



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0109604
(43) 공개일자 2024년07월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 39/4611 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2024-7010867
(22) 출원일자(국제) 2022년09월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/042455
(87) 국제공개번호 WO 2023/034569
국제공개일자 2023년03월09일
(30) 우선권주장
63/240,761 2021년09월03일 미국(US)

(71) 출원인
고 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 브로드웨이 1
(72) 발명자
완달, 한스
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 브로드웨이 1 고
테라퓨틱스, 인크. 내
슈나벨, 줄리아
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 브로드웨이 1 고
테라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 56 항

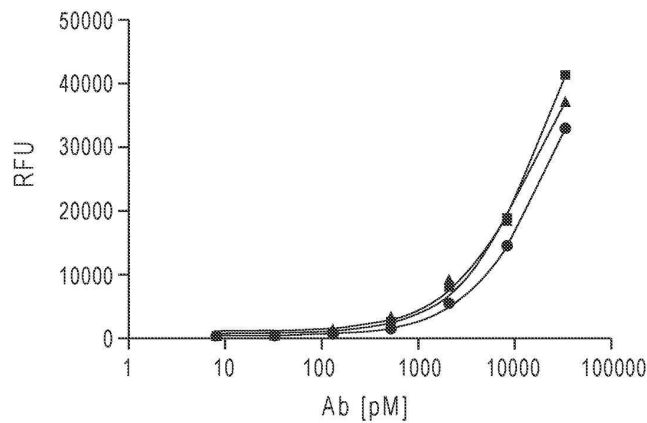
(54) 발명의 명칭 항-글리코-cMET 항체 및 그의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 cMET의 암-특이적 글리코실화 변이체에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 및 그의 항원 결합 단편 및 관련 융합 단백질 및 항체-약물 접합체, 뿐만 아니라 이러한 생체분자를 코딩하는 핵산에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 암 요법을 위한 항체, 항원-결합 단편, 융합 단백질, 항체-약물 접합체 및 핵산의 용도에 관한 것이다.

대표도

COSMC-KO 세포 상 마우스 mAb의 오버레이



도 2b-1

(52) CPC특허분류

A61K 39/4631 (2023.05)
A61K 39/46441 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C12N 5/0636 (2023.05)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자

탄, 에드윈

미국 02142 매사추세츠 캠브리지 브로드웨이 1 고
테라퓨틱스, 인크. 내

모스 주니어, 리차드 존슨

미국 02142 매사추세츠 캠브리지 브로드웨이 1 고
테라퓨틱스, 인크. 내

그윈, 애론

미국 02142 매사추세츠 캠브리지 브로드웨이 1 고
테라퓨틱스, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285) ("cMET 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해

- (a) 각각 서열식별번호: 1 및 서열식별번호: 2;
- (b) 각각 서열식별번호: 23 및 서열식별번호: 24;
- (c) 각각 서열식별번호: 45 및 서열식별번호: 46;
- (d) 각각 서열식별번호: 67 및 서열식별번호: 68;
- (e) 각각 서열식별번호: 89 및 서열식별번호: 90; 또는
- (f) 각각 서열식별번호: 111 및 서열식별번호: 112

의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 276-284 중 어느 하나의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해

- (a) 각각 서열식별번호: 1 및 서열식별번호: 2;
- (b) 각각 서열식별번호: 23 및 서열식별번호: 24; 또는
- (c) 각각 서열식별번호: 45 및 서열식별번호: 46

의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 6

제4항에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 276-284 중 어느 하나의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편

인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 서열식별번호: 133, 서열식별번호: 139, 서열식별번호: 145, 서열식별번호: 205, 또는 서열식별번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 (CDR) H1;
- (b) 서열식별번호: 134, 서열식별번호: 140, 서열식별번호: 146, 서열식별번호: 206, 또는 서열식별번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;
- (c) 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207, 또는 서열식별번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- (d) 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208, 또는 서열식별번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- (e) 서열식별번호: 137, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 149, 서열식별번호: 209, 또는 서열식별번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및
- (f) 서열식별번호: 138, 서열식별번호: 144, 서열식별번호: 150, 서열식별번호: 210, 또는 서열식별번호: 258의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 각각 서열식별번호: 3-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 6-8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL;
- (b) 각각 서열식별번호: 9-11의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 12-14의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL; 또는
- (c) 각각 서열식별번호: 15-17의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 18-20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 각각 서열식별번호: 25-27의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 28-30의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL;
- (b) 각각 서열식별번호: 31-33의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 34-36의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL; 또는
- (c) 각각 서열식별번호: 37-39의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 40-42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 각각 서열식별번호: 47-49의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 50-52의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL;
- (b) 각각 서열식별번호: 53-55의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 56-58의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL; 또는
- (c) 각각 서열식별번호: 59-61의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 62-64의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211, 또는 서열식별번호: 259의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 (CDR) H1;
- (b) 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212, 또는 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;
- (c) 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213, 또는 서열식별번호: 261의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- (d) 서열식별번호: 154, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166, 서열식별번호: 214, 또는 서열식별번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- (e) 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215, 또는 서열식별번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및
- (f) 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216, 또는 서열식별번호: 342의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 각각 서열식별번호: 69-71의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 72-74의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL;
- (b) 각각 서열식별번호: 75-77의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 78-80의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL; 또는
- (c) 각각 서열식별번호: 81-83의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 84-86의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 각각 서열식별번호: 91-93의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 94-96의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL;
- (b) 각각 서열식별번호: 97-99의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 100-102의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL; 또는
- (c) 각각 서열식별번호: 103-105의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 106-108의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

- (a) 각각 서열식별번호: 113-115의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 116-118의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL;
- (b) 각각 서열식별번호: 119-121의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 122-124의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL; 또는

(c) 각각 서열식별번호: 125-127의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH, 및 각각 서열식별번호: 128-130의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 또는 인간화 항체 또는 키메라 또는 인간화 항체의 항원-결합 단편인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열식별번호: 1에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 2에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(b) 서열식별번호: 23에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 24에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(c) 서열식별번호: 45에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 46에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(d) 서열식별번호: 67에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 68에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(e) 서열식별번호: 89에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 90에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

(f) 서열식별번호: 111에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 112에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL

을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285) ("cMET 글리코펩티드")에의 결합에 대해

(a) 서열식별번호: 1의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 2의 경쇄 가변 (VL) 서열;

(b) 서열식별번호: 23의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 24의 경쇄 가변 (VL) 서열;

(c) 서열식별번호: 45의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 46의 경쇄 가변 (VL) 서열;

(d) 서열식별번호: 67의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 68의 경쇄 가변 (VL) 서열;

(e) 서열식별번호: 89의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 90의 경쇄 가변 (VL) 서열;

(f) 서열식별번호: 111의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 112의 경쇄 가변 (VL) 서열; 또는

(g) 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나의 인간화 중쇄 가변 (VH) 서열 및 서열식별번호: 276-284의 인간화 경쇄 가변 (VL) 서열

