 선택된 단일특이성 항-PD-1 항체 및 항-TIM-3 항체를 시험관내 Fab 아암 교환에서 매트릭스 내에 조합하여 이중특이성 항체를 생성하였다. 표 41, 표 42, 및 표 43은 생성된 이중특이성 항체 및 그의 동종형의 VH, VL, HC, 및 LC 서열을 나타낸다. G2 항체 동종이형은 G2m(n)/(n-) 또는 G2m(n-)이었다.

[2560] 일부 실험에서는, PD-1 또는 TIM-3에 대해 1가이고 제2 아암은 gp120에 대해 불활성 결합(inert binding)인 대

조군 항체를 사용하였다. gp120 결합 아암은 서열 번호 184의 VH 및 서열 번호 185의 VL을 가졌다. 표 44는 생성된 대조군 항체를 나타낸다.

[2561] 서열 번호 184 gp120 결합 mAb의 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYRFSNFIHWVRQAPGQRFWMGWINP
YNGNKEFSAKFQDRVTFTADTSANTAYMELRSLRSADTAVYYCARVGPYSWDDSD
PQDNYYMDVWGKGTIVIVSS

[2563] 서열 번호 185 gp120 결합 mAb의 VL

EIVLTQSPGTLSPGERATFSCRSSHISRRVAWYQHPGQAPRLVIHGVSNRAS
GISDRFSGSGSGTDFTLTITRVEPEDFALYYCQVYGASSYTFGQGTKLERK

[표 41]

mAb	PD-1 결합 아암				
	VH1	VH1 서열 번호	VL1	VL1 서열 번호	동종형
PTBB14	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2시그마
PTBB15	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2시그마
PTBB16	PD1H129	64	PD1L62	65	IgG2시그마
PTBB17	PD1H129	64	PD1L62	65	IgG2시그마
PTBB24	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2시그마
PTBB30	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2시그마
PTBB27	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2
PTBB28	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2
PTBB18	PD1H129	64	PD1L62	65	IgG4 S228P
PTBB20	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG4 S228P
PTBB21	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG4 S228P

[표 42]

mAb	TIM-3 결합 아암				
	VH2	VH2 서열 번호	VL2	VL2 서열 번호	동종형
PTBB14	TM3H144	153	TM3L67	162	IgG2시그마
PTBB15	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2시그마
PTBB16	TM3H144	153	TM3L67	162	IgG2시그마
PTBB17	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2시그마
PTBB24	TM3H162	172	TM3L85	173	IgG2시그마
PTBB30	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2시그마
PTBB27	TM3H162	172	TM3L85	173	IgG2
PTBB28	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2
PTBB18	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG4 S228P
PTBB20	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG4 S228P
PTBB21	TM3H162	172	TM3L85	173	IgG4 S228P

[표 43]

mAb	서열 번호			
	PD-1 결합 아암		TIM-3 결합 아암	
	HC1	LC1	HC2	LC2
PTBB14	186	188	190	193
PTBB15	186	188	191	194
PTBB16	187	189	190	193
PTBB17	187	189	191	194
PTBB24	186	188	192	195
PTBB30	186	188	248	194
PTBB27	241	188	244	195
PTBB28	241	188	245	194
PTBB18	242	189	246	194
PTBB20	243	188	246	194
PTBB21	243	188	247	195

[2571] 서열 번호 186

- [2572] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [2573] 서열 번호 187
- [2574] EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLSVAYISGGGANTYYLDNVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYSYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [2575] 서열 번호 188
- [2576] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [2577] 서열 번호 189
- [2578] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSDYLHWYQQKPGQAPRLLIKASQSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQNGHSFPYTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [2579] 서열 번호 190
- [2580] EVQLQSGAEELARPGASVKLSCKASGYFTSYWMQWVKRPGQGLEWIGAIYPGDGDIRYTQNFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARWEKSTTVVQRNYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [2581] 서열 번호 191
- [2582] EVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSAISGGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [2583] 서열 번호 192
- [2584] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIIYPGDGDIRYTQNFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYFDYWGQGTTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [2585] 서열 번호 193
- [2586] DVQMIQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGTFVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPTFGSGTK LEMKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [2587] 서열 번호 194
- [2588] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQGGHAPIITFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

VTKSFNRGEC

[2589] 서열 번호 195

[2590] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPSSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQSYSTPTFGQGTK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

[2591] 서열 번호 241

[2592] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTY
TCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFLL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2593] 서열 번호 242

[2594] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLSVAYISGGGANTYYLDNVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYS
YFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTYTCNVDP
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[2595] 서열 번호 243

[2596] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIDFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLA
AAYDTGSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTY
TCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[2597] 서열 번호 244

[2598] EVQLVQSGAEVKKPGESLKSCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMAIYPGDGDIRYTQNFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKS
TTVVQRNYFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQT
YTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2599] 서열 번호 245

[2600] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYA
PLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDP
KPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2601] 서열 번호 246

[2602] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYA
PLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTYTCNVDP
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[2603] 서열 번호 247

[2604] EVQLVQSGAEVKKPGESLKSCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMAIYPGDGDIRYTQNFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKS
TTVVQRNYFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTK

YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
LLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

서열 번호 248

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYA
PLDYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPH
KPSNTKVDKTVRKCCVECPPCAPPAASSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[표 44]

대조군 mAb	F405L 치환을 가진 아암 1 VH/VL	K409R 치환을 가진 아암 2 VH/VL	동종형
TM3B342	gp120	TM3B195	IgG2시그마
TM3B343	gp120	TM3B299	IgG2시그마
B23B74	gp120	B23B32	IgG2시그마
PTBB23	gp120	TM3B291	IgG2시그마
PD1B355	PD1B246	gp120	IgG2시그마
PD1B356	PD1B248	gp120	IgG2시그마

실시예 16. 이종특이성 PD-1/TIM-3 항체의 특성화

생성된 이종특이성 길항 항체를 CMV 검정에서 항원-특이적 T 세포 반응을 향상시키는 그의 능력에 대해 시험하
였다. 실시예 14에 기재된 바와 같이 $CD4^{+}$ 및 CD^{+} T 세포 둘 모두 상의 CD137 발현을 평가함으로써, 그리고 배
양 상청액 내의 IFN- γ 및 TNF- α 수준에 의해, 작용성을 측정하였다. 표 45 및 표 46은 이러한 검정에서 상이
한 판독에 대해 이종특이성 PD-1/TIM-3 항체의 활성을 요약한다. 이 표에 나타낸 바와 같이, 선택된 이종특이
성 분자는 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포 상의 CD137 발현 및 분비된 IFN- γ 및 TNF- α 의 수준의 유의한 증가를
유발했다. 종합하면, huIgG2시그마 Fc를 가진 PD-1/TIM-3 이종특이성이 가장 강력한 활성을 가졌고, 그 다음은
huIgG2를 가진 분자였으며, 그 다음은 huIgG4였다.

[표 45]

mAb		통계적 유의성			
		$CD4^{+}CD137^{+}$		$CD8^{+}CD137^{+}$	
동종형	명칭	평균 p 값	표준편차	평균 p 값	표준편차
IgG2시그마	PTBB14	0.1144	0.1591	0.0002	0.0001
IgG2시그마	PTBB15	0.0467	0.0988	0.0001	0.0000
IgG2시그마	PTBB16	0.0017	0.0023	0.0001	0.0000
IgG2시그마	PTBB17	0.4148	0.5051	0.0001	0.0001
IgG2시그마	PTBB24	0.0031	0.0051	0.0001	0.0000
IgG2	PTBB27	0.0009	0.0011	0.0001	0.0000
IgG2	PTBB28	0.0003	0.0002	0.0001	0.0000
IgG4	PTBB18*	0.0353		0.0071	
IgG4	PTBB20	0.6025	0.1710	0.0004	0.0004
IgG4	PTBB21	0.1071	0.1372	0.0059	0.0081

*하나의 p 값이 보고됨

[2613] [표 46]

mAb		통계적 유의성			
		IFN- γ		TNF- α	
동종형	명칭	평균 p 값	표준편차	평균 p 값	표준편차
IgG2시그마	PTBB14	0.0001	0.0000	0.0112	0.0157
IgG2시그마	PTBB15	0.0001	0.0000	0.0005	0.0008
IgG2시그마	PTBB16	0.0001	0.0000	0.0012	0.0016
IgG2시그마	PTBB17	0.0001	0.0000	0.0001	0.0000
IgG2시그마	PTBB24	0.0001	0.0001	0.0008	0.0008
IgG2	PTBB27	0.0026	0.0030	0.3406	0.4757
IgG2	PTBB28	0.0001	0.0000	0.1437	0.1229
IgG4	PTBB18	0.0001	#DIV/0!	0.0008	#DIV/0!
IgG4	PTBB20	0.0544	0.0768	0.1754	0.2140
IgG4	PTBB21	0.0174	0.0245	0.2685	0.1103

*하나의 p 값이 보고됨

[2614]

[2615] 실시예 17. 항-PD1 항체는 종양 상의 TIM-3 발현을 상향조절한다

[2616] 종양 상의 TIM-3의 발현에 있어서 항-PD-1 항체 치료의 효과를 CT26 또는 MC38 결장 암종 마우스 모델에서 평가하였다.

[2617] Balb/c 마우스에 1×10^6 CT26 결장 암종 종양을 피하 이식하였다. 종양 세포 이식으로부터 7 일 후에, 종양을 측정하고 종양 크기에 의해 마우스를 무작위화하였다. 종양 세포 이식 후 제7일에 PBS 또는 10 mg/kg 항-마우스 PD-1 항체(클론 RMP1-14, BioXCell)를 이용한 치료를 시작하였고, 연구의 잔여기간 동안 격주로 계속하였다. TIM-3의 T 세포 발현을 분석하기 위해, 제22일에 종양을 수확하고 GentleMACS(Miltenyi)를 사용하여 해리시켰다. 생/사 및 CD3, CD4, CD8, 및 TIM-3에 대한 표지자를 이용하여 유세포측정을 위한 염색을 실행하였다. LSR Fortessa(BD) 상에서 유세포측정을 수행하였다. Flow Jo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[2618] PBS에 현탁된 5×10^5 MC-38 결장 암종 세포를 야생형 C57Bl/6 자성 마우스에 피하 이식하였다. 종양을 측정하고 종양 크기(50-100 mm³)에 의해 마우스를 무작위화하였다. 무작위화 후에 PBS 또는 10 mg/kg 항-마우스 PD-1(클론 RMP1-14, BioXCell)을 이용한 치료를 시작하였고, 연구의 잔여기간 동안 격주로 계속하였다. 종양 침윤 T 세포를 프로파일링하기 위해, 이식으로부터 12, 15, 19, 또는 22 일 후에 종양을 수확하고 GentleMACS(Miltenyi)를 사용하여 해리시켰다.

[2619] 생/사 및 CD45, Thy1, CD3, CD4, CD8, TIM-3, CD137, OX40, GITR, TIGIT에 대한 표지자를 이용하여 유세포측정을 위한 염색을 실행하였다. LSR Fortessa(BD) 상에서 유세포측정 데이터를 수집하였다. FlowJo 소프트웨어(v9.9.4)를 사용하여 데이터를 분석하고 GraphPad Prism으로 시각화하였다. GraphPad Prism에 의해 통계를 생성하였다.

[2620] 제22일에 CT26 종양으로부터 단리된 CD8⁺ T 세포 상의 TIM-3 발현의 분석에 의해, PBS 대조군에 비교하여 PD-1 치료 샘플 내의 TIM-3 발현의 증가가 밝혀졌다. 도 1a는 2개의 치료군에서 TIM-3 발현의 평균 형광 세기를 나타낸다.

[2621] TIM-3 발현은 MC-38 종양에서도 PBS 대조군에 비교할 때 항-PD-1 mAb 치료 샘플에서 증가하였다. 도 1b는 CD8⁺ TIL 개체군에서 TIM-3 발현의 기하 평균 형광 세기를 나타낸다. 도 1c는 총 CD8⁺ TIL 중 TIM-3⁺ CD8⁺ 세포의 백분율(%) 상대 빈도를 나타낸다.

[2622] 이러한 데이터는 항-PD-1 치료에 반응하여 TIM-3이 상향조절됨을 나타내며, PD-1 치료 대상에서 TIM-3 표적화에 대한 근거를 지지한다.

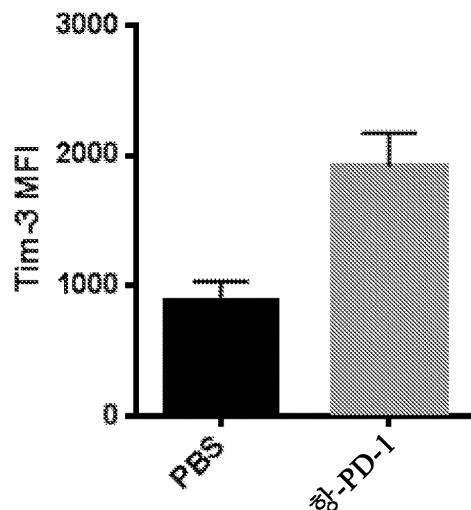
[2623] 항-마우스 PD-1 항체로 치료된 마우스로부터 단리된 MC38 종양에 침윤하는 CD8⁺ T 세포 상에서도 CD137, OX40, 및 GITR 발현을 분석하였다. 이러한 결과는 PD-1 차단 후에 TNF 패밀리에 동시자극성 수용체 CD137, OX40, 및 GITR 발현의 빈도 및 수준(gMFI) 둘 모두가 증가했음을 나타냈다. 도 2a 및 도 2b는 각각 CD8 TIL 상의 CD137 발현의 gMFI 및 상대 빈도를 나타낸다. 도 3a 및 도 3b는 각각 CD8 TIL 상의 OX40 발현의 gMFI 및 상대 빈도를 나타내고, 도 4a 및 도 4b는 각각 CD8 TIL 상의 GITR의 gMFI 및 상대 발현을 나타낸다.