을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-cMET 항체 또는 항원-결합 단편이며,

(h) VH 서열 내에 제1, 제2 및 제3 CDR 수단을 갖는 VH 서열; 및

(i) VL 서열 내에 제4, 제5 및 제6 CDR 수단을 갖는 VL 서열

을 포함하고, 여기서 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 CDR 수단은 cMET 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합을 달성하도록 협동하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 글리코-cMET

에피토프에 우선적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 STn에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 STn에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 1 nM 내지 200 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 비-글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 286) ("비-글리코실화된 cMET 펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 정제된 재조합 인간 글리코실트랜스퍼라제 GalNAc-T1, GalNAc-T2, 및 GalNAc-T4를 사용하여 시험관내 글리코실화된 MUC1 텐덤 반복부 (VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)₃ (서열식별번호: 288) ("제1 MUC1 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 MUC1 펩티드 TAPPAHG**VT**SAPD**TR**PAPG**ST**APPAHGVT (서열식별번호: 289) ("제2 MUC1 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 트레오닌 및 세린 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 CD44v6 펩티드 GYRQ**TP**KEDSH**ST**TGTAAA (서열식별번호: 345) ("CD44v6 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 MUC4 펩티드 CTIPSTAMH**TR**STA**PI**PILP (서열식별번호: 291) ("MUC4 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 LAMP1 펩티드 CEQDRP**SP**TTAPPAPPSPSP (서열식별번호: 292) ("LAMP1 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 다가인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 단편인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 30

제29항에 있어서, 항원-결합 단편이 단일쇄 가변 단편 (scFv)의 형태인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 다중특이적 항체의 형태인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 32

제31항에 있어서, 다중특이적 항체가 제1 에피토프와 상이한 제2 에피토프에 결합하는 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 33

제32항에 있어서, 이중특이적 항체가 병 오프너, mAb-Fv, mAb-scFv, 중심-scFv, 1-아암 중심-scFv, 또는 이중 scFv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 34

제32항에 있어서, 이중특이적 항체가 이중특이적 도메인-교환 항체 (예를 들어, 크로스맵), Fab-아암 교환 항체, 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE) 또는 이중-친화성 재표적화 분자 (DART)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 에피토프가 cMET 에피토프인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 36

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 에피토프가 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 37

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 에피토프가 T-세포 에피토프인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 38

제37항에 있어서, T-세포 에피토프가 CD3 에피토프, CD8 에피토프, CD16 에피토프, CD25 에피토프, CD28 에피토프 또는 NKG2D 에피토프를 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 39

적어도 제2 아미노산 서열에 작동가능하게 연결된, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 40

제29항 또는 제30항에 따른 1개 이상의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR).

청구항 41

키메라 항원 수용체 (CAR)의 아미노산 서열이 서열식별번호: 348, 서열식별번호: 339, 서열식별번호: 340, 또는 서열식별번호: 341의 아미노산 서열을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체 (CAR).

청구항 42

세포독성제에 접합된, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 또는 제39항의 융합 단백질을 포함하는 항체-약물 접합체.

청구항 43

(a) 제29항 또는 제30항에 따른 항원-결합 단편;

(b) 제1 TCR 서브유닛으로부터의 제1 TCR 막횡단 도메인을 포함하는 제1 TCR 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 및

(c) 제2 TCR 서브유닛으로부터의 제2 TCR 막횡단 도메인을 포함하는 제2 TCR 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄

를 포함하는 키메라 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 44

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편, 제39항의 융합 단백질, 제40항 또는 제41항의 CAR, 또는 제43항의 키메라 TCR에 대한 코딩 영역을 포함하는 핵산.

청구항 45

제44항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 46

제44항의 핵산을 발현하도록 조작되거나 또는 제45항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 47

(a) 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 제39항의 융합 단백질, 제40항 또는 제41항의 CAR, 제42항의 항체-약물 접합체, 제43항의 키메라 TCR, 제44항의 핵산, 제45항의 벡터, 또는 제46항의 숙주 세포, 및 (b) 생리학상 적합한 완충제, 아주반트, 희석제, 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물.

청구항 48

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 제39항의 융합 단백질, 제40항 또는 제41항의 CAR, 제42항의 항체-약물 접합체, 제43항의 키메라 TCR, 제44항의 핵산, 제45항의 벡터, 제46항의 숙주 세포, 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 대상체가 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 50

샘플을 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키고, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합을 검출하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 암을 검출하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 암이 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종인

방법.

청구항 52

PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)을 포함하는 cMET 펩티드, 또는 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)의 아미노산 9 및 10에 상응하는 아미노산을 포함하는 그의 단편을 포함하는 13-30개의 아미노산 길이의 펩티드.

청구항 53

블드체 및 밀줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 O-글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285), 또는 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)의 아미노산 9 및 10에 상응하는 아미노산을 포함하는 그의 단편을 포함하는 13-30개의 아미노산 길이의 펩티드.

청구항 54

제52항 또는 제53항의 펩티드 및 아주반트를 포함하는 조성물.

청구항 55

cMET의 종양-연관 형태에 대한 항체를 생성하는 방법으로서,

- (a) 제53항의 펩티드; 또는
 - (b) 제53항의 펩티드를 포함하는 제54항의 조성물
- 을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 56

cMET의 종양-연관 형태에 대한 면역 반응을 도출하는 방법으로서,

- (a) 제53항의 펩티드; 또는
 - (b) 제53항의 펩티드를 포함하는 제54항의 조성물
- 을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 63/240,761의 우선권 이익을 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 키메라 항원 수용체 (CAR)를 사용하여 T 세포 반응을 재지시하는 요법은 암 면역요법에서 강력한 도구로서 부상하였고, B 세포 악성종양에서의 CD19와 같은 비필수 조직과 공유되는 항원을 표적화하는 혈액암에서 고도로 효과적인 것으로 입증되었다 (Brentjens et al., 2013, Sci Transl Med. 5(177):177ra38-177ra38; Grupp et al., 2013, N Engl J Med. 368(16):1509-1518; Kalos et al., 2011, Sci Transl Med. 3(95):95ra73-95ra73; Kochenderfer et al., 2010, Blood. 116(20):4099-4102; Porter et al., 2011, N Engl J Med. 365(8):725-733). 그러나, 대부분의 CAR 표적이 고형 암에서 과다발현되는 정상 자기-항원이기 때문에 고형 종양에 CAR 요법을 채택하는 것은 도전과제였다. 따라서, CAR T 세포로 고형 종양을 표적화하는 연구에서 필수 건강한 조직과의 교차-반응으로 인한 유해 효과가 종종 보고된다 (Bin Hou et al., 2019, Dis Markers, Article ID 3425291). 고형 종양에 CAR 요법을 채택하는 것의 도전과제를 극복하기 위해, 선택적 표적화를 가능하게 하는 새로운 암-특이적 항원이 요구된다.

[0004] 많은 암은 건강한 조직과 구별되는 비정상적으로 글리코실화된 단백질을 발현한다. 이러한 비정상적으로 글리코실화된 단백질은 고형 종양의 면역요법에 적합할 수 있는 글리코펩티드 에피토프를 함유하지만, 단지 소수의

이러한 글리코펩티드 에피토프만이 확인되었다.

[0005] MET 원종양유전자는 상피-내피 기원의 세포에 의해 광범위하게 발현되는 수용체 티로신 키나제를 코딩한다 (Brand-Saberi et al., 1996, Dev Biol. 179(1):303-308; Heymann et al., 1996, Devel Biol. 180(2):566-578; Bladt et al., 1995, Nature. 376(6543):768771). 정상 조건 하에, c-MET 신호전달은 증가된 세포 성장, 산란 및 운동, 침습, 아포토시스로부터의 보호, 및 혈관신생으로 이어지는 매우 다양한 생물학적 효과를 도출하지만 (Sierra et al., 2008, J Exp Biol. 205(7):1673-1655; Conrotto et al., 2005, Blood. 105(11):4321-4329; Yi and Tsao, 2000, Neoplasia. 2(3):226-236; Silvagno et al., 1995, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 15(11):1857-1865), 변환된 상피에서 c-MET의 부적절한 활성화는 암 세포의 증식 및 침습 능력을 지지한다 (Benvenuti and Comoglio, 2007, J Cell Physiol. 213(2):316-325; Danilkovitch-Miagkova and Zbar, 2002, J Clin Invest. 109(7):863-867). 많은 연구는 c-MET가 다양한 암종에서 과다발현된다는 것을 보고하였다. 이는 폐, 유방, 난소, 신장, 결장, 갑상선, 간 및 위 암종을 포함한다 (Knowles et al., 2009, Clin Cancer Res. 15(11):3740-3750; Lengyel et al., 2005, Int J Cancer. 113(4):678-682; Tokunou et al., 2001, Am J Pathol. 158(4):1451-1463; Ramirez et al., 2000, Clin Endocrinol (Oxf). 53(5):635-644; Tsao et al., 1998, Lung Cancer. 20(1):1-16; Koochekpour et al., 1997, Cancer Res. 57(23):5391-5398; Olivero et al., 1996, Br J Cancer. 74(12):18621868; Tuck et al., 1996, Am J Pathol. 148(1):225-232; Di Renzo et al., 1995, Cancer Res. 55(5):1129-1138; Furukawa et al., 1995, Am J Pathol. 147(4):889-895; Liu et al., 1992, Oncogene. 7(1):181-185; Soman et al., 1991, Proc Natl Acad Sci USA. 88(11):4892-4896; Houldsworth et al., 1990, Cancer Res. 50(19):6417-6422). 종양발생 및 암 진행에서의 c-MET의 중요성 때문에, c-MET는 항암 요법에서 중요한 표적인 것으로 간주된다 (Trusolino et al., 2010, Nat Rev Mol Cell Bio. 11(12):834-848; Migliore and Giordano, 2008, Eur J Cancer. 44(5):641-651; Peschard and Park, 2007, Oncogene. 26(9):1276-1285; Corso et al., 2005, Trends Mol Med. 11(6):284-292). 여러 모노클로날 항체가 높은 HGF/c-MET 수준을 갖는 종양에서 유망한 결과를 나타내었지만, 이들 대부분은 주로 HGF에 의한 c-MET의 활성화를 방해하며, 건강한 조직에서의 c-MET의 현저한 발현으로 인해 세포독성 전략을 이용한 면역요법 표적화에 적합하지 않다. 따라서, 암 세포에서 과다발현되는 글리코-cMET 에피토프 및 이러한 글리코-cMET 에피토프를 표적화하는 새로운 치료 양식, 예컨대 항체 및 CAR의 확인이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 글리코-cMET의 암-특이적 에피토프에 대해 선택적인 항체 및 항원 결합 단편을 기초로 하는 치료제 및 진단제를 제공함으로써 글리코펩티드 변이체의 종양 특이성을 포착한다. 항체 및 항원-결합 단편은 유리하게는 cMET 백본 및 그의 암 특이적 0-연결된 글리칸 둘 다에 결합하지만, 건강한 조직 상의 cMET에는 결합하지 않는다.

[0007] 따라서, 본 개시내용은 cMET의 암-특이적 글리코실화 변이체에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 및 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 본 개시내용은 항-글리코-cMET 항체 및 항원 결합 단편을 포함하는 융합 단백질 및 항체-약물 접합체, 및 항-글리코-cMET 항체, 항원 결합 단편 및 융합 단백질을 코딩하는 핵산을 추가로 제공한다.

[0008] 본 개시내용은 암 요법을 위해 항-글리코-cMET 항체, 항원-결합 단편, 융합 단백질, 항체-약물 접합체 및 핵산을 사용하는 방법을 추가로 제공한다.

[0009] 특정 측면에서, 본 개시내용은 cMET의 암-특이적 글리코실화 변이체 및 제2 에피토프에 결합하는 이중특이적 및 다른 다중특이적 항-글리코-cMET 항체 및 항원 결합 단편을 제공한다. 제2 에피토프는 cMET 그 자체 상에, 암 세포 상에서 cMET와 공동-발현된 또 다른 단백질 상에, 또는 상이한 세포, 예컨대 활성화된 T 세포 상에 제시된 또 다른 단백질 상에 존재할 수 있다. 추가로, 코돈-최적화된 코딩 영역을 포함하는 핵산 및 특정한 숙주 세포에서의 발현을 위해 코돈-최적화되지 않은 코딩 영역을 포함하는 핵산을 포함한, 이러한 항체를 코딩하는 핵산이 또한 개시된다.

[0010] 항-글리코-cMET 항체 및 결합 단편은 융합 파트너를 함유하는 융합 단백질의 형태일 수 있다. 융합 파트너는 제2 기능, 예컨대 T 세포 신호전달 단백질의 신호전달 도메인의 신호전달 기능, T 세포 활성화의 펩티드 조정인자, 또는 표지화 시스템의 효소적 성분을 제공하는 데 유용할 수 있다. 예시적인 T 세포 신호전달 단백질은 4-1BB, CD28, CD2, 및 융합 펩티드, 예를 들어, CD28-CD3-제타, 4-1BB-CD3-제타, CD2-CD3-제타, CD28-CD2-CD3-제타, 및 4-1BB-CD2-CD3-제타를 포함한다. CD137로도 공지된 4-1BB는 T 세포의 공동-자극 수용체이고; CD2는 T 및 NK 세포의 공동-자극 수용체이고; CD3-제타는 T-세포 항원 수용체의 신호-전달 성분이다. 제2 기능을 제공하는 모이어티는 T 세포 활성화의 조정인자, 예컨대 IL-15, IL-15R α , 또는 IL-15/IL-15R α 융합체일 수

있거나, MicA바디(MicAbody)를 제조하는 데 유용한 MHC-부류 I-쇄-관련 (MIC) 단백질 도메인일 수 있거나, 또는 생체내 또는 시험관내에서 결합의 정도 및/또는 위치를 모니터링하는 데 유용한 표지 또는 표지화 시스템의 효소적 성분을 코딩할 수 있다. T 세포, 예컨대 자가 T 세포와 관련하여 배치되는 이들 예방적 및 치료적 활성 생체분자를 코딩하는 구축물은 본 개시내용의 일부 실시양태에서 다양한 암을 예방 또는 치료하기 위해 입양 전 달된 T 세포를 동원하기 위한 강력한 플랫폼을 제공한다.