- [2624] 이러한 데이터는 PD-1 치료 대상에서 CD137, OX40, 및/또는 GITR 표적화에 대한 근거를 지지한다.
- [2625] **실시예 18. PD-1 차단 후의 항-TIM-3 항체의 활성**
- [2626] CMV 검정에서 항-PD-1 항체 차단 후에 항-TIM-3 항체의 활성 또한 시험하였다. 이러한 실험에서는, 하나의 정상적 공여자로부터의 PBMC(CMV-혈청 양성)를 pp65 펩티드 풀 및 항-PD-1 항체와 함께 5 일 동안 인큐베이션하였다. 제5일에, 상청액을 수확하고 항-TIM-3 또는 항-PD-1 항체의 존재 하에 pp65 펩티드 풀로 세포를 재자극하였다. 24 시간 후에 상청액 내의 IFN- γ 수준을 측정하였다. 5 일의 항-PD-1 차단 후의 항-TIM-3 항체를 이용한 처리는 IFN- γ 수준의 유의한 증가를 유발했다. 이러한 효과는 계속된 항-PD-1 처리에 비교하여 유의했다 ($p=0.0183$). 실험에는 항-TIM-3 항체 TM3B403 및 항-PD-1 항체 PD1B244를 사용하였다. 도 5는 5 일의 항-PD-1 PD1B244를 이용한 처리 후에 PBMC를 항-TIM-3 항체 TM3B105로 처리한 CMV 검정에서 증가된 IFN- γ 수준을 나타낸다. 값들은 각각의 조건에 사용된 6회의 생물학적 반복실험의 평균을 나타낸다.
- [2627] **실시예 19. 항-TIM-3 항체의 에피토프 맵핑**
- [2628] 용액 수소/중수소 교환-질량 분석법(HDX-MS: hydrogen/deuterium exchange-mass spectrometry)을 수행하여 TM3B403 및 TM3B291의 결합 에피토프를 확인하였다. 실험을 위해, TM3B403 및 TM3B291의 VH 및 VL을 C-말단에 헥사히스티딘 태그를 가진 IgG1 Fab로서 클로닝하였다. 현탁 진탕 플라스크(suspension shake flask) 내에서 HEK293 Expi 세포의 일시적 형질감염으로부터 Fab가 생성되었다. R&D Systems로부터의 마우스 골수종 세포주(NSO 유래)에서 생성된 TIM-3 IgG1 Fc 키메라, Ser22-Arg200(등록 # Q8TDQ0)(카탈로그 # 2365-TM)을 사용하였다.
- [2629] H/D 교환을 위해, Fab 섭동을 분석하기 위해 사용된 절차는 이전에 기재된 것들과 유사하였으며(문헌[Hamuro *et al.*, Biomolecular Techniques 14: 171-182, 2003]; 문헌[Horn *et al.*, Biochemistry 45: 8488-8498, 2006]), 일부 변형이 있었다. 간략하게 말하면, 탈글리코실화 인간 TIM-3/Fc 융합 단백질 또는 탈글리코실화 인간 TIM-3-Fc 플러스 Fab 혼합물을 산화중수소 표지용 완충액과 함께 0°C에서 최대 2 시간의 다양한 시간 동안 인큐베이션하였다. 구아니딘 하이드로클로라이드를 첨가함으로써 중수소 교환을 켜고 켜진 샘플에 대해 온-컬럼 펩신 분해 및 LC-MS 분석을 수행하였다. MS 전용 방식(MS only mode)으로 질량 스펙트럼을 기록하였다. 중수소 혼입의 계산을 위해, 제공된 펩티드에 대한 질량 스펙트럼을 추출된 이온 크로마토그램 피크에 걸쳐 조합하고 가중 평균 m/z 를 계산하였다. 천연 펩티드의 질량(0 min)으로부터 가중 평균 질량까지의 질량 증가는 중수소 혼입의 수준에 상응한다. 약 98.4%의 단백질이 특이적 펩티드로 맵핑될 수 있었다.
- [2630] 확인된 펩티드에서의 중수소 수준을 LC-MS 상에서의 질량 시프트로부터 모니터링하였다. 펩티드에 대한 교환 시간에 걸쳐 중수소 수준 및/또는 경사에 유의한 차이를 나타내는, 선택된 중수소 추적 곡선을 플로팅하였다. 탈글리코실화 인간 Tim-3/Fc 융합 단백질은 서열 ³²WGKGACPVFECGNVL₄₇, (서열 번호 261)에서 TM3B403에 결합시에, 그리고 서열 ⁹⁰RIQIPGIMNDEKF₁₀₂, (서열 번호 262)에서 TM3B291에 결합시에 중수소 흡수의 유의한 감소를 나타냈다. 따라서 Fab에 결합시에 중수소 흡수의 유의한 감소를 가진 이러한 영역을 mAb의 주된 에피토프로 간주할 수 있다.
- [2631] 세그먼트, ⁵⁰DERDVNY₅₆, (서열 번호 263)은 TM3B403 또는 TM3B291에 결합시에 보통 정도의 중수소 교환의 감소를 나타냈다. 이러한 영역 또한 둘 모두의 항체에 대한 잠재적 에피토프로 간주할 수 있다.
- [2632] TM3B403 또는 TM3B291에 대한 주요 결합 에피토프는 상이하다. 그러나, 그들은 HDX 맵핑 결과에 기초하여 유사한 보통 정도의 보호 영역, ⁵⁰DERDVNY₅₆, (서열 번호 263)을 공유할 수 있다. 이러한 영역이 둘 모두의 Fab 분자에 대한 공통의 결합 에피토프 영역에 기여하는지 평가하는 것을 보조하기 위해, 경쟁 ELISA를 수행하였다. 제조된 인간 Tim-3/Fc 단백질을 플레이트 상에 직접 코팅한 후, 이를 차단하고 세척하였다. 상이한 농도의 표지되지 않은 TM3B105 또는 TM3B291과 함께 사전-인큐베이션한 루테튬(Ru)-표지된 TM3B291 Fab의 혼합물. 플레이트를 인큐베이션하고, 세척하고, 각각의 웰 내로 MSD Read Buffer T를 분주한 후, SECTOR Imager 6000(메릴랜드주 게이터스버그 소재의 Meso Scale Discovery)으로 판독하였다.
- [2633] 경쟁 분석은 TIM-3에 대한 결합에 대해 TM3B403이 TM3B291과 경쟁했음을 입증하였다. 이러한 결과는 보통 정도로 보호된 영역, DERDVNY(서열 번호 263)가 둘 모두의 항체에 대한 에피토프의 부분이라는 것, 또는 항체들이 그의 에피토프의 근접성으로 인해 서로의 결합을 입체적으로 차단할 수 있다는 것을 표시할 수 있을 것이다.

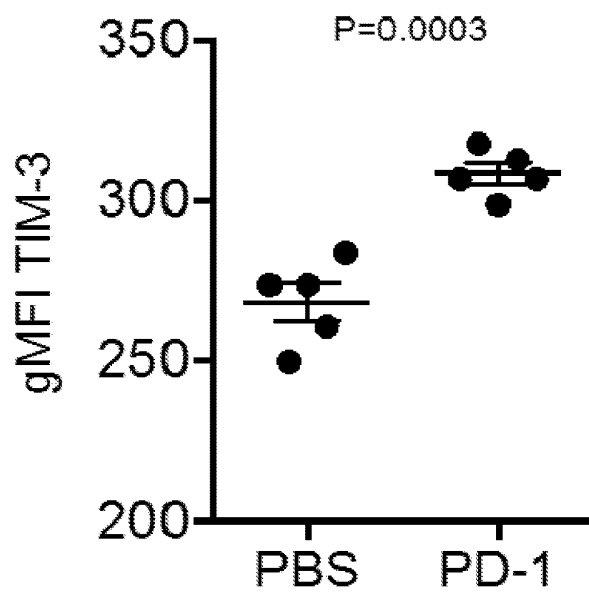
- [2634] 실시예 20. TIM-3 차단은 CD8⁺ TIL 상의 TIGIT 발현을 증가시킨다
- [2635] 종양 내의 TIGIT의 발현에 대한 항-TIM-3 항체 치료의 효과를 CT26 및 MC38 결장 암종 마우스 모델에서 평가하였다. 10 mg/ml 항-TIM-3 항체 RMT3-23(Bioxcell)을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 17에 기재된 바와 같이 연구를 수행하였다.
- [2636] CT26(도 19a, 도 19b) 및 MC38(도 20a, 도 20b) 종양 모델 둘 모두에서 TIM-3 차단 후에 CD8⁺ TIL 상의 TIGIT 발현(도 19a, 도 20a) 및 TIGIT⁺ TIL의 상대 빈도(도 19b, 도 20b)가 상승되었다.
- [2637] 실시예 21. 흑색종 환자 PBMC에서 생체의 PD-1 차단 후에 TIM-3 발현이 증가한다
- [2638] 치료 미접촉 흑색종 환자로부터의 PBMC를 항-PD-1 또는 항-TIM-3 작용 차단성 항체의 존재 하에 흑색종 항원 펩티드 풀(NY-ESO, gp100, MART-1)로 자극하였다. 제6일에 펩티드-재자극 세포 상에서 TIM-3의 발현을 평가하였다. 결과는 대조군 또는 TIM-3 처리 PBMC에 비교하여 항-PD-1 처리 샘플에서 TIM-3⁺ CD8⁺ T 세포의 빈도의 유의한 증가를 나타냈다(도 21).
- [2639] 제0일에, 치료 미접촉 흑색종 환자로부터의 냉동 PBMC를 37℃ 수조에서 신속하게 해동시켰다. 세포를 해동시키고, 세척하고, 완전 RPMI 배지(RPMI + 10% FBS + 1% 소듐 피루베이트 + 1% NEAA + 1% pen/strep) 내에서 계수하였다. 항-PD-1 또는 항-TIM-3 작용 차단성 항체(각각 PD1B244 및 TM3B403) 및 1 µg/mL의 흑색종 항원 펩티드 풀(NY-ESO, gp100, MART-1)의 존재 또는 부재 하에 6 일 동안 37C에서 96 웰, U-바닥 플레이트에 200,000 세포/웰로 세포를 플레이팅하였다. 제6일에 세포를 펩티드 풀로 재자극하고 PD-1 및 TIM-3의 발현뿐만 아니라 T 세포 활성화 및 증식 표지자에 대해 유세포측정에 의해 분석하였다.
- [2640] 실시예 22. IL-2 자극 PBMC에서 항-TIM-3 항체는 활성화 NK 세포의 빈도를 증가시킨다
- [2641] 인간 PBMC를 IL-2(20U)로 자극한 검정에서 활성화 NK 세포의 빈도에 대한 항-TIM-3 항체 TM3B403의 효과를 결정하였다. 소정 범위의 mAb 농도에서 처리 후 48 시간에 유세포측정에 의해 CD69 및 CD25의 빈도, NK 세포 활성화의 표지자를 평가하였다. CD69 양성 세포의 백분율(도 22a) 또는 CD25 양성 세포의 백분율(도 22b)에 의해 활성화를 평가했을 때, TM3B403은 활성화 NK 세포의 빈도를 증가시켰다.