[0011] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 항-글리코-cMET 항체 15C4.1D8.1G2 (때때로 본원에서 "15C4"로 지칭됨), 8H3.2B9.2C7 (때때로 본원에서 "8H3"으로 지칭됨), 16E12.1D9.1B11 (때때로 본원에서 "16E12"로 지칭됨), 14E9, 19H2, 또는 39A3, 또는 그 중 어느 하나의 인간화 대응물의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열 (카바트(Kabat), 코티아(Chothia), IMGT 또는 그의 조합 중첩 영역에 의해 정의된 바와 같음)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 항-글리코-cMET 항체 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3 또는 그의 인간화 대응물의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것)을 포함한다. 항-글리코-cMET 항체 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3의 CDR 및 가변 서열 (뿐만 아니라 그의 코딩 서열)을 각각 표 1A 내지 1F에 제시한다. 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1A 내지 1F에 제시된 중쇄 및/또는 경쇄 가변 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것)을 포함한다. 명확성을 위해, 용어 "항-글리코-cMET 항체"가 본 문헌에서 사용되는 경우, 맥락상 달리 지시되지 않는 한, 이는 단일특이적 및 다중특이적 (이중특이적 포함) 항-글리코-cMET 항체, 단일특이적 및 다중특이적 항체의 항원-결합 단편, 및 항체 및 그의 항원-결합 단편을 함유하는 융합 단백질 및 접합체를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 용어 "항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편"이 사용되는 경우에, 맥락상 달리 지시되지 않는 한, 이는 또한 단일특이적 및 다중특이적 (이중특이적 포함) 항-글리코-cMET 항체 및 그의 항원-결합 단편을, 이러한 항체 및 항원-결합 단편을 함유하는 융합 단백질 및 접합체와 함께 포함하는 것으로 의도된다.

[0012] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1A-3H에 제시된 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것)을 포함한다. 표 1A-1F에 제시된 CDR 서열은 CDR 경계를 정의하기 위한 IMGT (Lefranc et al., 2003, Dev Comparat Immunol 27:55-77), 카바트 (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), 및 코티아 (Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol 273:927-948) 스킴에 따라 정의된 CDR 서열을 포함한다. 표 1G-1I에 제시된 CDR 서열은 각각 IMGT, 카바트 및 코티아 정의에 따라 표 1A 내지 1C ("군 1" 항체: 15C4, 8H3, 16E12)에 제시된 CDR 서열로부터 유래된 컨센서스 서열이다. 표 1J-1L에 제시된 CDR 서열은 각각 IMGT, 카바트 및 코티아 정의에 따라 표 1D 내지 1F ("군 2" 항체: 14E9, 19H2 및 39A3)에 제시된 CDR 서열로부터 유래된 컨센서스 서열이다. 표 2A 내지 2F에 제시된 CDR 서열은 각각 표 1A 내지 1F에 제시된 CDR 서열에 대한 조합 중첩 영역이며, IMGT, 카바트 및 코티아 서열은 밀줄표시된 볼드체 텍스트로 제시된다. 표 2G에 제시된 CDR 서열은 표 2A-2C ("군 1" 항체: 15C4, 8H3, 16E12)에 제시된 컨센서스 CDR 서열에 대한 조합 중첩 영역이다. 표 2H에 제시된 CDR 서열은 표 2D-2F ("군 2" 항체: 14E9, 19H2, 및 39A3)에 제시된 컨센서스 CDR 서열에 대한 조합 중첩 영역이다. 표 3A-3F에 제시된 CDR 서열은 각각 표 1A-1F에 제시된 CDR 서열에 대한 공통 중첩 영역이다. 표 3G에 제시된 CDR 서열은 표 3A-3D ("군 1" 항체: 15C4, 8H3, 16E12)에 제시된 CDR 서열에 대한 공통 중첩 영역이다. 표 3H에 제시된 CDR 서열은 표 3D-3F ("군 2" 항체: 14E9, 19H2, 및 39A3)에 제시된 CDR 서열에 대한 공통 중첩 영역이다. 이러한 항-글리코-cMET 항체 및 항원-결합 단편에 대한 프레임워크 서열은 표 1A-1F에 제시된 VH 및 VL 서열의 천연 무린 프레임워크 서열일 수 있거나 또는 비-천연 (예를 들어, 인간화 또는 인간) 프레임워크 서열일 수 있다.

[0013] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 표 4A 내지 4G에 제시된 인간화 항-글리코-cMET 항체 8H3의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 서열을 포함한다.

표 1A 15C4.1D8.1G2 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
VH 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHWWK QKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKGKATLTADKSSS TAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGPMDCWGQGTSTV VSS	1
VL 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQ KPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISV QAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGTKLEIK	2
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GYTFTDHA	3
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	FSPGNQDI	4
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	KRSLPGPMDC	5
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	ENVGIY	6
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GPS	7
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GQSYSPFT	8
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	DHAH	9
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	YFSPGNQDIKYNEKFKG	10
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	SLPGPMDC	11
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	KASENVGIYVS	12
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	GPSNRYT	13
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	GQSYSPFT	14
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GYTFTDH	15

[0014]

표 1A 15C4.1D8.1G2 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SPGN GD	16
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	SLPGPMDC	17
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	KASENVGIYVS	18
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	GPSNRYT	19
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	GQSYSPFT	20
VH 뉴클레오티드 서열 (신호 서열 제외)	CAGGTT CAGCTGCAGCAGTCTGACGCTGAGTTGGTGA AACCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACTGACCATGCTATCACTGGGTG AAGCAGAAGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGGA TATTTTCTCCCGGAAATGGTGATATTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGGGCAAGGCCCACTGACTGCAGACAAA TCCTCCAGCACTGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGA CATCTGAGGATTCTGCAGTGTATTTCTGTAAAAGATCG CTACCGGGGCCTATGGACTGCTGGGGTCAAGGAACC TCAGTCACCGTCTCCTCA	21
VL 뉴클레오티드 서열 (신호 서열 제외)	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAAATCCATGTCCAT GTCAGTGGGAGAGAGGGTCACCTTGAGCTGCAAGGC CAGTGAGAATGTGGGTATTTATGTATCCTGGTATCAAC AGAAACCAGAGCAGTCTCCTAACTGCTGATATACGG GCCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGCAATTATC ACTGTGGACAGAGTTACAGCTATCCATTACGTTTCGG CTCGGGGACAAAGTTGGAATAAAA	22

[0015]