도면

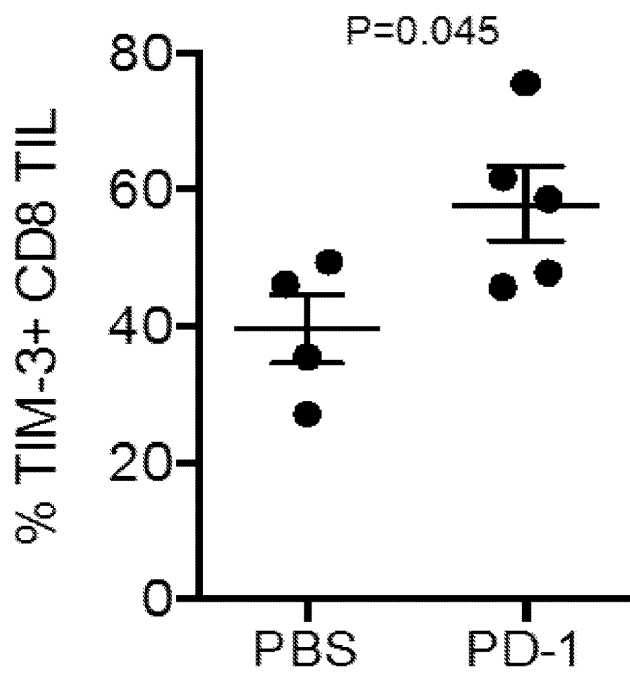
도면1a



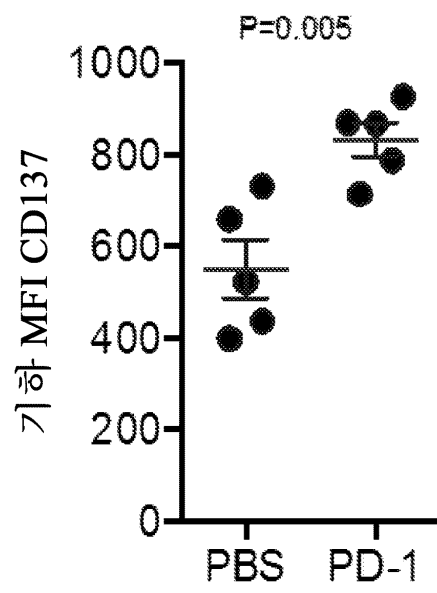
도면1b



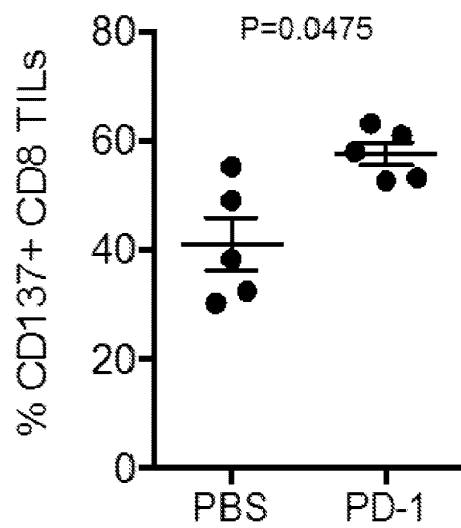
도면1c



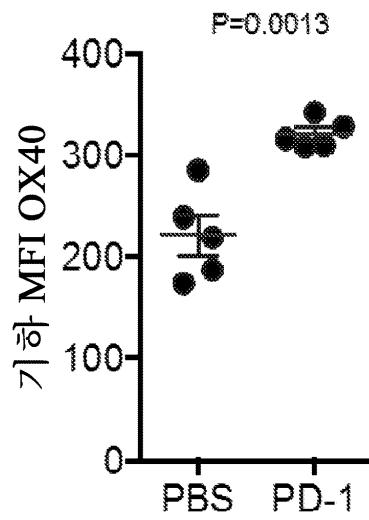
도면2a



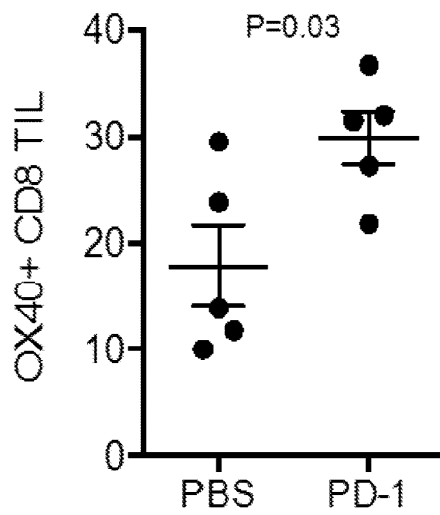
도면2b



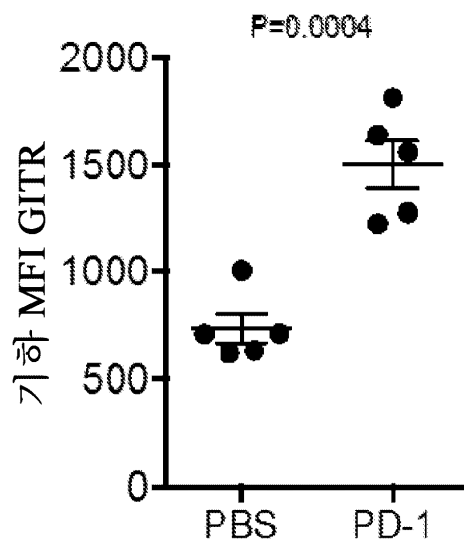
도면3a



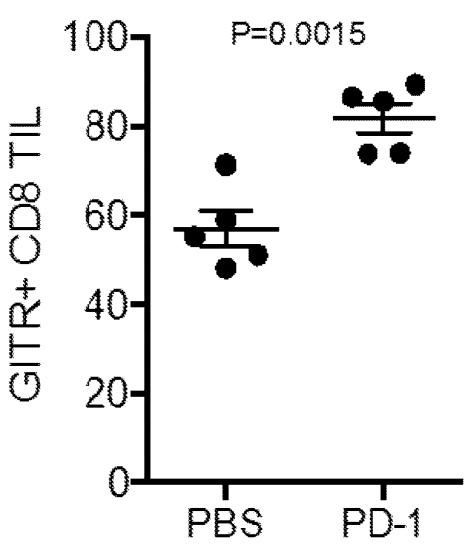
도면3b



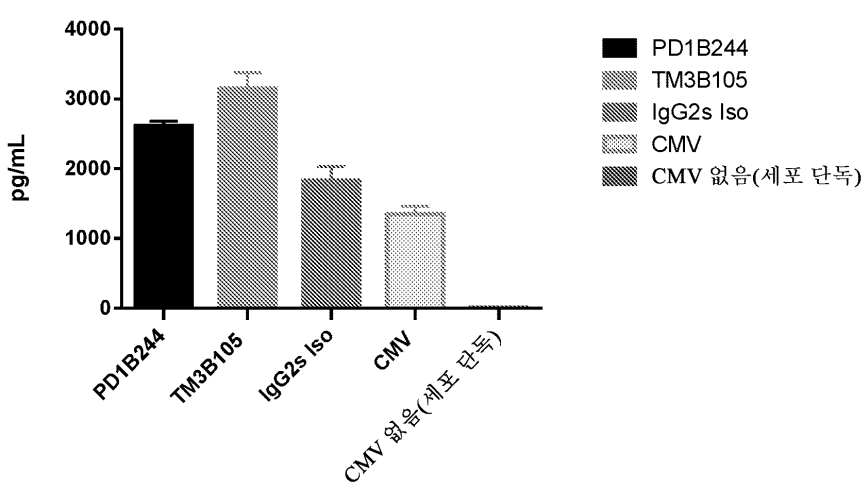
도면4a



도면4b



도면5



도면6

항제	HCDR1					
	서열					서열 번호
PD1B114	S	Y	A	I	S	10
PD1B149	S	Y	A	I	S	10
PD1B160	S	Y	A	I	S	10
PD1B162	S	Y	A	I	S	10
PD1B164	S	Y	A	I	S	10
PD1B11	S	Y	A	I	S	10
PD1B183	S	Y	A	I	S	10
PD1B184	S	Y	A	I	S	10
PD1B185	S	Y	A	I	S	10
PD1B187	S	Y	A	I	S	10
PD1B71	S	Y	A	I	S	10
PD1B177	D	Y	V	I	S	11
PD1B70	S	Y	A	I	S	10
PD1B175	S	Y	V	I	H	12
PD1B194	S	Y	A	I	S	10
PD1B195	S	Y	A	I	S	10
PD1B196	S	Y	A	I	S	10
PD1B197	S	Y	V	I	H	12
PD1B198	S	Y	V	I	H	12
PD1B199	D	Y	V	I	S	11
PD1B200	D	Y	V	I	S	11
PD1B201	D	Y	V	I	S	11
HCDR1 속	X ₁	Y	X ₂	I	X ₃	82

PD-1 mAb HCDR1 속 서열:

X₁YX₂IX₃ (서열 번호 82),

상기 식에서,

X₁은 S 또는 D이고;

X₂는 V 또는 A이며;

X₃은 H 또는 S이다.

도면7

항체	HCDR2																	
	서열																서열 번호	
PD1B114	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B149	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B160	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B162	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B164	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B11	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B183	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B184	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B185	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B187	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B71	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B177	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B70	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B175	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B194	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B195	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B196	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B197	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B198	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B199	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B200	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B201	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
HCDR2 속	G	I	I	P	I	X ₄	X ₅	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	83

PD-1 mAb HCDR2 속 서열:

GIIPIX₄X₅TANYAQKFQG (서열 번호 83),

상기 식에서,

X₄는 Y 또는 F이고;

X₅는 G 또는 D이다.

도면8

항체	HCDR3															서열 번호
	서열															
PD1B114	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B149	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B160	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B162	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B164	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B11	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B183	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B184	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B185	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B187	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B194	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B195	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B196	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
HCDR3 속 1	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	X ₆	L	D	Y	84	

PD-1 mAb HCDR3 속 1

PGLAAAYDTGX₆LDY(서열 번호 84),

상기 식에서,

X₆은 N 또는 S이다.

도면9

항체	HCDR3												서열 번호
	서열												
PD1B71	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18	
PD1B177	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18	
PD1B70	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19	
PD1B175	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19	
PD1B197	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19	
PD1B198	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19	
PD1B199	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18	
PD1B200	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18	
PD1B201	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18	
HCDR3 속 2	G	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	T	G	X ₁₁	L	D	Y	85	

PD-1 mAb HCDR3 속 2

GX₇X₈X₉X₁₀TGX₁₁LDY(서열 번호 85),

상기 식에서,

X₇은 T 또는 Y이고;

X₈은 L 또는 V이며;

X₉은 D 또는 R이고;

X₁₀은 R 또는 A이며;

X₁₁은 H 또는 M이다.

도면10

항체	LCDR1											
	서열										서열 번호	
PD1B114	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B149	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B160	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B162	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B164	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B11	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B183	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B184	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B185	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B187	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B71	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B177	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B70	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B175	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B194	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B195	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B196	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B197	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
PD1B198	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B199	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B200	R	A	S	Q	S	V	D	N	Y	L	A	25
PD1B201	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
LCDR1 속	R	A	S	Q	S	V	X ₁₂	X ₁₃	Y	L	A	86

PD-1 mAb LCDR1 속

RASQSVX₁₂X₁₃YLA(서열 번호 86),

상기 식에서,

X₁₂는 S, R, 또는 D이고;

X₁₃은 S 또는 N이다.

도면11

항체	LCDR2							
	서열							서열 번호
PD1B114	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B149	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B160	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B162	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B164	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B11	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B183	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B184	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B185	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B187	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B71	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B177	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B70	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B175	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B194	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B195	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B196	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B197	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B198	D	A	S	S	R	A	T	29
PD1B199	D	A	S	T	R	A	T	30
PD1B200	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B201	D	A	S	N	R	A	T	26
LCDR2 속	D	A	S	X ₁₄	R	A	T	87

PD-1 mAb LCDR2 속

DASX₁₄RAT(서열 번호 87),

상기 식에서,

X₁₄는 N, D, Y, S, 또는 T이다.

도면12

항체	LCDR3										서열 번호
	서열										
PD1B114	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31	
PD1B149	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32	
PD1B160	Q	Q	R	G	N	W	P	L	T	33	
PD1B162	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34	
PD1B164	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35	
PD1B11	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31	
PD1B183	Q	Q	R	G	Y	W	P	L	T	36	
PD1B184	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32	
PD1B185	Q	Q	R	W	N	W	P	L	T	37	
PD1B187	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32	
PD1B71	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31	
PD1B177	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31	
PD1B70	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31	
PD1B175	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31	
PD1B194	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35	
PD1B195	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34	
PD1B196	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32	
PD1B197	Q	Q	R	A	Y	W	P	L	T	38	
PD1B198	Q	Q	R	A	E	W	P	L	T	39	
PD1B199	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32	
PD1B200	Q	Q	R	S	A	W	P	L	T	40	
PD1B201	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32	
LCDR3 속	Q	Q	R	X ₁₅	X ₁₆	W	P	L	T	88	

PD-1 mAb LCDR3 속:

QQRX₁₅X₁₆WPLT(서열 번호 88),

상기 식에서,

X₁₅는 S, N, G, E, D, W, E, 또는 A이고;

X₁₆은 N, Y, E, 또는 A이다.

도면13

mAb 명칭	HCDR1						
	서열						서열 번호
TM3B103	N	Y	W	M	S		90
TM3B105	S	Y	A	M	S		91
TM3B109	S	Y	A	M	S		91
TM3B108	G	Y	W	M	H		92
TM3B113	D	Y	W	M	S		93
HCDR1 속	X ₁₇	Y	X ₁₈	M	X ₁₉		164

TIM3 mAb HCDR1 속:

X₁₇YX₁₈MX₁₉(서열 번호 164),

상기 식에서,

X₁₇은 N, S, G, 또는 D이고;

X₁₈은 W 또는 A이며;

X₁₉는 S 또는 H이다.

도면14

mAb	HCDR2																	
	서열																	서열 번호
TM3B103	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B105	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B109	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B108	A	I	S	Y	S	G	S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	100
TM3B113	V	I	K	Y	S	G	G	S	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	101
HCDR2 속	X ₂₀	I	X ₂₁	X ₂₂	S	G	G	S	X ₂₃	Y	Y	A	D	S	V	K	G	165

TIM-3 mAb HCDR2 속

X₂₀IX₂₁X₂₂SGGSX₂₃YYADSVKKG(서열 번호 165),

상기 식에서,

X₂₀은 A 또는 V이고;

X₂₁은 S 또는 K이며;

X₂₂는 G 또는 Y이고;

X₂₃은 T 또는 K이다.

도면15

mAb	HCDR3										
	서열										서열 번호
TM3B103	D	H	W	D	P	N	F	L	D	Y	107
TM3B105	S	P	-	-	Y	A	P	L	D	Y	108
TM3B109	N	E	E	P	D	D	R	L	D	Y	109
TM3B108	G	T	N				W	L	D	Y	110
TM3B113	E	L	E			G	V	F	D	Y	111
HCDR3 속	X ₂₄	X ₂₅	X ₂₆	X ₂₇	X ₂₈	X ₂₉	X ₃₀	X ₃₁	D	Y	166

X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁DY(서열 번호 166),

상기 식에서,

X₂₄는 D, S, N, G, 또는 E이고;

X₂₅는 H, P, E, T, 또는 L이며;

X₂₆은 W, E, N이거나 결실되고;

X₂₇은 D, P이거나 결실되며;

X₂₈은 P, Y, D이거나 결실되고;

X₂₉는 N, A, D, G이거나 결실되며;

X₃₀은 F, P, R, W, 또는 V이고;

X₃₁은 L 또는 F이다.

도면16

mAb	LCDR1																		
	서열																		서열 번호
TM3B103	R	A	S	Q	S	V	S	S	-						S	Y	L	A	117
TM3B105	R	A	S	Q	S	V	N	-							D	Y	L	A	118
TM3B109	K	S	S	Q	S	V	L	A	S	S	N	N	K	N	Y	L	A		119
TM3B108	R	A	S	Q	S	V	S	S							S	Y	L	A	117
TM3B113	R	A	S	Q	S	V	S	N							S	T	L	A	120
LCDR1 속	X ₃₂	X ₃₃	S	Q	S	V	X ₃₄	X ₃₅	X ₃₆	X ₃₇	X ₃₈	X ₃₉	X ₄₀	X ₄₁	X ₄₂	X ₄	L	A	167

X₃₂X₃₃SQSVX₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂LA(서열 번호 167),

상기 식에서,

X₃₂는 R 또는 K이고;

X₃₃은 A 또는 S이며;

X₃₄는 S, N, 또는 L이고;

X₃₅는 S, A, N이거나 결실되며;

X₃₆은 S이거나 결실되고;

X₃₇은 S이거나 결실되며;

X₃₈은 N이거나 결실되고;

X₃₉는 N이거나 결실되며;

X₄₀은 K이거나 결실되고;

X₄₁은 S, D, 또는 N이며;

X₄₂는 Y 또는 T이다.

도면17

mAb	LCDR2							
	서열							서열 번호
TM3B103	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B105	D	A	S	N	R	A	T	127
TM3B109	W	A	S	T	R	E	S	128
TM3B108	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B113	T	A	S	S	R	A	T	129
LCDR2 속	X ₄₃	A	S	X ₄₄	R	X ₄₅	X ₄₆	168

TIM-3 mAb LCDR2 속

X₄₃ASX₄₄RX₄₅X₄₆(서열 번호 168),

상기 식에서,

X₄₃은 G, D, W, 또는 T이고;

X₄₄는 S, N, 또는 T이며;

X₄₅는 A 또는 E이고;

X₄₆은 T 또는 S이다.

도면18

mAb	LCDR3									
	서열									서열 번호
TM3B103	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B105	Q	Q	G	G	H	A	P	I	T	136
TM3B109	Q	Q	Y	Y	S	T	P	L	T	137
TM3B108	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	138
TM3B113	Q	Q	S	Y	T	S	P	W	T	139
LCDR3 속	Q	Q	X ₄₇	X ₄₈	X ₄₉	X ₅₀	P	X ₅₁	T	169

QQX₄₇X₄₈X₄₉X₅₀PX₅₁T(서열 번호 169),

상기 식에서,

X₄₇은 Y, G, 또는 S이고;

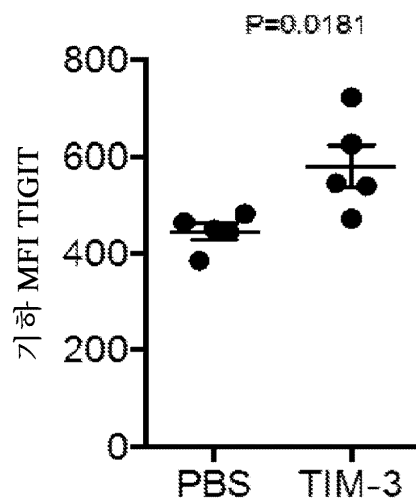
X₄₈은 G 또는 Y이며;

X₄₉는 S, H, 또는 T이고;

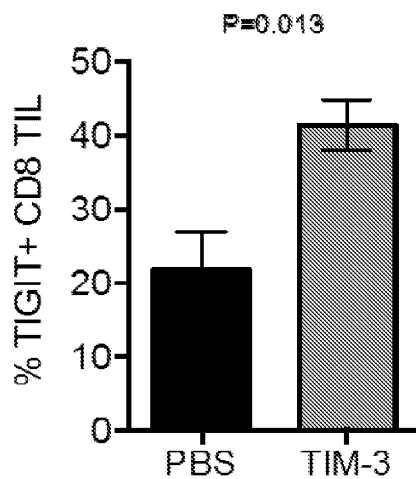
X₅₀은 S, A, 또는 T이며;

X₅₁은 L, I, 또는 W이다.

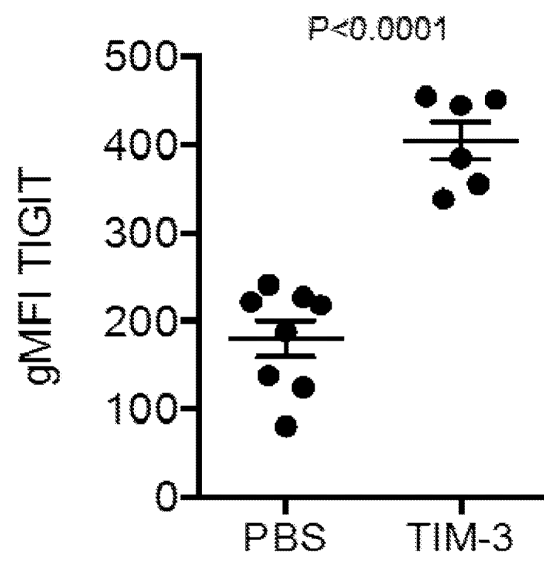
도면19a



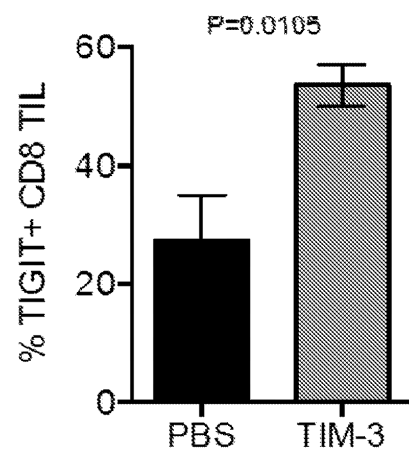
도면19b



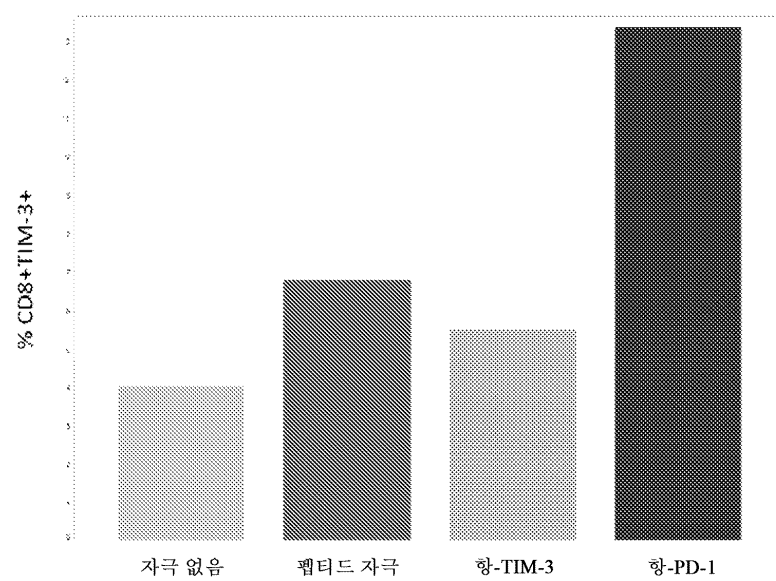
도면20a



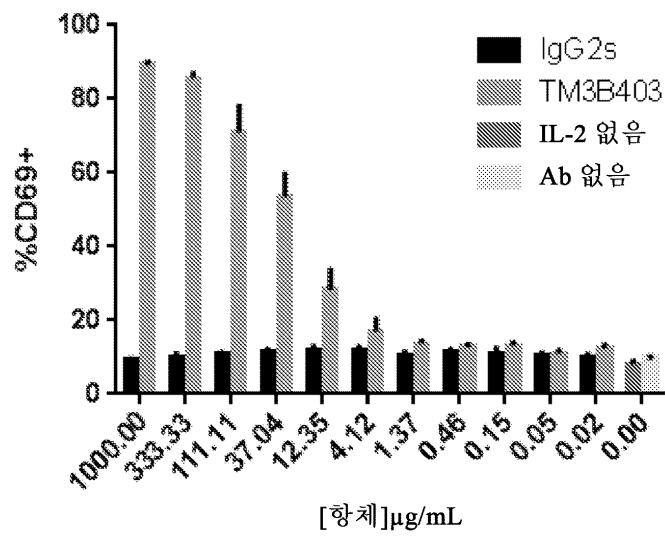
도면20b



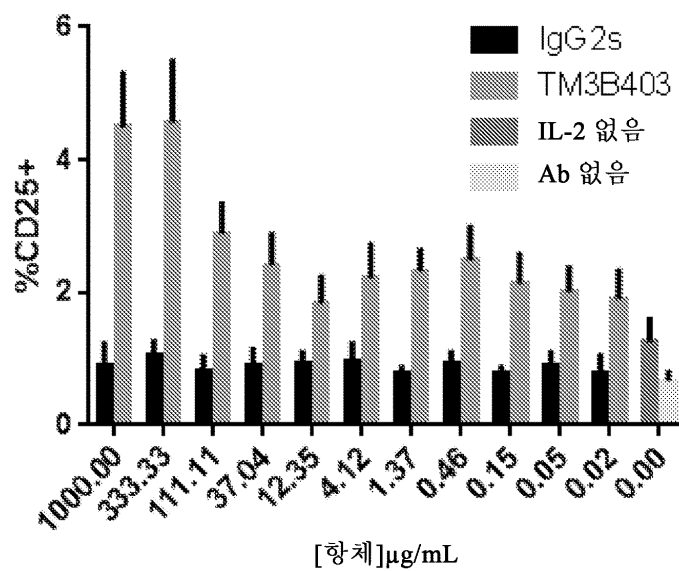
도면21



도면22a



도면22b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DeAngelis, Nikki A

Powers, Gordon

Sabins, Nina Chi

Santulli-Marotto, Sandra

Verona, Raluca

Wiehagen, Karla R

<120> Antibodies specifically binding PD-1 and their uses

<130> JBI5071WOPCT

<140> To Be Assigned

<141> 2016-11-01

<150> 62/250,095

<151> 2015-11-03

<160> 312

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

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

65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser

145 150 155 160
Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala

165 170 175
Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190
Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe

195 200 205
Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220
Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240
Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255
Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu

260 265
<210> 2
<211> 149
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

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

100	105	110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg		
115	120	125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly		
130	135	140
Gln Phe Gln Thr Leu		
145		
<210> 3		
<211> 268		
<212> PRT		
<213> Macaca fascicularis		
<400> 3		
Pro Gly Trp Phe Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Ala Pro Thr		
1 5 10 15		
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Leu Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe		
20 25 30		
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr		
35 40 45		
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu		
50 55 60		
Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu		
65 70 75 80		
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn		
85 90 95		
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala		
100 105 110		
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg		
115 120 125		
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly		
130 135 140		
Gln Phe Gln Ala Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser		

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

 Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Ala Pro Cys Val Pro Glu
 210 215 220
 Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Leu Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Pro Arg Pro
 245 250 255
 Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 260 265

 <210> 4

 <211

 > 149

 <212> PRT

 <213> Macaca fascicularis

 <400> 4

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

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

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110
 Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125
 Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140
 Gln Phe Gln Ala Leu
 145
 <210> 5
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
 1 5 10 15
 Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
 20 25 30
 Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
 35 40 45
 Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
 50 55 60
 Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
 85 90 95
 Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
 100 105 110
 Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
 115 120 125
 Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
 130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys

145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr

165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr

180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile

195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg

210 215 220

<210> 6

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu

20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln

35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg

50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro

115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr
210 215 220
<210> 7
<211> 222
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 7
Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly

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

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

115 120 125
Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro

130 135 140
Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly

145 150 155 160
Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Leu Asn Val

165 170 175
Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys

180 185 190
Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val

195 200 205
Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg Thr

210 215 220

<210> 8

<211> 201

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly

1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn

20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln

65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu

85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu

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

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

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr
 195 200

<210> 9

<211> 143

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala
 1 5 10 15

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

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
 85 90 95
 Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu
 100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser
115 120 125
Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln
130 135 140

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR1

<400> 10

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR1

<400> 11

Asp Tyr Val Ile Ser

1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR1

<400> 12

Ser Tyr Val Ile His

1 5

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR2

<400> 13

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR2

<400> 14

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR2

<400> 15

Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR3

<400> 16

Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR3

<400> 17

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

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR3

<400> 18

Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody HCDR3

<400> 19

Gly Tyr Val Arg Ala Thr Gly Met Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR1

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR1

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR1

<400>

> 22

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR1

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR1

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210>

> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR1

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR2

<400> 26

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR2

<400> 27

Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr

1 5

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR2

<400> 28

Asp Ala Ser Tyr Arg Ala Thr

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR2

<400> 29

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR2

<400> 30

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 31

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 32

Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 33

Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 34

Gln Gln Arg Glu Tyr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 35

Gln Gln Arg Asp Tyr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 36

Gln Gln Arg Gly Tyr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 37

Gln Gln Arg Trp Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 38

Gln Gln Arg Ala Tyr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 39

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 39

Gln Gln Arg Ala Glu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 antibody LCDR3

<400> 40

Gln Gln Arg Ser Ala Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 41

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H24

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 42
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> PD1H131

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 43
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1H3
 <400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 44
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1H108
 <400> 44
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

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

 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 45

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H164

<400> 45

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

 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
Ala Arg Gly Thr	Leu Asp Arg Thr	Gly His Leu Asp Tyr	Trp Gly Gln
100	105	110	
Gly Thr Leu Val	Thr Val Ser Ser		
115	120		

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H107

<400> 46

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

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr	Ile Thr Ala Asp Glu Ser	Thr Ser Thr Ala Tyr
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser	Leu Arg Ser Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys
85	90	95
Ala Arg Gly Tyr Val	Arg Ala Thr Gly Met Leu	Asp Tyr Trp Gly Gln
100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr	Val Ser Ser	
115	120	

<210> 47

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H163

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Tyr Val Arg Ala Thr Gly Met Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H170

<400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PH9L3

<400> 49

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

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

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L128

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L101

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 52
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1L67
 <400> 52
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Tyr Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 53
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1L71
 <400> 53
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr

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

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

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PDIL109

<400> 54

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

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

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

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L132

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L148

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L133

<400> 57

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

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

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L185

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Tyr Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L187

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Glu Trp Pro Leu

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 60
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1L86
 <400> 60
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 His Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 61
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1L168
 <400> 61
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ala Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L190

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 63

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H130

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 64

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1H129

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210

> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1L62

<400> 65

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

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1 antibody HCDR1

<400> 66

Arg Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1 antibody HCDR2

<400> 67

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

1 5 10 15

Gly

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1 antibody HCDR3

<400> 68

Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1 antibody LCDR1

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1 antibody LCDR2

<400> 70

Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1 antibody LCDR3

<400> 71

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 72

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1B244 HC

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 73

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1B244 LC

<400> 73

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

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

210

<210> 74

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1B243 HC

<400> 74

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

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

305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

 325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

 340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

 370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

 405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

 420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 435 440

<210> 75

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1B243 LC

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 76

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD1B245 HC

<400> 76

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

 <210> 77
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD1B245 LC
 <400> 77

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

 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 His Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

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

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

<210> 78

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM3 antibody heavy chain

<400> 78

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

35	40	45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn		
180	185	190
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro		
225	230	235
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
245	250	255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
260	265	270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
275	280	285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 79

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody light chain

<400> 79

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asp Tyr
20 25 30

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

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

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

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

210
<210> 80
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> TIM-3 antibody heavy chain
<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20	25	30	
Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe			
50	55	60	
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp			
100	105	110	
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
115	120	125	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu			
130	135	140	
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
145	150	155	160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
165	170	175	
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
180	185	190	
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn			
195	200	205	
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg			
210	215	220	
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala			
225	230	235	240
Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu			
260	265	270	

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 81

<211> 213

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody light chain

<400> 81

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 82
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD-1 HCDR1 genus
 <220><221> 1MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ser or Asp

<220><221> 1MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Val or Ala

<220><221> 1MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be His or Ser

<400> 82

Xaa Tyr Xaa Ile Xaa

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 HCDR2 genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Tyr or Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Gly or Asp

<400> 83

Gly Ile Ile Pro Ile Xaa Xaa Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 HCDR3 genus 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Asn or Ser
 <400> 84
 Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Xaa Leu Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD-1 HCDR3 genus 2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Thr or Tyr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)

 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Asp or Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg or Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is His or Met
 <400> 85
 Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gly Xaa Leu Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 86
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PD-1 LCDR1 genus
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser, Arg or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ser or Asn

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 LCDR2 genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asn, Asp, Tyr, Ser or Thr

<400> 87

Asp Ala Ser Xaa Arg Ala Thr

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PD-1 LCDR3 genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser, Asn, Gly, Glu, Asp, Trp or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Asn, Tyr, Glu or Ala

<400> 88

Gln Gln Arg Xaa Xaa Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 89

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp

20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg

35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys

100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro

115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu

130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn

145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala

165 170 175

Thr Ile Arg

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody HCDR1
 <400> 90

Asn Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 91

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 92

Gly Tyr Trp Met His

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 93

Asp Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 94

Ser Tyr Val Met Tyr

1 5

<210> 95

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 95

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 96

Asp Thr Tyr Leu His

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 97

Ser Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR1

<400> 98

Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 99

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

1 5 10 15

Gly

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 100

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

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 102

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 103

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 103

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

1 5 10 15

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 104

Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 105

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 105

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

1 5 10 15
Gly

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 106

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

1 5 10 15

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR2

<400> 107

Asp His Trp Asp Pro Asn Phe Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 108

Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr

1 5

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 109

Asn Glu Glu Pro Asp Asp Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 110

Gly Thr Asn Trp Leu Asp Tyr

1 5

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 111

Glu Leu Glu Gly Val Phe Asp Tyr

1 5

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 112

Asp Asp Tyr Asp Val Ala Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 113

Gly Gly Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 114

Pro Tyr Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 115

Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody HCDR3

<400> 116

Gln Ala Asn Tyr Arg Tyr Asp Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 117

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 117

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 118

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asp Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 119

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

1 5 10 15

Ala

<210> 120

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 120

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 121

Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Tyr Ile His

1 5 10 15

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 122

Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 123

Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 124

Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe Val Ser

1 5 10

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR1

<400> 125

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 126

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2
 <400> 126
 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5
 <210> 127
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2
 <400> 127
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5
 <210> 128
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2
 <400> 128
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 129
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2
 <400> 129
 Thr Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5
 <210> 130
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2

<400> 130
 Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2

<400> 131
 Tyr Val Thr Glu Leu Ala Glu
 1 5

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2

<400> 132
 Ser Ala Thr Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> TIM-3 antibody LCDR2

<400> 133
 Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR2

<400> 134

Thr Ala Ala Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 135

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 136

Gln Gln Gly Gly His Ala Pro Ile Thr

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 137

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 138

<211> 280

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

1	5	10	15
Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp			
	20	25	30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg			
	35	40	45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn			
	50	55	60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr			
65	70	75	80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile			
	85	90	95
Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys			
	100	105	110
Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro			
	115	120	125
Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu			
	130	135	140
Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn			
145	150	155	160
Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala			
	165	170	175
Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Gly Leu			
	180	185	190
Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His			
	195	200	205
Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Leu			
	210	215	220
Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu			
225	230	235	240
Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro			
	245	250	255

Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln Gln Pro Ser Gln Pro
 260 265 270

Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
 275 280

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 139

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 140

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 141

Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 142

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 143

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr

1 5

<210> 144

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 antibody LCDR3

<400> 144

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr

1 5

<210> 145

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H21

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Ala Lys Asp His Trp Asp Pro Asn Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

<210> 146

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H24

<400> 146

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H30

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 148

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H31

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asn Glu Glu Pro Asp Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H65

<400> 149

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Leu Glu Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H141

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Asp Asp Tyr Asp Val Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 151

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H96

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 152

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H99

<400> 152

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

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

Ala Arg Pro Tyr Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 153

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H144

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Cys Arg Arg Glu

115 120 125

Cys Thr

130

<210> 154

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H102

<400> 154

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gln Ala Asn Tyr Arg Tyr Asp Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 155

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PH9L1

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L33

<400> 156

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

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

20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gly His Ala Pro Ile

85 90 95

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

<210> 157

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> PYYL6

<400> 157

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ala Ser

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

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

100 105 110

Lys

<210> 158

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L12

<400> 158

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

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

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 159

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L61

<400> 159

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Ser Tyr

20

25

30

Gly Asn Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50

55

60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Pro Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85