표 1B 8H3.2B9.2C7 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
VH 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHWVK QRPEQGLEWIGYFSPGNVDIKYNEKFKDKATLTADKSSS TAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLV SS	23
VL 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSVSEYLAWYQEK GKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLA PE DFAMYFCQQHNEYPFTFGAGTKLELK	24
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GYTFTDHA	25
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	FSPGNVDI	26
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	KRSLPGDFDY	27
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	KSVSEY	28
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	SGS	29
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QQHNEYPFT	30
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	DHAH	31
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	YFSPGNVDIKYNEKFKD	32
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	SLPGDFDY	33
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	RASKSVSEYLA	34
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	SGSTLHS	35
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	QQHNEYPFT	36
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GYTFTDH	37

[0016]

표 1B 8H3.2B9.2C7 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SPNGND	38
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	SLPGDFDY	39
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	RASKSVSEYLA	40
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SGSTLHS	41
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	QQHNEYPFT	42
VH 뉴클레오타이드 서열 (신호 서열 제외)	CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGACGCTGAGTTGGTGA AACCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACTGACCATGCTATTCAGTGGGTG AAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGGA TATTTTCTCCCGGAAATGGTGATATTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGGACAAGGCCCACTGACTGCAGACAAG TCCTCCAGCACTGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGA CATCTGAGGATTCTGCAGTGTATTTCTGTAAACGTTCC CTACCGGGGGACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACC ACTCTCACAGTCTCCTCA	43
VL 뉴클레오타이드 서열 (신호 서열 제외)	GATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGC ATCTCCTGGAGAAACCATTACTATTAATTGCCGGGCAA GTAAGAGCGTTAGCGAATATTTAGCCTGGTATCAAGA GAAACCTGGGAAACTAATAAGCTTCTTATCTACTCTG GATCCACTTTGCACTCTGGAATTCATCAAGGTTCACT GGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCA CTAGCCTGGCGCCTGAAGATTTTGAATGTATTTCTGT CAACAGCATAATGAATACCCGTTACGTTTCGGTGCTG GGACCAAGCTGGAGCTGAAA	44

[0017]

표 1C 16E12.1D9.1B11 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
VH 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHWVK QKPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSS STAYMQLNSLTSEDSAVYFCRSLPGDFDYWGQGTTLT VSS	45
VL 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEK GKTIKPLIYSGSTLQTGTSPRFSGSGSGTDFSLTSSLEP EDFAMYYCQQHNEYPFTFGAGTKLELK	46
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GYTFTDHA	47
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	FSPGNDDV	48
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	KRSLPGDFDY	49
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	KSINNY	50
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	SGS	51
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QQHNEYPFT	52
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	DHAIH	53
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	YFSPGNDDVRYSEKFKG	54
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	SLPGDFDY	55
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	RASKSINNYLV	56
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	SGSTLQT	57
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	QQHNEYPFT	58
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GYTFTDH	59

[0018]

표 1C 16E12.1D9.1B11 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SPGNDD	60
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	SLPGDFDY	61
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	RASKSINNYLV	62
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SGSTLQT	63
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	QQHNEYPFT	64
VH 뉴클레오타이드 서열 (신호 서열 제외)	CAGGTTCAAGCTGCAGCAGTCTGACGCTGAATTGGTGA AACCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACTGACCATGCTATTCAGTGGGTG AAGCAGAAGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGGA TATTTTCTCCCGAAATGATGATGTTAGGTACAGTGA GAAGTTCAAGGGCAAGGCCCACTGACTGCAGACAAA TCCTCCAGCACTGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGA CATCTGAGGATTCTGCAGTGTATTTCTGTAACGTTCC CTACCGGGGGACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACC ACCCTCACAGTCTCCTCA	65
VL 뉴클레오타이드 서열 (신호 서열 제외)	GATGTCCAGATATCCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGC ATCTCCTGGAGAAACCATTACAATTAATTGCAGGGCAA GTAAGAGCATTAACAACATTTAGTCTGGTATCAAGAG AAACCTGGGAAACTATTAAGCCTCTTATCTACTCTGG ATCCACTTTGCAAACTGGAATCCATCAAGGTTCACT GGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCA GTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGT CAACAGCATAATGAATATCCGTTACGTTCTGGTGTCTG GGACCAAGTTGGAGCTGAAA	66

[0019]

표 1D 14E9 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
VH 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYWICWVR QAPGKGLEWVGCIYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETS STTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYSAGYIGATYITVG AFNLWGQGTLLTVSSGQPK	67
VL 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	DVVMQTPTPASVGAAVGGTVTIKCQASQSISNWLAWYQQ KPGQPPKLLIYSASYLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISDL ECADAATYYCQCTYGSSGDSGSWDFGGGTEVVVKGDP V	68
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GIDFSSYW	69
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	IYTGSGGNT	70
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	ARMGYSAGYIGATYITVGAFNL	71
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QSISNW	72
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	SAS	73
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QCTYGSSGDSGSWD	74
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	SYWIC	75
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	CIYTGSGGNTYYATWAKG	76
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	MGYSAGYIGATYITVGAFNL	77
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	QASQSISNWLA	78
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	SASYLES	79
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	QCTYGSSGDSGSWD	80
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GIDFSSY	81

[0020]

표 1D 14E9 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	YTGSGGN	82
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	MGYSAGYIGATYITVGAFNL	83
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	QASQISISNWL	84
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SASYLES	85
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	QCTYGSSGDSGSWD	86
VH 뉴클레오티드 서열 (신호 서열 제외)	CAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGT CGAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGC CTCTGGAATCGACTTCAGTAGCTACTGGATATGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGT CGGATGCATTTATACTGGTAGTGGTGGTAACACTTACT ACGCGACCTGGGCGAAGGGCCGATTACCGTCTCCG AAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCGAATGACCAG TCTGACGGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCA AGAATGGGGTATAGTGCTGGTTATATTGGTGCTACTTA TATTACCGTGGGTGCCTTTAATTTGTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGACAGCCGAAA	87
VL 뉴클레오티드 서열 (신호 서열 제외)	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGGG GCTGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAG GCCAGTCAGAGCATTAGCAACTGGTTAGCCTGGTATC AGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA TTCTGCATCCTATCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGG TTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACCTCA CCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTA CTACTGTCAATGTACTTATGGTAGTAGTGGTGATAGTG GTAGTTGGGATTTGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGG TCAAAGGTGATCCCGTG	88

[0021]

표 1E 19H2 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
VH 아미노산 서열 (예측되는 정숙)	QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICW VRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKG SSPTVDLKMTSLTGADTGTGYFCARMGYEDGYVGGVYTI VGAFNLWGQGTLLTVSSGQPK	89
VL 아미노산 서열 (예측되는 정숙)	DVVMQTASPVSAAVGGTVTIKCQASQTISSYLAWYQQ KPGQPPKLLIYATSYLESgvPSRFKGSgSGTQFTLTISGV QCDDAATYYCQCSYGSGYSGSWTFGGGTEVVVKGDpV	90
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GVAFSGSQW	91
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	IYTGSSATD	92
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	ARMGYEDGYVGGVYTIVGAFNL	93
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QTISSY	94
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	ATS	95
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QCSYGSGYSGSWT	96
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	GSQWIC	97
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	CIYTGSSATDYANWARG	98
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	MGYEDGYVGGVYTIVGAFNL	99
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	QASQTISSYLA	100
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	ATSYLES	101
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	QCSYGSGYSGSWT	102
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GVAFSGSQ	103