90

95

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

100

105

110

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L62

<400> 160

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

1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile

35 40 45
 His Tyr Val Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 161
 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L52

<400> 161

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 162
 <211> 105
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L67

<400> 162

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

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

<210> 163

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L64

<400> 163

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

[illegible]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Thr or Lys

<400> 165

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

1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 HCDR3 genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Asp, Ser, Asn, Gly or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is His, Pro, Glu, Thr or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Trp, Glu, Asn or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asp, Pro, or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Pro, Tyr, Asp or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Asn, Ala, Asp, Gly or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Phe, Pro, Arg, Trp or Val

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Leu or Phe

<400> 166

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr

1 5 10

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 LCDR1 genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Arg or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser, Asn or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ser, Ala, Asn or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Ser or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (10)..(10)

<223> Xaa is Ser or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

 $\langle 222 \rangle \quad (11) \dots (11)$

<223> Xaa is Asn or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

 $\langle 222 \rangle \quad (12) \dots (12)$

<223> Xaa is Asn or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

$$\langle 222 \rangle \quad (13) \dots (13)$$

<223> Xaa is Lys or deleted

<220><221> MISC_FEATURE

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Xaa is Ser, Asn or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Tyr or Thr

<400> 167

Xaa Xaa Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 LCDR2 genus

<220><221> MISC_FEATURE

$$\langle 222 \rangle \quad (1) \dots (1)$$

<223> Xaa is Gly, Asp, Trp or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

$$\langle 222 \rangle \quad (4) \dots (4)$$

<223> Xaa is Ser, Asn or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Thr or Ser

<400> 168

Xaa Ala Ser Xaa Arg Xaa Xaa

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TIM-3 LCDR3 genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Tyr, Gly or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser, His or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ser, Ala or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Leu, Ile or Trp

<400>

> 169

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 170

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg

<210> 171

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro

85 90 95

<210> 172

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3H162

<400> 172

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 173

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> TM3L85

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 174

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

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

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

Ala Lys

<210> 175

<211> 98

<

212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 176

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg

<210> 177

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg

<210> 178

<211> 100

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val

65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile
100

<210> 179

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 180

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

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

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

<210> 181

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

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

<210> 182

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

<210> 183

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro

85 90 95

<210> 184

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> VH of gp120 binding mAb

<400> 184

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Ser Asn Phe

20 25 30

Val Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Lys Glu Phe Ser Ala Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Gly Pro Tyr Ser Trp Asp Asp Ser Pro Gln Asp Asn Tyr

100 105 110

Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser

115 120 125

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> VL of gp120 binding mAb

<400> 185

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Ile Arg Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45
 Ile His Gly Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu
 65 70 75 80

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

<210> 186

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC1

<400> 186

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

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

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

130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

 180 185 190
 Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys

 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp

 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 187

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC1

<400> 187

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

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

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400
Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 188

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb LC1

<400> 188

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 189
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Bispecific mAb LC1
<400> 189

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Lys Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 190

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC2

<400> 190

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

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

Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

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

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala
225 230 235 240

Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Gly Lys

450

<210> 191

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC2

<400> 191

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

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

85	90	95	
Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
115	120	125	
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
130	135	140	
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
165	170	175	
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn			
180	185	190	
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn			
195	200	205	
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro			
225	230	235	240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
245	250	255	
Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
260	265	270	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
275	280	285	
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
290	295	300	
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
305	310	315	320
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys			
325	330	335	

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 192

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC2

<400> 192

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190
Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala

225 230 235 240
Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu

260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445
Gly Lys

450

<210> 193

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb LC2

<400> 193

Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe

20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210

> 194

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb LC2

<400> 194

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 195

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb LC2

<400> 195

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe

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

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

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

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

210

<210

> 196

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1H170

<400> 196

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggcgg caccttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttgacac cgcgaaactat 180

gcgagagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcgggtg attattgcgc gcgccctggt 300
ctcgtctgcgg cttatgatac tggttccttg gactattggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagcagc 369

<210> 197

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1L148

<400> 197

gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttcgc tcctacctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gcgagcaatc gtgcgaccgg cattccggcg 180
cgcttttagcg gctccggtag cggcaccgat ttacctga ccattagcag cctggaaccg 240
gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcaa cgtaattatt ggccgctgac ctttgccag 300

ggcaccaaag tggaattaa a 321

<210> 198

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1H129

<400> 198

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60
agctgtgccg ccagcggctt cgccttcagc agatacgaca tgagctgggt gcgccaggcc 120
cctggcaaag gactggaaag cgtggcctac atctctggcg gaggcgcaa cacctactac 180
ctggacaacg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgcgc ctccccctac 300

ctgagctact tcgacgtgtg gggccagggc acactcgtga ccgtgtcatc t 351

<210> 199

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1L62

<400> 199

gagatcgtga tgacccagag ccctgccacc ctgtccgtgt ctccaggcga aagagccacc 60
ctgagctgca gagccagcca gagcctgagc gactacctgc actggtatca gcagaagccc 120
ggccaggccc ccagactgct gatcaagtct gccagccagt ccatcagcgg catccccgcc 180
agattttctg gcagcggctc cggcaccgag ttaccctga caatcagcag cctgcagagc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagaac ggccacagct tcccttacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 200

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1H163

<400> 200

caggtgcagc tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggcgg caccttcaag tcctatgtga ttcatgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatggcggtt attatcccaa tttttggcac cgccaattat 180
gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggttat 300

gtgcgggcta cgggcatgtt ggactattgg ggccagggca ccctgggtgac cgtgagcagc 360

<210> 201

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1L185

<400> 201

gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttagc aattatctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gccagcaatc gcgcgaccgg cattccggcg 180
cgctttagcg gctccgtag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctggaaccg 240
gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcaa cgtgcatatt ggccgctgac ctttgccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa a 321

<210> 202

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1H164

<400> 202

```
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg      60
agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc gattatgtga tttcctgggt gcgccaggcg      120
ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggg attatcccga ttacgggac cgctaactat      180
gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat      240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggtacc      300
```

```
ctcgaccgga cgggcatatt ggactattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc      360
```

<210> 203

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PD1L86

<400> 203

```
gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc      60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtctcc tctaccttg cgtggtatca gcagaaaccg      120
ggccaggcgc cgcgcctgct gatccacgac gcctctacgc gtgcgaccgg cattccggcg      180
cgctttagcg gctccggtag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctggaaccg      240
gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcaa cgtattatt ggccgctcac ctttggccag      300
```

```
ggcaccaaag tggaaattaa a      321
```

<210> 204

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of TM3H24

<400> 204

```
gaagtgcagc tgctggaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg      60
agctgcgcgg caagcggctt taccttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg      120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg attagcggca gcgcggcag cacctattat      180
```

gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaatccccg 300

tacgcgccct tggactattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 205
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> DNA of TM3L33
<400> 205

gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
cttagctgcc gtgcaagtca gagtgtgaac gactacctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcaacc gcgcgaccgg cattccggcg 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctggaaccg 240
gaagattttg cgtgtattta ttgccagcag ggtggtcacg cgccgatcac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa a 321

<210> 206
<211> 372
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> DNA of TM3H162
<400> 206

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactgga tgcagtgggt gcgccagatg 120
cctggcaagg gcctggaatg gatgggcgcc atctatcccg gcgacggcga catcagatac 180
accagaact tcaagggcc aagtaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240
ctgcagtggc ccagcctgaa ggccagcgac accgcatgt actactgtgc cagatgggag 300

aagtccacca ccgtggtgca gcggaactac ttcgactact ggggccaggg caccacagtg 360
accgtgtcta gt 372

<210> 207
<211> 318
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of TM3L85

<400> 207

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgtctgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60
atcacatgca aggccagcga gaacgtgggc accttcgtgt cctggtatca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagcaaca gatacaccgg cgtgcccagc	180
agattcagcg gctctggcag cggcaccgac ttaccctga ccatctctag cctgcagccc	240

gaggacttcg ccacctacta ctgcggccag agctacagct accccacctt tggccagggc	300
accaagctgg aaatcaag	318

<210> 208

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of TM3H21

<400> 208

gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg	60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc aactattgga tgagctgggt gcgccaggcg	120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg attagcggca gcggcggcag cacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaagatcat	300
tgggatccca attttttga ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc	357

<210> 209

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> DNA of PH9L1

<400> 209

gaaattgtgc tgacccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc	60
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agcagctatc tggcgtggta tcagcagaaa	120
ccgggccagg cgccgcgcct gctgatttat ggccgcgagca gccgcgcgac cggcattccg	180
gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa	240

ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtatggca gcagcccgt gacctttggc	300
cagggcacca aagtggaaat taaa	324

<210> 210
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> DNA of TM3H65
 <400> 210
 gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
 agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gactattgga tgagctgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgtg atcaagtata gcggtggctc caaatattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaagagctg 300
 gaggggggtgt tcgactattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 211
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> DNA of TM3L12
 <400> 211
 gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
 ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttagc aatagcactc tggcgtggta tcagcagaaa 120
 ccggggccagg cgccgcgcct gctgatttat actgcgagca gccgcgcgac cggcattccg 180
 gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa 240

ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtcttaca catctccgtg gacttttggc 300
 cagggcacca aagtggaaat taaa 324

<210> 212
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> HC of PD1B114
 <400> 212
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20	25	30	
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr			
100	105	110	
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
115	120	125	
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser			
130	135	140	
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
145	150	155	160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
165	170	175	
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
180	185	190	
Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
195	200	205	
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys			
210	215	220	
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp			
260	265	270	

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 213

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B114

<400> 213

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

1 5 10 15

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

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

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

 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 214
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B149

<400> 214

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355

360

365

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

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 215

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B149

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 216

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B160

<400> 216

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195	200	205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys		
210	215	220
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445

Lys

<210> 217

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B160

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 218

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B162

<400> 218

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 219

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B162

<400>

219
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Tyr Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 220

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B164

<400> 220

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

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

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

 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 221

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B164

<400> 221

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 222

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B183

<400> 222

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
 225 230 235 240

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

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355				360				365							
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
370				375				380							
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu
385				390				395				400			
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
405				410				415							
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
420				425				430							

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 223

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B183

<400> 223

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

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

<210> 224

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B184

<400> 224

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

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

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

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

Lys

<210> 225

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B184

<400> 225

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

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 226

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B185

<400> 226

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
 260 265 270

 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 227

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC of PD1B185

<400>

227

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

Tyr Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 228

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> HC of PD1B192

<400> 228

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20	25	30	
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr			
100	105	110	
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
115	120	125	
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser			
130	135	140	
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
145	150	155	160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
165	170	175	
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
180	185	190	
Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
195	200	205	
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys			
210	215	220	
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp			
260	265	270	

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 229

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> LC or PD1B192

<400> 229

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

1 5 10 15

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

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

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

 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 230
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Keytryda VH

<400> 230

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 231

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Keytruda VL

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 232

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Nivolumab VH

<400> 232

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

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

<210> 233

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Nivolumab VL

<400> 233

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 234

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Durvalumab VH

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 235
<211> 108
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Durvalumab VL

<400> 235

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

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

<210> 236

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Atezolizumab VH

<400> 236

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 237

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Atezolizumab VL

<400> 237

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

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

<210> 238
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Avelumab VH
<400> 238

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

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Avelumab VL
<400> 239

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

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

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

<210> 240

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TM3B105 Heavy chain

<400> 240

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

1 5 10 15

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

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

85	90	95
Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn		
180	185	190
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro		
225	230	235
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
245	250	255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
260	265	270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
275	280	285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
290	295	300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
305	310	315
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
325	330	335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 241

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC1

<400> 241

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

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu

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

<210> 242

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC1

<400> 242

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

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

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

 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

 180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 243
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Bispecific mAb HC1
<400> 243

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

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

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 244
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Bispecific mAb HC2
 <400> 244
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

85

90

95

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp

100

105

110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115

120

125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275

280

285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

290

295

300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305

310

315

320

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

325

330

335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 245

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC2

<400> 245

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
	115	120	125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
	130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
	165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn			
	180	185	190
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn			
	195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro			
	210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
225	230	235	240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
	245	250	255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
	260	265	270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
	275	280	285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
	290	295	300
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
305	310	315	320

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 246

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC2

<400> 246

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

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

 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 247

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Bispecific mAb HC2

<400> 247

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp			
	100	105	110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
	115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu			
	130	135	140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
	145	150	155
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
	165	170	175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
	180	185	190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn			
	195	200	205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser			
	210	215	220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly			
	225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr			
	290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	305	310	315
			320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 248
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Bispecific mAb HC2
<400> 248

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

 <210> 249
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> EM1 mAb HC1
 <400> 249

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

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

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

 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

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

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

 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 250
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> EM1 mAb LC1
<400> 250
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 251

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> EM1 mAb HC2

<400> 251

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130

135

140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195

200

205

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

210

215

220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

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

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Lys

<210> 252

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> EM1 mAb LC2

<400> 252

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 253

<211> 1807

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB28 HC1 DNA

<400> 253

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgctg tgctgttaac 60

ggtagggggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120
 tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180
 acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240
 cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg 300
 gcagcagcgt gaaagtgagc tgcaaagcga gcggcgccac ctttagcagc tatgcgatta 360
 gctgggtgcg ccaggcgccg ggccagggcc tggaatggat gggcggcatt attccgattt 420
 ttgacaccgc gaactatgcg cagaaatttc agggccgcgt gaccattacc gcggaatgaaa 480

 gcaccagcac cgcgtatatg gaactgagca gcctgcgcag cgaagatacc gcggtgtatt 540
 attgcgcgcg ccttggtctc gctgcggctt atgatactgg ttcccttgac tattggggcc 600
 agggcacctt ggtgacctg agcagcgctt ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg 660
 cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagccgcctt gggctgcctg gtcaaggact 720
 acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca 780
 ccttcccagc tgtcctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgacctgc 840
 cctccagcaa cttgggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca 900

 ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac 960
 cacctgtggc aggacctga gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga 1020
 tctcccgga cctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa gaccccgagg 1080
 tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg 1140
 aggagcagtt caacagcagc ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact 1200
 ggctgaacgg caaggagtac aagtgaagg tctccaaca aggctccca gccccatcg 1260
 agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc 1320

 catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggtttct 1380
 accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC aactacaaga 1440
 ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttctgct ctacagcaag ctcacctgg 1500
 acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc 1560
 acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatgatag ttcgaattca 1620
 ttgatcataa tcagccatac cacatttga gaggttttac ttgctttaaa aaacctccca 1680
 cacctcccc tgaacctgaa acataaaatg aatgcaattg ttgttgtaa cttgtttatt 1740

 gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcaca atttcacaaa taaagcattt 1800
 ttttcac 1807

<210> 254

<211> 1105

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB28 LC1 DNA

<400> 254

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgagg tgctgttaac	60
ggtggagggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa	120
tagctgacag actaacagac ttttctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg	180
acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatac atgttgctgt	240
ggttgtctgg tgtcgaggga gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga	300
gccccggcga acgcgcgacc ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttcgc tcctacctgg	360
cgtggatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gcgagcaatc	420
gtgcgaccgg cattccggcg cgctttagcg gctccgtag cggcacgat ttaccctga	480
ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cgtgtgatta ttgccagca cgtaatatt	540
ggccgctgac ctttggccag ggcacaaaag tggaaattaa acgtacggtg gctgcacat	600
ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt	660
gcctgctgaa taactttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc	720
tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca	780
gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct	840
gcgaagtac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt	900
gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gttaggttt tacttgcttt	960
aaaaaacctc ccacacctcc cctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt	1020
taacttgttt attgcagctt ataatgggtta caaataaagc aatagcatca caaatcac	1080
aaataaagca tttttttcac tgcac	1105

<210> 255

<211> 1789

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB28 HC2 DNA

<400> 255

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgagg tgctgttaac	60
ggtggagggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa	120

tagctgacag actaacagac tggttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180
acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgggacatt gctattcctg atggcagctg 240
cccaaagtat acaggccgaa gtgcagctgc tggaaaagcgg cggcggcctg gtgcagccgg 300

gcggcagcct gcgcctgagc tgcgcggcaa gcggctttac ctttagcagc tatgcgatga 360
gctgggtgcg ccaggcgccg ggcaaggcc tggaatgggt gagcgcgatt agcggcagcg 420
gcggcagcac ctattatcg gatagcgtga aaggccgctt taccattagc cgcgataaca 480
gcaaaaacac ccgttatctg cagatgaaca gcctgcgcgc ggaagatacc gcggtgtatt 540
attgcgcgaa atccccgtac gcgcccttgg actattgggg ccagggcacc ctggtgaccg 600
tgagcagcgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggccgctgc tccaggagca 660
cctccgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gaaccggtga 720

cggtgtcgtg gaactcagcg gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac 780
agtcctcagg actctactcc ctccagcagc tggtgaccgt gccctccagc aacttcggca 840
cccagacctc cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagacag 900
ttgagcgcaa atgttgtgtc gagtgcctcc cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt 960
cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg 1020
tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacccga ggtccagttc aactggtacg 1080
tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccagc ggaggagcag ttcaacagca 1140

cgttccgtgt ggtcagcgtc ctaccgttg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt 1200
acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa 1260
ccaaagggca gccccagaa ccacagggtg acacctgcc cccatcccgg gaggagatga 1320
ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaagctt ctaccccagc gacatcgccg 1380
tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg 1440
actccgacgg ctcttcttc ctctacagcc ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1500
aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga 1560

agagcctctc ccgtctccg ggtaaatgat agttcgaatt cattgatcat aatcagccat 1620
accacatttg tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg 1680
aaacataaaa tgaatgcaat tgttgttgtt aacttgctta ttgcagctta taatggttac 1740
aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat tttttcac 1789

<210> 256

<211> 1105

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB28 LC2 DNA

<400> 256

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgagg tgctgttaac	60
ggtagggaggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa	120
tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg	180
acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatag atgttgctgt	240
ggttgctctgg tctcaggaga gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga	300
gcccgggcca acgcgcgacc cttagctgcc gtgcaagtca gagtgtgaac gactacctgg	360
cgtggatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcaacc	420
gcgcgaccgg cattccggcg cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga	480
ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcag ggtggtcacg	540
cgccgatcac ctttggccag ggcaccaaag tggaattaa acgtacgggt gctgcacat	600
ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt	660
gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc	720
tccaatcggg taactccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca	780
gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct	840
gcgaagtcac ccatcaggcg ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt	900
gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tacttgcttt	960
aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt	1020
taacttgttt attgcagctt ataatgggta caaataaagc aatagcatca caaatttcac	1080
aaataaagca tttttttcac tgcac	1105

<210> 257

<211> 1807

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB30 HC1 DNA

<400> 257

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgagg tgctgttaac	60
ggtagggaggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa	120
tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg	180

acacgaagct tgcgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240
 cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg 300
 gcagcagcgt gaaagtgagc tgcaaagcga gcggcgccac ctttagcagc tatgcgatta 360
 gctgggtgcg ccaggcgccg gggcagggcc tggaatggat gggcggcatt attccgattt 420
 ttgacaccgc gaactatgcg cagaaatttc agggccgcgt gaccattacc gcggtatgaa 480
 gcaccagcac cgcgtatatg gaactgagca gccctgcgag cgaagatacc gcggtgtatt 540
 attgcgcgcg ccctggtctc gctgcggcct atgatactgg ttccttggac tattggggcc 600

 agggcaccct ggtgaccgtg agcagcgctt ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg 660
 cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagccgcctt gggtgcctg gtcaaggact 720
 acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcagcgcc tctgaccagc ggctgcaca 780
 ccttcccagc tgtcctacag tctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc 840
 cctccagcaa cticggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca 900
 ccaaggtgga caagacagtt gagegcaaat gttgtgtcga gtgccaccg tgcccagcac 960
 cacctgccgc agccagctca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga 1020

 tctcccgac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagcgccga gaccccgagg 1080
 tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg 1140
 aggagcagtt caacagcagc ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttctg caccaggact 1200
 ggctgaacgg caaggaglac aagtgcagg tctccaaca aggctccca tctccatcg 1260
 agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc 1320
 catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggttct 1380
 accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga 1440

 ccacacctcc catgctggac tccgacggt ccttctgtct ctacagcaag ctacacgtgg 1500
 acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc 1560
 acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatgatag ttcaattca 1620
 ttgatcataa tcagccatc cacatttgta gaggttttac ttgctttaaa aaacctccca 1680
 cacctcccc tgaacctgaa acataaaatg aatgcaattg ttgttgtaa ctgtttatt 1740
 gcagcttata atggttaca ataaagcaat agcatcaca atttcacaaa taaagcattt 1800
 ttttcac 1807

<210> 258

<211> 1105

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB30 LC1 DNA

<400> 258

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgagg tgctgttaac	60
ggtggagggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa	120
tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg	180
acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatac atgttgctgt	240
ggttgtctgg tctcagagga gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga	300
gccccgggca acgcgcgacc ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttcgc tcctacctgg	360
cgtggatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gcgagcaatc	420
gtgcgaccgg cattccggcg cgcttagcg gctccgtag cggcaccgat ttaccctga	480
ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cgggtgatta ttgccagcaa cgtaattatt	540
ggccgctgac ctttggccag ggcaccaaag tggaaattaa acgtacggtg gctgcacat	600
ctgtcttcac cttcccgcca tctgatgagc agtggaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt	660
gcctgctgaa taacttctat ccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc	720
tccaatcggg taactccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca	780
gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct	840
gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt	900
gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tacttgcttt	960
aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt	1020
taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac	1080
aaataaagca tttttttcac tgcac	1105

<210> 259

<211> 1789

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PTBB30 HC2 DNA

<400> 259

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgagg tgctgttaac	60
ggtggagggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa	120
tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg	180
acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg	240

cccaaagtat acaggccgaa gtgcagctgc tggaaagcgg cggcggcctg gtgcagccgg 300
 gcggcagcct gcgcctgagc tgcgcggcaa gcggctttac ctttagcagc tatgcgatga 360
 gctgggtgcg ccaggcgccg ggcaaaggcc tggaaatgggt gagcgcgatt agcggcagcg 420

 gcggcagcac ctattatgcg gatagcgtga aaggccgctt taccattagc cgcgataaca 480
 gcaaaaaacac cctgtatctg cagatgaaca gcctgcgcgc ggaagatacc gcggtgtatt 540
 attgcgcgaa atccccgtac gcgcctttgg actattgggg ccagggcacc ctggtgaccg 600
 tgagcagcgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcgccctgc tccaggagca 660
 cctccgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga 720
 cgggtgctgt gaactcagcg gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac 780
 agtcctcagg actctactcc ctacgcagcg tggtgaccgt gccctccagc aacttcggca 840

 cccagaccta cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagacag 900
 ttgagcgcaa atgttgtgtc gagtgcccac cgtgccccagc accacctgcc gcagccagct 960
 cagtcttctt cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg acccctgagg 1020
 tcacgtgctg ggtgggtggac gtgagcgccg aagacccga ggtccagttc aactggtacg 1080
 tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca 1140
 cgttccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgttc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt 1200
 acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc catctccat cgagaaaacc atctcaaaa 1260

 ccaaaggga gccccagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga 1320
 ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg 1380
 tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg 1440
 actccgacgg ctcttcttct ctctacagcc ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1500
 aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga 1560
 agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgat agttcgaatt cattgatcat aatcagccat 1620
 accacatttg tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg 1680

 aaacataaaa tgaatgcaat tggtgtgtt aacttgitta ttgcagctta taatggttac 1740
 aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat tttttcac 1789

 <210> 260
 <211> 1105
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PTBB30 LC2 DNA

<400> 260

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60
 ggtggagggc agttagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120
 tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180
 acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgataac atgttgctgt 240

ggttgctcgg tgctgagggg gaaattgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga 300
 gcccggcgca acgcgcgacc cttagctgcc gtgcaagtca gagtgtgaac gactacctgg 360
 cgtggtatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcaacc 420
 gcgcgaccgg cattccggcg cgcttttagcg gcagcggcag cggcacccgat ttaccctga 480
 ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cgggtgtatta ttgccagcag ggtggtcacg 540
 cgccgatcac ctttggccag ggcaccaaag tggaaattaa acgtacgggtg gctgcaccat 600
 ctgtcttcat ctcccccca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc 720
 tccaatcggg taactccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780
 gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840
 gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900
 gttagtatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tactttgttt 960
 aaaaaacct ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1020
 taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1080

aaataaagca tttttttcac tgcat 1105

<210> 261

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu

1 5 10 15

<210> 262

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr

1 5

<210> 263

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe

1 5 10

<210> 264

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
 165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190
 Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220
 Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val Ile Ile Cys Val Met Val Phe
 225 230 235 240

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

Cys Phe

305

<210> 265

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

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

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

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

115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
210 215 220
Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
225 230 235 240
Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val

245 250
<210> 266
<211> 202
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn

1 5 10 15

Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu

20 25 30

Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu Val Cys

35 40 45

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

50 55 60

Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr Phe Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys Lys Ile

85 90 95

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly

100 105 110

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe

115 120 125

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val

130 135 140

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp

145 150 155 160

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met

165 170 175

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala

180 185 190

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

195 200

<210> 267

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

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

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

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
 100 105 110
 Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
 115 120 125
 Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
 130 135 140
 Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
 145 150 155 160

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
 165 170 175
 Val Thr Leu

<210> 268

<211> 284

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

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

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

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

 225 230 235 240
 Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
 245 250 255
 Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
 260 265 270

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

275

280

<210> 269

<211> 260

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

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

1

5

10

15

Gln Ala Thr Leu Val Cys Gln Val Asp Gln Ala Thr Ala Trp Glu Arg

20

25

30

Leu Arg Val Lys Trp Thr Lys Asp Gly Ala Ile Leu Cys Gln Pro Tyr

35

40

45

Ile Thr Asn Gly Ser Leu Ser Leu Gly Val Cys Gly Pro Gln Gly Arg

50

55

60

Leu Ser Trp Gln Ala Pro Ser His Leu Thr Leu Gln Leu Asp Pro Val

65

70

75

80

Ser Leu Asn His Ser Gly Ala Tyr Val Cys Trp Ala Ala Val Glu Ile

85

90

95

Pro Glu Leu Glu Glu Ala Glu Gly Asn Ile Thr Arg Leu Phe Val Asp

100

105

110

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

115

120

125

Phe Leu Phe Val Leu Leu Gly Val Gly Ser Met Gly Val Ala Ala Ile

130

135

140

Val Trp Gly Ala Trp Phe Trp Gly Arg Arg Ser Cys Gln Gln Arg Asp

145

150

155

160

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

165

170

175

Pro Arg Gly Ala Pro Lys Lys Ser Glu Asp Cys Ser Gly Glu Gly Lys

180

185

190

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

195 200 205

Pro Arg Gln Pro His Leu Ala Ser Arg Pro Cys Pro Ser Pro Arg Pro

210 215 220

Cys Pro Ser Pro Arg Pro Gly His Pro Val Ser Met Val Arg Val Ser

225 230 235 240

Pro Arg Pro Ser Pro Thr Gln Gln Pro Arg Pro Lys Gly Phe Pro Lys

245 250 255

Val Gly Glu Glu

260

<210> 270

<211> 257

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu

35 40 45

Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp

50 55 60

Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp

65 70 75 80

Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys

85 90 95

Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys

100 105 110

Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val

115 120 125

Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp
130 135 140
Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn
145 150 155 160
Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg Ala Leu Val
165 170 175
Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile Leu Leu Val Leu
180 185 190
Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn Lys Ala Pro His
195 200 205
Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp Asp Leu Pro Gly
210 215 220
Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His Gly Cys Gln Pro
225 230 235 240
Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser Val Gln Glu Arg
245 250 255
Gln
<210> 271
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 271
Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15
Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys
20 25 30
Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met
35 40 45
Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys
50 55 60
Arg His His Pro Cys Pro Pro Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys

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

Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys
 115 120 125
Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val
 130 135 140
Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu
145 150 155 160
Gly Leu His Ile Trp Gln Leu Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu
 165 170 175

Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser
 180 185 190
Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys
 195 200 205
Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
 210 215

<210> 272

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30
Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
145 150 155 160

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
210 215 220

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
225 230 235 240

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
245 250

<210> 273

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

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

1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Arg Asn Lys Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Ile Gln
20 25 30
Gly Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Thr Tyr Ile Cys Leu His Phe Ser
35 40 45
Ala Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val
50 55 60
Gln Phe Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln
65 70 75 80
Lys Glu Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn
85 90 95
Cys Asp Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu
100 105 110
Val Asn Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln
115 120 125
Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr
130 135 140
Tyr Lys Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu
145 150 155 160
Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn
165 170 175
Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu
180
<210> 274
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 274
Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu Pro Leu Glu Ser Leu Gly
1 5 10 15
Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His Thr Gly Pro Gln Gln Asp
20 25 30
Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala Leu Gly Arg Ser Phe Leu

35 40 45
 His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu Arg Ile His Arg Asp Gly
 50 55 60
 Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu Ala Ile Cys Ser Ser Thr

 65 70 75 80
 Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu Ala Val Gly Ile Cys Ser
 85 90 95
 Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg Leu Ser Phe His Gln Gly
 100 105 110
 Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro Leu Ala Arg Gly Asp Thr
 115 120 125
 Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu Pro Ser Arg Asn Thr Asp

130 135 140
 Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg Pro

145 150 155

<210> 275

<211> 240

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Met Ile Glu Thr Tyr Asn Gln Thr Ser Pro Arg Ser Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Leu Pro Ile Ser Met Lys Ile Phe Met Tyr Leu Leu Thr Val Phe Leu

20 25 30

Ile Thr Gln Met Ile Gly Ser Ala Leu Phe Ala Val Tyr Leu His Arg

35 40 45
 Arg Leu Asp Lys Ile Glu Asp Glu Arg Asn Leu His Glu Asp Phe Val

50 55 60

Phe Met Lys Thr Ile Gln Arg Cys Asn Thr Gly Glu Arg Ser Leu Ser

65 70 75 80

Leu Leu Asn Cys Glu Glu Ile Lys Ser Gln Phe Glu Gly Phe Val Lys

85 90 95

Asp Ile Met Leu Asn Lys Glu Glu Thr Lys Lys Glu Asn Ser Phe Glu

100 105 110

Met Gln Lys Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly Tyr Tyr Thr Met Ser

115 120 125

Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln Leu Thr Val Lys Arg

130 135 140

Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr Phe Cys Ser Asn Arg

145 150 155 160

Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser Leu Cys Leu Lys Ser

165 170 175

Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala Ala Asn Thr His Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His Leu Gly Gly Val Phe