[0022]

표 1E 19H2 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	YTGSSAT	104
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	MGYEDGYVGGVYTIVGAFNL	105
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	QASQTISSYLA	106
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	ATSYLES	107
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	QCSYSGSYSGSWT	108
VH 뉴클레오타이드 서열 (신호 서열 제외)	CAGCAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGT CAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCGCAGC CTCTGGGGTTCGCTTTCAGTGGGAGCCAGTGGATATG TTGGGTCCGTGAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATCGGTTGCATTTATACTGGCAGTAGTGCTACTGATT ATTACGCGAACTGGGCGAGAGGCCGATTACCATCTC CAAAGGCTCGTCGCCCACGGTGGATCTGAAAATGACC AGTCTGACAGGCGCGGACTCGGGCACCTATTTCTGTG CGAGAATGGGGTATGAAGATGGTTATGTTGGTGGAGT TTATACTATCGTGGGTGCCTTTAACTTGTGGGGCCAG GGCACCTGGTCACCGTCTCGAGCGGACAGCCGAAA	109
VL 뉴클레오타이드 서열 (신호 서열 제외)	GATGTTGTGATGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTG CAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGG CCAGTCAGACCATTAGTAGCTACTTAGCCTGGTATCA GCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT GCTACATCCTATCTGGAATCTGGGGTCCCGTCGCGAT TCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCAC CATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTAT TACTGTCAATGCAGTTATGGTAGTGGTTACAGTGGTA GTTGGACTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCA AAGGTGATCCCGTG	110

[0023]

표 1F 39A3 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
VH 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	QSLEEYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVR QAPGKGLEWACMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVT LQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGLVFNLWGQGT LVTVSSGQPK	111
VL 아미노산 서열 (예측되는 성숙)	DPVLTQTTPPSVSAAVGGTVTIKCQSSQSVYNNELSWY QQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKGSSTQFTLT ISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSAFSGGTEVVVKGD PV	112
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GLDFSGIYW	113
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	MDNRV	114
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	ARGGYGGRGLVFNL	115
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QSVYNNNE	116
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	DAS	117
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QGIYYIGDWYSA	118
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	GIYWAC	119
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	CMDNRVTYATWAKG	120
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	GGYGGRGLVFNL	121
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	QSSQSVYNNNELS	122
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	DASTLAS	123
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	QGIYYIGDWYSA	124
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GLDFSGIY	125

[0024]

표 1F 39A3 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	DNR	126
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	GGYGGRGLVFNL	127
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	QSSQSVYNNNELS	128
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	DASTLAS	129
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	QGIYYIGDWYSA	130
VH 뉴클레오티드 서열 (신호 서열 제외)	CAGTCATTGGAGGAGTACGGGGGAGACCTGGTCAAG CCTGGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTG GGTTAGACTTCAGTGGCATCTACTGGGCATGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG CTTGCATGGATAATCGTGTACATACGCGACCTGGGC GAAAGGCCGATTCAACAGCTCCAAAACCTCGTCGACC ACGGTGACTCTTCAAATGACAGTCTGACAGCCGCGG ACACGGCCACATATTTCTGTGCGAGAGGGGTTATGG TGGTCGTGGTTTGGTTTTTAATTTGTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGACAGCCGAAA	131
VL 뉴클레오티드 서열 (신호 서열 제외)	GACCCTGTGTTGACCCAGACTCCACCCTCGGTGTCTG CAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGT CCAGTCAGAGTGTATAATAACAACGAATTATCCTGG TATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCAAACTTCTGA TCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATC GCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACT CTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCC ACTTATTACTGTCAAGGCATTATTATATTGGTGATTG GTATAGTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGT CAAAGGTGATCCCGTG	132

[0025]

표 1G CDR 컨센서스 서열 군 1 - IMGT 정의		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GYTFTDHA	133
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	FSPGNX ₁ DX ₂	134
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	KRSLPGX ₆ X ₇ DX ₈	135
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ Y	136
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	X ₁₇ X ₁₈ S	137
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	X ₂₃ QX ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ YPFT	138
X ₁ = G 또는 D; X ₂ = I 또는 V; X ₆ = P 또는 D; X ₇ = M 또는 F; X ₈ = C 또는 Y; X ₁₀ = E 또는 K; X ₁₁ = N 또는 S; X ₁₂ = V 또는 I; X ₁₃ = G, S, 또는 N; X ₁₄ = I, E, 또는 N; X ₁₇ = G 또는 S; X ₁₈ = P 또는 G; X ₂₃ = G 또는 Q; X ₂₄ = S 또는 H; X ₂₅ = Y 또는 N; X ₂₆ = S 또는 E		

[0026]

표 1H CDR 컨센서스 서열 군 1 - 카바트 정의		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	DHAIH	139
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	YFSPGNX ₁ DX ₂ X ₃ YX ₄ EKFKX ₅	140
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	SLPGX ₆ X ₇ DX ₈	141
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	X ₉ ASX ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ YX ₁₅ X ₁₆	142
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	X ₁₇ X ₁₈ SX ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂	143
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	X ₂₃ QX ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ YPFT	144
X ₁ = G 또는 D; X ₂ = I 또는 V; X ₃ = K 또는 R; X ₄ = N 또는 S; X ₅ = G 또는 D; X ₆ = P 또는 D; X ₇ = M 또는 F; X ₈ = C 또는 Y; X ₉ = K 또는 R; X ₁₀ = E 또는 K; X ₁₁ = N 또는 S; X ₁₂ = V 또는 I; X ₁₃ = G, S, 또는 N; X ₁₄ = I, E, 또는 N; X ₁₅ = V 또는 L; X ₁₆ = S, A, 또는 V; X ₁₇ = G 또는 S; X ₁₈ = P 또는 G; X ₁₉ = N 또는 T; X ₂₀ = R 또는 L; X ₂₁ = Y, H, 또는 Q; X ₂₂ = T 또는 S; X ₂₃ = G 또는 Q; X ₂₄ = S 또는 H; X ₂₅ = Y 또는 N; X ₂₆ = S 또는 E		

[0027]