195 200 205

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

210 215 220

Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe Gly Leu Leu Lys Leu

225 230 235 240

<210> 276

<211> 393

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Gln Gly Gly Thr Arg Ser Pro Arg Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His

1 5 10 15

Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys Arg Gly Cys Pro Ala Gly His Tyr

20 25 30

Leu Lys Ala Pro Cys Thr Glu Pro Cys Gly Asn Ser Thr Cys Leu Val

35 40 45

Cys Pro Gln Asp Thr Phe Leu Ala Trp Glu Asn His His Asn Ser Glu

50 55 60

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

 Tyr Cys Gln Pro Cys Leu Asp Cys Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg
 115 120 125
 Leu Leu Cys Ser Arg Arg Asp Thr Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly
 130 135 140
 Phe Tyr Glu His Gly Asp Gly Cys Val Ser Cys Pro Thr Ser Thr Leu
 145 150 155 160
 Gly Ser Cys Pro Glu Arg Cys Ala Ala Val Cys Gly Trp Arg Gln Met
 165 170 175

 Phe Trp Val Gln Val Leu Leu Ala Gly Leu Val Val Pro Leu Leu Leu
 180 185 190
 Gly Ala Thr Leu Thr Tyr Thr Tyr Arg His Cys Trp Pro His Lys Pro
 195 200 205
 Leu Val Thr Ala Asp Glu Ala Gly Met Glu Ala Leu Thr Pro Pro Pro
 210 215 220
 Ala Thr His Leu Ser Pro Leu Asp Ser Ala His Thr Leu Leu Ala Pro
 225 230 235 240

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

 Leu Gln Pro Gly Pro Gln Leu Tyr Asp Val Met Asp Ala Val Pro Ala

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

 Val Tyr Ala Ala Leu Glu Arg Met Gly Leu Asp Gly Cys Val Glu Asp
 370 375 380
 Leu Arg Ser Arg Leu Gln Arg Gly Pro
 385 390
 <210> 277
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 277
 Met Glu Glu Ser Val Val Arg Pro Ser Val Phe Val Val Asp Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Asp Ile Pro Phe Thr Arg Leu Gly Arg Ser His Arg Arg Gln Ser
 20 25 30

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

 His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu
 100 105 110
 Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr
 115 120 125

His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr
130 135 140

Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser
145 150 155 160

Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu
165 170 175

Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser
180 185 190

Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His
195 200 205

Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu
210 215 220

Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val
225 230 235 240

<210> 278

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Met Thr Leu His Pro Ser Pro Ile Thr Cys Glu Phe Leu Phe Ser Thr
1 5 10 15

Ala Leu Ile Ser Pro Lys Met Cys Leu Ser His Leu Glu Asn Met Pro
20 25 30

Leu Ser His Ser Arg Thr Gln Gly Ala Gln Arg Ser Ser Trp Lys Leu
35 40 45

Trp Leu Phe Cys Ser Ile Val Met Leu Leu Phe Leu Cys Ser Phe Ser
50 55 60

Trp Leu Ile Phe Ile Phe Leu Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys
65 70 75 80

Met Ala Lys Phe Gly Pro Leu Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser
85 90 95

Glu Pro Pro Cys Val Asn Lys Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu

100 105 110

Gln Asn Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn

115 120 125

Tyr Asn Asp Val Ala Pro Phe Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp

130 135 140

Met Ile Gln Thr Leu Thr Asn Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly

145 150 155 160

Thr Tyr Glu Leu His Val Gly Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser

165 170 175

Glu His Gln Val Leu Lys Asn Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu

180 185 190

Ala Asn Pro Gln Phe Ile Ser

195

<210> 279

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val

20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro

35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys

50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro

65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys

85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
100 105 110
Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
115 120 125
Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
130 135 140
Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
145 150 155 160
Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
165 170 175
Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
180 185 190
Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
195 200 205
Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
210 215 220
Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
225 230 235 240
Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
260 265 270
Thr Leu Ala Lys Ile
275
<210
> 280
<211> 260
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 280
Met Ala Arg Pro His Pro Trp Trp Leu Cys Val Leu Gly Thr Leu Val
1 5 10 15
Gly Leu Ser Ala Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr

20 25 30
 Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe
 35 40 45
 Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro

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

 115 120 125
 Thr Ala Arg Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His
 130 135 140
 Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met
 145 150 155 160
 Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr
 165 170 175
 His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile

 180 185 190
 Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala
 195 200 205
 Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
 210 215 220
 Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys His Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro

 245 250 255
 Ala Cys Ser Pro
 260

<210> 281

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu

1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro

20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys

35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile

50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly

85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu

100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln

115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys

130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu

180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu

195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

210 215 220
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 225 230 235 240

 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 245 250 255
 <210> 282
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 282
 Met Gly Trp Ile Arg Gly Arg Arg Ser Arg His Ser Trp Glu Met Ser
 1 5 10 15
 Glu Phe His Asn Tyr Asn Leu Asp Leu Lys Lys Ser Asp Phe Ser Thr
 20 25 30
 Arg Trp Gln Lys Gln Arg Cys Pro Val Val Lys Ser Lys Cys Arg Glu

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

 100 105 110
 Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met
 115 120 125
 Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp
 130 135 140
 Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile
 145 150 155 160
 Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro

165 170 175
 Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr
 180 185 190
 Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr
 195 200 205
 Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val
 210 215
 <210> 283
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 283
 Gln Gly His Leu Val His Met Thr Val Val Ser Gly Ser Asn Val Thr

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

 65 70 75 80
 Tyr Ile Met Arg Val Leu Lys Lys Thr Gly Asn Glu Gln Glu Trp Lys
 85 90 95
 Ile Lys Leu Gln Val Leu Asp Pro Val Pro Lys Pro Val Ile Lys Ile
 100 105 110
 Glu Lys Ile Glu Asp Met Asp Asp Asn Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Cys
 115 120 125
 Val Ile Pro Gly Glu Ser Val Asn Tyr Thr Trp Tyr Gly Asp Lys Arg

 130 135 140
 Pro Phe Pro Lys Glu Leu Gln Asn Ser Val Leu Glu Thr Thr Leu Met
 145 150 155 160

Pro His Asn Tyr Ser Arg Cys Tyr Thr Cys Gln Val Ser Asn Ser Val
165 170 175
Ser Ser Lys Asn Gly Thr Val Cys Leu Ser Pro Pro Cys Thr Leu Ala
180 185 190
Arg Ser

<210> 284

<211> 318

<

212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

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

Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala
65 70 75 80
Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr Tyr Pro
85 90 95
Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp Ser Phe
100 105 110
Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro Gly Lys
115 120 125

Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val Gln Ala
130 135 140
Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu Thr Tyr
145 150 155 160
Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro Arg Gln

165 170 175
 Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val Ile Pro
 180 185 190

Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu Gln Ala
 195 200 205
 Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
 210 215 220
 Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly Thr Val
 225 230 235 240
 Leu Leu Leu Leu Phe Val Ile Ser Ile Thr Thr Ile Ile Val Ile Phe
 245 250 255

Leu Asn Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Arg Asp Leu Phe Thr Glu Ser
 260 265 270
 Trp Asp Thr Gln Lys Ala Pro Asn Asn Tyr Arg Ser Pro Ile Ser Thr
 275 280 285
 Ser Gln Pro Thr Asn Gln Ser Met Asp Asp Thr Arg Glu Asp Ile Tyr
 290 295 300
 Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
 305 310 315

<210> 285

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

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

50	55	60	
Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile			
65	70	75	80
Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys			
	85	90	95
Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr			
	100	105	110
Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr			
	115	120	125
Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn			
	130	135	140
Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met			
145	150	155	160
His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val			
	165	170	175
Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu			
	180	185	190
Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr			
	195	200	205
Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser			
	210	215	220
His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr			
225	230	235	240
Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg			
	245	250	255
Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val			
	260	265	270
Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gln Thr Phe His			
	275	280	285
Val Ser Ala Val Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile Ile Ile Phe Tyr			
	290	295	300

Val Arg Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser Ala Ala Glu Gly Pro Glu Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Arg Asp Ala Thr Gln Leu Gly Phe Gln Pro Leu Met Ser Asp Leu Gly

340 345 350

Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Ala

355 360

<210> 286

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

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

1 5 10 15

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His

20 25 30

Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val

35 40 45

Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp

50 55 60

Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp

65 70 75 80

Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn

85 90 95

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

100 105 110

Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val

115 120 125

His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser

130 135 140

Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr
 145 150 155 160
 Ala Ala Ala Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu
 165 170 175
 Pro Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Ala Ala Ser Asn
 180 185 190
 Arg Arg Ala Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Ile Gln Gly Ile

 195 200 205
 Glu Asn Pro Gly Phe Glu Ala Ser Pro Pro Ala Gln Gly Ile Pro Glu
 210 215 220
 Ala Lys Val Arg His Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser
 225 230 235 240
 Glu Ser Gly Arg His Leu Leu Ser Glu Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro
 245 250 255
 Pro Gly Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp

 260 265 270
 Ser Pro Asn Phe Glu Val Ile
 275
 <210> 287
 <211> 432
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 287

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

 35 40 45
 Thr Pro Val Phe Val His Arg Asp Gly Val Glu Val Thr Glu Met Gln
 50 55 60
 Met Glu Glu Tyr Arg Gly Trp Val Glu Trp Ile Glu Asn Gly Ile Ala

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

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

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

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

 290 295 300
 Ile Leu Ser Ala Arg Pro Ser Asp Asp Gly Gln Tyr Arg Cys Leu Phe
 305 310 315 320

Glu Lys Asp Asp Val Tyr Gln Glu Ala Ser Leu Asp Leu Lys Val Val
325 330 335

Ser Leu Gly Ser Ser Pro Leu Ile Thr Val Glu Gly Gln Glu Asp Gly
340 345 350

Glu Met Gln Pro Met Cys Ser Ser Asp Gly Trp Phe Pro Gln Pro His
355 360 365

Val Pro Trp Arg Asp Met Glu Gly Lys Thr Ile Pro Ser Ser Ser Gln
370 375 380

Ala Leu Thr Gln Gly Ser His Gly Leu Phe His Val Gln Thr Leu Leu
385 390 395 400

Arg Val Thr Asn Ile Ser Ala Val Asp Val Thr Cys Ser Ile Ser Ile
405 410 415

Pro Phe Leu Gly Glu Glu Lys Ile Ala Thr Phe Ser Leu Ser Gly Trp
420 425 430

<210> 288
<211> 506
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 288

Leu Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr
1 5 10 15

Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu
20 25 30

Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val
35 40 45

His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg
50 55 60

Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val
85 90 95

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

100	105	110	
Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg			
115	120	125	
Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro			
130	135	140	
Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly			
145	150	155	160
Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val			
165	170	175	
His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys			
180	185	190	
Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr			
195	200	205	
Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro			
210	215	220	
Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys			
225	230	235	240
Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile			
245	250	255	
Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly			
260	265	270	
Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp			
275	280	285	
Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val			
290	295	300	
Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly			
305	310	315	320
Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser			
325	330	335	
Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr			
340	345	350	

Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp
355 360 365

Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln
370 375 380

Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val
385 390 395 400

Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
405 410 415

Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met
420 425 430

Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys
435 440 445

Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile
450 455 460

Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly
465 470 475 480

Glu Gly Glu Gly Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp
485 490 495

Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala
500 505

<210> 289
<211> 258
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 289

Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr
1 5 10 15

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

Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu
35 40 45

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

Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met
115 120 125
Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys
130 135 140
Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln
145 150 155 160
Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu
165 170 175

Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn
180 185 190
Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala
195 200 205
Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg
210 215 220
Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser
225 230 235 240

Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met
245 250 255
Leu Lys

<210> 290

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Leu Pro Ser Cys Lys Glu Asp Glu Tyr Pro Val Gly Ser Glu Cys Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gly Thr Val Cys Glu Pro Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Ile Ala His

35 40 45

Leu Asn Gly Leu Ser Lys Cys Leu Gln Cys Gln Met Cys Asp Pro Ala

50 55 60

Met Gly Leu Arg Ala Ser Arg Asn Cys Ser Arg Thr Glu Asn Ala Val

65 70 75 80

Cys Gly Cys Ser Pro Gly His Phe Cys Ile Val Gln Asp Gly Asp His

85 90 95

Cys Ala Ala Cys Arg Ala Tyr Ala Thr Ser Ser Pro Gly Gln Arg Val

100 105 110

Gln Lys Gly Gly Thr Glu Ser Gln Asp Thr Leu Cys Gln Asn Cys Pro

115 120 125

Pro Gly Thr Phe Ser Pro Asn Gly Thr Leu Glu Glu Cys Gln His Gln

130 135 140

Thr Lys Cys Ser Trp Leu Val Thr Lys Ala Gly Ala Gly Thr Ser Ser

145 150 155 160

Ser His Trp Val Trp Trp Phe Leu Ser Gly Ser Leu Val Ile Val Ile

165 170 175

Val Cys Ser Thr Val Gly Leu Ile Ile Cys Val Lys Arg Arg Lys Pro

180 185 190

Arg Gly Asp Val Val Lys Val Ile Val Ser Val Gln Arg Lys Arg Gln

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Ser Pro Asn His

245

<210> 291

<211> 392

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Ile Phe Pro Leu Ala Phe Phe Ile Tyr Val Pro Met Asn Glu Gln Ile

1 5 10 15

Val Ile Gly Arg Leu Asp Glu Asp Ile Ile Leu Pro Ser Ser Phe Glu

20 25 30

Arg Gly Ser Glu Val Val Ile His Trp Lys Tyr Gln Asp Ser Tyr Lys

35 40 45

Val His Ser Tyr Tyr Lys Gly Ser Asp His Leu Glu Ser Gln Asp Pro

50 55 60

Arg Tyr Ala Asn Arg Thr Ser Leu Phe Tyr Asn Glu Ile Gln Asn Gly

65 70 75 80

Asn Ala Ser Leu Phe Phe Arg Arg Val Ser Leu Leu Asp Glu Gly Ile

85 90 95

Tyr Thr Cys Tyr Val Gly Thr Ala Ile Gln Val Ile Thr Asn Lys Val

100 105 110

Val Leu Lys Val Gly Val Phe Leu Thr Pro Val Met Lys Tyr Glu Lys

115 120 125

Arg Asn Thr Asn Ser Phe Leu Ile Cys Ser Val Leu Ser Val Tyr Pro

130 135 140

Arg Pro Ile Ile Thr Trp Lys Met Asp Asn Thr Pro Ile Ser Glu Asn

145 150 155 160

Asn Met Glu Glu Thr Gly Ser Leu Asp Ser Phe Ser Ile Asn Ser Pro

165 170 175

Leu Asn Ile Thr Gly Ser Asn Ser Ser Tyr Glu Cys Thr Ile Glu Asn

180 185 190

Ser Leu Leu Lys Gln Thr Trp Thr Gly Arg Trp Thr Met Lys Asp Gly

195 200 205
 Leu His Lys Met Gln Ser Glu His Val Ser Leu Ser Cys Gln Pro Val
 210 215 220
 Asn Asp Tyr Phe Ser Pro Asn Gln Asp Phe Lys Val Thr Trp Ser Arg

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

 290 295 300
 Leu Thr Ile His Thr Val His Val Glu Pro Ser Gln Glu Thr Ala Ser
 305 310 315 320
 His Asn Lys Gly Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ala Ile Leu Ala Ala
 325 330 335
 Phe Leu Leu Ile Trp Ser Val Lys Cys Cys Arg Ala Gln Leu Glu Ala
 340 345 350
 Arg Arg Ser Arg His Pro Ala Asp Gly Ala Gln Gln Glu Arg Cys Cys

 355 360 365
 Val Pro Pro Gly Glu Arg Cys Pro Ser Ala Pro Asp Asn Gly Glu Glu
 370 375 380
 Asn Val Pro Leu Ser Gly Lys Val
 385 390
 <210> 292
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 292
 Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val

85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe

130 135 140

Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys Arg Ser Pro

145 150 155 160

Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu Pro Glu Cys

165 170 175

Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn

180 185

<210> 293

<211> 497

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
 35 40 45
 Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
 50 55 60
 Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
 65 70 75 80
 Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
 85 90 95
 Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
 100 105 110
 Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
 115 120 125
 Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
 130 135 140
 Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
 145 150 155 160
 Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
 165 170 175
 Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
 180 185 190
 Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
 195 200 205
 Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
 210 215 220
 Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
 245 250 255
 Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
 260 265 270
 Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe

275 280 285
 Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
 290 295 300
 Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
 305 310 315 320
 Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
 325 330 335
 Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe

340 345 350
 Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
 355 360 365
 Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
 370 375 380
 Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
 385 390 395 400
 Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala

405 410 415
 Leu Pro Ala Gly His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser
 420 425 430
 Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg
 435 440 445
 Gln Trp Arg Pro Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro
 450 455 460
 Pro Gln Ala Gln Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro

465 470 475 480
 Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln
 485 490 495
 Leu

<210> 294

<211> 259

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr

35 40 45

Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg

100 105 110

Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu

115 120 125

Leu Pro Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu

130 135 140

Phe Cys Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp

145 150 155 160

Thr Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu

165 170 175

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

180 185 190

Thr Gly Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu

195 200 205

Gly Ser Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly

210 215 220

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

225 230 235 240
 Leu Ala Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys
 245 250 255
 Val Arg Ser

<210> 295

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu
 1 5 10 15
 Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val

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

 85 90 95
 Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr
 100 105 110
 Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
 115 120 125
 Glu Gly Thr Leu Ser

130

<210> 296

<211> 492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr

35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg

50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln

65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val

85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala

115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp

130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr

165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser

180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile

195 200 205

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

210 215 220

Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn

225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr

245 250 255
Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr

260 265 270
Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser

275 280 285
Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr

290 295 300
Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly

305 310 315 320
Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu

325 330 335
Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val

340 345 350
Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile

355 360 365
Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala

370 375 380
Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly Ile Val

385 390 395 400
Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu Ala Cys

405 410 415
Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg Asp Leu

420 425 430
Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His Ser Asn

435 440 445
Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu Asn Phe

450 455 460
Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser Leu Thr

465 470 475 480
Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln

485 490

<210> 297

<211> 266

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu

85 90 95

Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro Asp Thr Glu

100 105 110

Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp Asn Ser His

115 120 125

Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu His Leu Tyr

130 135 140

Ile Leu Ile Gly Val Ser Val Val Phe Leu Phe Cys Leu Leu Leu Leu

145 150 155 160

Val Leu Phe Cys Leu His Arg Gln Asn Gln Ile Lys Gln Gly Pro Pro

165 170 175

Arg Ser Lys Asp Glu Glu Gln Lys Pro Gln Gln Arg Pro Asp Leu Ala

180 185 190

Val Asp Val Leu Glu Arg Thr Ala Asp Lys Ala Thr Val Asn Gly Leu

195 200 205

Pro Glu Lys Asp Arg Glu Thr Asp Thr Ser Ala Leu Ala Ala Gly Ser

210 215 220

Ser Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His Trp Ala Leu Thr Gln

225 230 235 240

Arg Thr Ala Arg Ala Val Ser Pro Gln Ser Thr Lys Pro Met Ala Glu

245 250 255

Ser Ile Thr Tyr Ala Ala Val Ala Arg His

260 265

<210> 298

<211> 390

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Met Pro Pro Ser Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Lys Thr Ile Asp Met Glu Leu Val Lys Arg Lys Arg Ile Glu Ala

35 40 45

Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Ala Ser Pro Pro Ser

50 55 60

Gln Gly Glu Val Pro Pro Gly Pro Leu Pro Glu Ala Val Leu Ala Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Glu Pro Glu Ala Asp Tyr Tyr Ala Lys Glu Val Thr Arg Val Leu

100 105 110

Met Val Glu Thr His Asn Glu Ile Tyr Asp Lys Phe Lys Gln Ser Thr

115 120 125

His Ser Ile Tyr Met Phe Phe Asn Thr Ser Glu Leu Arg Glu Ala Val

130 135 140

Pro Glu Pro Val Leu Leu Ser Arg Ala Glu Leu Arg Leu Leu Arg Leu
 145 150 155 160
 Lys Leu Lys Val Glu Gln His Val Glu Leu Tyr Gln Lys Tyr Ser Asn
 165 170 175
 Asn Ser Trp Arg Tyr Leu Ser Asn Arg Leu Leu Ala Pro Ser Asp Ser
 180 185 190
 Pro Glu Trp Leu Ser Phe Asp Val Thr Gly Val Val Arg Gln Trp Leu

 195 200 205
 Ser Arg Gly Gly Glu Ile Glu Gly Phe Arg Leu Ser Ala His Cys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Ser Arg Asp Asn Thr Leu Gln Val Asp Ile Asn Gly Phe Thr
 225 230 235 240
 Thr Gly Arg Arg Gly Asp Leu Ala Thr Ile His Gly Met Asn Arg Pro
 245 250 255
 Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu Gln

 260 265 270
 Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
 275 280 285
 Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
 290 295 300
 Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn
 305 310 315 320
 Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr

 325 330 335
 Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
 340 345 350
 Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
 355 360 365
 Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val
 370 375 380
 Arg Ser Cys Lys Cys Ser

385

390

<210> 299

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe

115 120 125

Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp

130 135 140

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

145 150 155 160

<210> 300

<211> 564

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu

1 5 10 15

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

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

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

 Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
 210 215 220
 Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
 225 230 235 240
 Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
 245 250 255

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
260 265 270

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
275 280 285

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
290 295 300

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
305 310 315 320

Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
325 330 335

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
340 345 350

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
355 360 365

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
370 375 380

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
385 390 395 400

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
405 410 415

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
420 425 430

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
435 440 445

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
450 455 460

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
465 470 475 480

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
485 490 495

Gly Met Ser Trp Pro Val Ile Val Ala Ala Leu Leu Phe Cys Cys Met

500 505 510
 Ile Leu Phe Gly Leu Gly Val Arg Lys Trp Cys Gln Tyr Gln Lys Glu
 515 520 525

Ile Met Glu Arg Pro Pro Pro Phe Lys Pro Pro Pro Pro Pro Ile Lys
 530 535 540
 Tyr Thr Cys Ile Gln Glu Pro Asn Glu Ser Asp Leu Pro Tyr His Glu
 545 550 555 560
 Met Glu Thr Leu

<210> 301
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 301

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln

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

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

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg

145 150 155 160

Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu

195 200 205

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

210 215 220

<210> 302

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Met Asp Asn Gln Gly Val Ile Tyr Ser Asp Leu Asn Leu Pro Pro Asn

1 5 10 15

Pro Lys Arg Gln Gln Arg Lys Pro Lys Gly Asn Lys Asn Ser Ile Leu

20 25 30

Ala Thr Glu Gln Glu Ile Thr Tyr Ala Glu Leu Asn Leu Gln Lys Ala

35 40 45

Ser Gln Asp Phe Gln Gly Asn Asp Lys Thr Tyr His Cys Lys Asp Leu

50 55 60

Pro Ser Ala Pro Glu Lys Leu Ile Val Gly Ile Leu Gly Ile Ile Cys

65 70 75 80

Leu Ile Leu Met Ala Ser Val Val Thr Ile Val Val Ile Pro Ser Thr

85 90 95

Leu Ile Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys

100 105 110

Ala Arg His Cys Gly His Cys Pro Glu Glu Trp Ile Thr Tyr Ser Asn

115 120 125

Ser Cys Tyr Tyr Ile Gly Lys Glu Arg Arg Thr Trp Glu Glu Ser Leu
130 135 140

Leu Ala Cys Thr Ser Lys Asn Ser Ser Leu Leu Ser Ile Asp Asn Glu
145 150 155 160

Glu Glu Met Lys Phe Leu Ser Ile Ile Ser Pro Ser Ser Trp Ile Gly
165 170 175

Val Phe Arg Asn Ser Ser His His Pro Trp Val Thr Met Asn Gly Leu
180 185 190

Ala Phe Lys His Glu Ile Lys Asp Ser Asp Asn Ala Glu Leu Asn Cys
195 200 205

Ala Val Leu Gln Val Asn Arg Leu Lys Ser Ala Gln Cys Gly Ser Ser
210 215 220

Ile Ile Tyr His Cys Lys His Lys Leu
225 230

<210> 303

<211> 507

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Gln Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
20 25 30

Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
35 40 45

Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
50 55 60

Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
65 70 75 80

Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
85 90 95

His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala

100	105	110	
Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile			
115	120	125	
Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln			
130	135	140	
Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro			
145	150	155	160
Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr			
165	170	175	
Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe			
180	185	190	
Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys			
195	200	205	
Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu			
210	215	220	
Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn			
225	230	235	240
Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser			
245	250	255	
Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe			
260	265	270	
Pro Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val			
275	280	285	
Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val			
290	295	300	
Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn			
305	310	315	320
Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala			
325	330	335	
Ala Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg			
340	345	350	

Gln Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp
355 360 365

Leu Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu
370 375 380

Glu Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu
385 390 395 400

His Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr
405 410 415

Glu Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg
420 425 430

Ser Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro
435 440 445

Val Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu
450 455 460

Asp Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro
465 470 475 480

Ile Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly
485 490 495

Lys Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
500 505

<210> 304

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe Cys Asn
1 5 10 15

Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala Gln Asn
20 25 30

Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp Ile Tyr
35 40 45

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

50

55

60

Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala Ser Leu

65

70

75

80

Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr Thr Cys

85

90

95

Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu Leu Lys

100

105

110

Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu Ile Val

115

120

125

Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe Gly Ile

130

135

140

Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr Ile Ala

145

150

155

160

Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val Gly Ala

165

170

175

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

180

185

190

Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His Tyr Tyr

195

200

205

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

210

215

220

Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu Ser Leu

225

230

235

240

Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile Ser Gly

245

250

255

Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr Met Lys

260

265

270

Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys Ala Val

275

280

285

Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met Asn Asp

290 295 300

Glu

305

<210> 305

<211> 474

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala

115 120 125

Arg Ala Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly

130 135 140

Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val

180	185	190	
His Ser Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp			
195	200	205	
Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro			
210	215	220	
Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn			
225	230	235	240
Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr			
245	250	255	
Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val			
260	265	270	
Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val			
275	280	285	
Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu			
290	295	300	
His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser			
305	310	315	320
Ala His Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly			
325	330	335	
Ser Asn Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu			
340	345	350	
Leu Val Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln			
355	360	365	
Lys Lys Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu			
370	375	380	
Lys Asn Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala			
385	390	395	400
Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu			
405	410	415	
Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro			
420	425	430	

Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu
435 440 445

Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser
450 455 460

Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
465 470

<210> 306
<211> 349
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 306

Cys Gln Gly Ser Ala Asp His Val Val Ser Ile Ser Gly Val Pro Leu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Pro Asn Ser Ile Gln Thr Lys Val Asp Ser Ile Ala Trp
20 25 30

Lys Lys Leu Leu Pro Ser Gln Asn Gly Phe His His Ile Leu Lys Trp
35 40 45

Glu Asn Gly Ser Leu Pro Ser Asn Thr Ser Asn Asp Arg Phe Ser Phe
50 55 60

Ile Val Lys Asn Leu Ser Leu Leu Ile Lys Ala Ala Gln Gln Gln Asp
65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Cys Leu Glu Val Thr Ser Ile Ser Gly Lys Val Gln
85 90 95

Thr Ala Thr Phe Gln Val Phe Val Phe Glu Ser Leu Leu Pro Asp Lys
100 105 110

Val Glu Lys Pro Arg Leu Gln Gly Gln Gly Lys Ile Leu Asp Arg Gly
115 120 125

Arg Cys Gln Val Ala Leu Ser Cys Leu Val Ser Arg Asp Gly Asn Val
130 135 140

Ser Tyr Ala Trp Tyr Arg Gly Ser Lys Leu Ile Gln Thr Ala Gly Asn
145 150 155 160

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

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

Gln Glu Pro Ala Tyr Thr Leu Tyr Ser Leu Ile Gln Pro Ser Arg Lys
290 295 300
Ser Gly Ser Arg Lys Arg Asn His Ser Pro Ser Phe Asn Ser Thr Ile
305 310 315 320
Tyr Glu Val Ile Gly Lys Ser Gln Pro Lys Ala Gln Asn Pro Ala Arg
325 330 335
Leu Ser Arg Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Val Tyr Ser
340 345

<210> 307

<211> 651

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
1 5 10 15
Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly Tyr Ser

20 25 30
 Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile Gly Tyr
 35 40 45
 Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg

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

 115 120 125
 Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr Leu Trp
 130 135 140
 Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
 145 150 155 160
 Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Thr
 165 170 175
 Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg Arg Ser

 180 185 190
 Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile
 195 200 205
 Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser
 210 215 220
 Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn
 225 230 235 240
 Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr

 245 250 255
 Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Ala His Asn Ser Asp Thr
 260 265 270

Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Glu Pro
 275 280 285
 Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Glu
 290 295 300
 Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr Thr Tyr

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

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

 435 440 445
 Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val Ser Ala
 450 455 460
 Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu
 465 470 475 480
 Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln Asn Thr
 485 490 495
 Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg

 500 505 510
 Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr

515 520 525
 Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser
 530 535 540
 Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly Pro Asp
 545 550 555 560
 Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn

565 570 575
 Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln Tyr Ser
 580 585 590
 Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile
 595 600 605
 Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser
 610 615 620
 Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val

625 630 635 640
 Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala
 645 650

<210> 308
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 308

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

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

Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly
85 90 95
Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val
100 105 110
Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe
115 120 125
His Arg Val Asp Thr Ile Ser Val Asn Gly Ser Val Gln Leu Ser Tyr
130 135 140
Ile Ser Phe Gln Asn Pro Arg Thr Val Pro Val Gln Pro Ala Phe Ser
145 150 155 160
Thr Val Pro Phe Ser Gln Pro Val Cys Phe Pro Pro Arg Pro Arg Gly
165 170 175
Arg Arg Gln Lys Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile
180 185 190
Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe
195 200 205
Ser Thr Pro Ala Ile Pro Pro Met Met Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro
210 215 220
Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser
225 230 235 240
Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro Ser Ala Gln Arg Phe His Ile
245 250 255
Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe
260 265 270
Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly
275 280 285
Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys Met Pro Phe Val Arg Gly Gln
290 295 300
Ser Phe Ser Val Trp Ile Leu Cys Glu Ala His Cys Leu Lys Val Ala
305 310 315 320
Val Asp Gly Gln His Leu Phe Glu Tyr Tyr His Arg Leu Arg Asn Leu

325 330 335
Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly Gly Asp Ile Gln Leu Thr His

340 345 350
Val Gln Thr

355

<210> 309

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> OX40 antibody VH

<400> 309

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 310

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> OX40 antibody VL

<400> 310

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 311

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> OX40 antibody VH

<400> 311

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Arg Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 312
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial sequence
<220><223> OX40 antibody VL
<400> 312

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

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