표 1I CDR 컨센서스 서열 군 1 - 코티아 정의		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GYTFTDH	145
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	SPGNX ₁ D	146
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	SLPGX ₆ X ₇ DX ₈	147
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	X ₉ ASX ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ YX ₁₅ X ₁₆	148
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	X ₁₇ X ₁₈ SX ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂	149
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	X ₂₃ QX ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ YPFT	150
X ₁ = G 또는 D; X ₆ = P 또는 D; X ₇ = M 또는 F; X ₈ = C 또는 Y; X ₉ = K 또는 R; X ₁₀ = E 또는 K; X ₁₁ = N 또는 S; X ₁₂ = V 또는 I; X ₁₃ = G, S, 또는 N; X ₁₄ = I, E, 또는 N; X ₁₅ = V 또는 L; X ₁₆ = S, A, 또는 V; X ₁₇ = G 또는 S; X ₁₈ = P 또는 G; X ₁₉ = N 또는 T; X ₂₀ = R 또는 L; X ₂₁ = Y, H, 또는 Q; X ₂₂ = T 또는 S; X ₂₃ = G 또는 Q; X ₂₄ = S 또는 H; X ₂₅ = Y 또는 N; X ₂₆ = S 또는 E		

표 1J CDR 컨센서스 서열 군 2 - IMGT 정의		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	GX ₂₇ X ₂₈ FSX ₂₉ X ₃₀ X ₃₁ W	151
CDR-H2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ X ₄₁	152
CDR-H3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	ARX ₄₅ GYX ₄₆ X ₄₇ GX ₄₈ X ₄₉ GX ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ VX ₅₅ X ₅₆ FNL	153
CDR-L1 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QX ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ X ₆₄	154
CDR-L2 아미노산 서열 (IMGT 정의)	X ₆₆ X ₆₇ S	155
CDR-L3 아미노산 서열 (IMGT 정의)	QX ₇₀ X ₇₁ YX ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ GX ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ SX ₇₈ X ₇₉	156
X ₂₇ = I, V, 또는 L; X ₂₈ = D 또는 A; X ₂₉ = 부재 또는 G; X ₃₀ = S 또는 I; X ₃₁ = Y 또는 Q; X ₃₃ = I 또는 M; X ₃₄ = Y 또는 D; X ₃₅ = T 또는 N; X ₃₆ = G 또는 R; X ₃₇ = S, V, 또는 부재; X ₃₈ = G, S, 또는 부재; X ₃₉ = G, A, 또는 부재; X ₄₀ = N, T, 또는 부재; X ₄₁ = T, D, 또는 부재; X ₄₅ = M 또는 G; X ₄₆ = S, E, 또는 G; X ₄₇ = A, D, 또는 부재; X ₄₈ = Y 또는 R; X ₄₉ = I, V, 또는 부재; X ₅₀ = A, G, 또는 부재; X ₅₁ = T, V, 또는 부재; X ₅₂ = Y 또는 부재; X ₅₃ = I, T, 또는 부재; X ₅₄ = T, I, 또는 L; X ₅₅ = G 또는 부재; X ₅₆ = A 또는 부재; X ₅₈ = S 또는 T; X ₅₉ = I 또는 V; X ₆₀ = S 또는 Y; X ₆₁ = N 또는 S; X ₆₂ = W, Y, 또는 N; X ₆₃ = 부재 또는 N; X ₆₄ = 부재 또는 E; X ₆₆ = S, A, 또는 D; X ₆₇ = A 또는 T; X ₇₀ = C 또는 G; X ₇₁ = T, S, 또는 I; X ₇₂ = G 또는 Y; X ₇₃ = S 또는 I; X ₇₄ = S 또는 부재; X ₇₅ = D 또는 Y; X ₇₆ = S 또는 W; X ₇₇ = G 또는 Y; X ₇₈ = W 또는 A; X ₇₉ = D, T, 또는 부재		

표 1K CDR 컨센서스 서열 군 2 - 카바트 정의		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (카바트 정의)	X ₂₉ X ₃₀ X ₃₁ W/X ₃₂ C	157
CDR-H2 아미노산 서열 (카바트 정의)	CX ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ X ₄₁ X ₄₂ YAX ₄₃ WAX ₄₄ G	158
CDR-H3 아미노산 서열 (카바트 정의)	X ₄₅ GYX ₄₆ X ₄₇ GX ₄₈ X ₄₉ GX ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ VX ₅₅ X ₅₆ FNL	159
CDR-L1 아미노산 서열 (카바트 정의)	QX ₅₇ SQX ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ X ₆₄ LX ₆₅	160
CDR-L2 아미노산 서열 (카바트 정의)	X ₆₆ X ₆₇ SX ₆₈ LX ₆₉ S	161
CDR-L3 아미노산 서열 (카바트 정의)	QX ₇₀ X ₇₁ YX ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ GX ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ SX ₇₈ X ₇₉	162
X ₂₉ = 부재 또는 G; X ₃₀ = S 또는 I; X ₃₁ = Y 또는 Q; X ₃₂ = I 또는 A; X ₃₃ = I 또는 M; X ₃₄ = Y 또는 D; X ₃₅ = T 또는 N; X ₃₆ = G 또는 R; X ₃₇ = S, V, 또는 부재; X ₃₈ = G, S, 또는 부재; X ₃₉ = G, A, 또는 부재; X ₄₀ = N, T, 또는 부재; X ₄₁ = T, D, 또는 부재; X ₄₂ = Y 또는 부재; X ₄₃ = T 또는 N; X ₄₄ = K 또는 R; X ₄₅ = M 또는 G; X ₄₆ = S, E, 또는 G; X ₄₇ = A, D, 또는 부재; X ₄₈ = Y 또는 R; X ₄₉ = I, V, 또는 부재; X ₅₀ = A, G, 또는 부재; X ₅₁ = T, V, 또는 부재; X ₅₂ = Y 또는 부재; X ₅₃ = I, T, 또는 부재; X ₅₄ = T, I, 또는 L; X ₅₅ = G 또는 부재; X ₅₆ = A 또는 부재; X ₅₇ = A 또는 S; X ₅₈ = S 또는 T; X ₅₉ = I 또는 V; X ₆₀ = S 또는 Y; X ₆₁ = N 또는 S; X ₆₂ = W, Y, 또는 N; X ₆₃ = 부재 또는 N; X ₆₄ = 부재 또는 E; X ₆₅ = A 또는 S; X ₆₆ = S, A, 또는 D; X ₆₇ = A 또는 T; X ₆₈ = Y 또는 T; X ₆₉ = E 또는 A; X ₇₀ = C 또는 G; X ₇₁ = T, S, 또는 I; X ₇₂ = G 또는 Y; X ₇₃ = S 또는 I; X ₇₄ = S 또는 부재; X ₇₅ = D 또는 Y; X ₇₆ = S 또는 W; X ₇₇ = G 또는 Y; X ₇₈ = W 또는 A; X ₇₉ = D, T, 또는 부재		

표 1L CDR 컨센서스 서열 군 2 - 코티아 정의		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (코티아 정의)	GX ₂₇ X ₂₈ FSX ₂₉ X ₃₀ X ₃₁	163
CDR-H2 아미노산 서열 (코티아 정의)	X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀	164
CDR-H3 아미노산 서열 (코티아 정의)	X ₄₅ GYX ₄₆ X ₄₇ GX ₄₈ X ₄₉ GX ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ VX ₅₅ X ₅₆ FNL	165
CDR-L1 아미노산 서열 (코티아 정의)	QX ₅₇ SQX ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ X ₆₄ LX ₆₅	166
CDR-L2 아미노산 서열 (코티아 정의)	X ₆₆ X ₆₇ SX ₆₈ LX ₆₉ S	167
CDR-L3 아미노산 서열 (코티아 정의)	QX ₇₀ X ₇₁ YX ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ GX ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ SX ₇₈ X ₇₉	168
X ₂₇ = I, V, 또는 L; X ₂₈ = D 또는 A; X ₂₉ = 부재 또는 G; X ₃₀ = S 또는 I; X ₃₁ = Y 또는 Q; X ₃₄ = Y 또는 D; X ₃₅ = T 또는 N; X ₃₆ = G 또는 R; X ₃₇ = S, V, 또는 부재; X ₃₈ = G, S, 또는 부재; X ₃₉ = G, A, 또는 부재; X ₄₀ = N, T, 또는 부재; X ₄₅ = M 또는 G; X ₄₆ = S, E, 또는 G; X ₄₇ = A, D, 또는 부재; X ₄₈ = Y 또는 R; X ₄₉ = I, V, 또는 부재; X ₅₀ = A, G, 또는 부재; X ₅₁ = T, V, 또는 부재; X ₅₂ = Y 또는 부재; X ₅₃ = I, T, 또는 부재; X ₅₄ = T, I, 또는 L; X ₅₅ = G 또는 부재; X ₅₆ = A 또는 부재; X ₅₇ = A 또는 S; X ₅₈ = S 또는 T; X ₅₉ = I 또는 V; X ₆₀ = S 또는 Y; X ₆₁ = N 또는 S; X ₆₂ = W, Y, 또는 N; X ₆₃ = 부재 또는 N; X ₆₄ = 부재 또는 E; X ₆₅ = A 또는 S; X ₆₆ = S, A, 또는 D; X ₆₇ = A 또는 T; X ₆₈ = Y 또는 T; X ₆₉ = E 또는 A; X ₇₀ = C 또는 G; X ₇₁ = T, S, 또는 I; X ₇₂ = G 또는 Y; X ₇₃ = S 또는 I; X ₇₄ = S 또는 부재; X ₇₅ = D 또는 Y; X ₇₆ = S 또는 W; X ₇₇ = G 또는 Y; X ₇₈ = W 또는 A; X ₇₉ = D, T, 또는 부재		

표 2A 15C4.1D8.1G2 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GYTF</u> <u>TDHAIH</u> (IMGT) GYTF <u>TDHAIH</u> (카바트) <u>GYTF</u> <u>TDHAIH</u> (코티아)	169
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>YFSPGN</u> <u>GDIKYNEK</u> FKG (IMGT) <u>YFSPGN</u> <u>GDIKYNEK</u> FKG (카바트) YF <u>SPGN</u> <u>GDIKYNEK</u> FKG (코티아)	170
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>KRSLP</u> <u>GPMD</u> C (IMGT) KR <u>SLP</u> <u>GPMD</u> C (카바트) KR <u>SLP</u> <u>GPMD</u> C (코티아)	171
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	KAS <u>ENVGI</u> YVS (IMGT) <u>KASENV</u> GIYS (카바트) <u>KASENV</u> GIYS (코티아)	172
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GPSN</u> RYT (IMGT) <u>GPSN</u> RYT (카바트) <u>GPSN</u> RYT (코티아)	173
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GQSY</u> SY <u>PFT</u> (IMGT) <u>GQSY</u> SY <u>PFT</u> (카바트) <u>GQSY</u> SY <u>PFT</u> (코티아)	174

표 2B 8H3.2B9.2C7 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GYTF</u> <u>TDHAIH</u> (IMGT) GYTF <u>TDHAIH</u> (카바트) <u>GYTF</u> <u>TDHAIH</u> (코티아)	175
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>YFSPGN</u> <u>GDIKYNEK</u> FKD (IMGT) <u>YFSPGN</u> <u>GDIKYNEK</u> FKD (카바트) YF <u>SPGN</u> <u>GDIKYNEK</u> FKD (코티아)	176
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>KRSLP</u> <u>GDFD</u> Y (IMGT) KR <u>SLP</u> <u>GDFD</u> Y (카바트) KR <u>SLP</u> <u>GDFD</u> Y (코티아)	177
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	RAS <u>KSVSE</u> YLA (IMGT) <u>RASKSV</u> SEYLA (카바트) <u>RASKSV</u> SEYLA (코티아)	178
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>SGST</u> LHS (IMGT) <u>SGST</u> LHS (카바트) <u>SGST</u> LHS (코티아)	179
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QOHNE</u> Y <u>PFT</u> (IMGT) <u>QOHNE</u> Y <u>PFT</u> (카바트) <u>QOHNE</u> Y <u>PFT</u> (코티아)	180

표 2C 16E12.1D9.1B11 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GYTF</u> <u>TDHAIH</u> (IMGT) GYTF <u>TDHAIH</u> (카바트) <u>GYTF</u> <u>TDHAIH</u> (코티아)	181
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>YFSPGNDDV</u> RYSEKFKG (IMGT) <u>YFSPGNDDV</u> RYSEKFKG (카바트) YF <u>SPGNDDV</u> RYSEKFKG (코티아)	182
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>KRSLPGD</u> <u>FDY</u> (IMGT) <u>KRSLPGD</u> <u>FDY</u> (카바트) KR <u>SLPGD</u> <u>FDY</u> (코티아)	183
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	RASK <u>SINNYL</u> V (IMGT) <u>RASKSINNYL</u> V (카바트) <u>RASKSINNYL</u> V (코티아)	184
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>SGSTLQ</u> T (IMGT) <u>SGSTLQ</u> T (카바트) <u>SGSTLQ</u> T (코티아)	185
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QQHNEYP</u> <u>FT</u> (IMGT) <u>QQHNEYP</u> <u>FT</u> (카바트) <u>QQHNEYP</u> <u>FT</u> (코티아)	186

표 2D 14E9 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GIDFSS</u> YWIC (IMGT) GIDF <u>SSY</u> WIC (카바트) <u>GIDFSS</u> YWIC (코티아)	187
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>CIYTGSGGN</u> TYATWAKG (IMGT) <u>CIYTGSGGN</u> TYATWAKG (카바트) CIY <u>TGSGGN</u> TYATWAKG (코티아)	188
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>ARMGYSAGYIGATYI</u> TVGAFNL (IMGT) <u>ARMGYSAGYIGATYI</u> TVGAFNL (카바트) <u>ARMGYSAGYIGATYI</u> TVGAFNL (코티아)	189
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	QAS <u>Q</u> SISNWL A (IMGT) <u>QASQ</u> SISNWL A (카바트) <u>QASQ</u> SISNWL A (코티아)	190
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>SAS</u> YLES (IMGT) <u>SAS</u> YLES (카바트) <u>SAS</u> YLES (코티아)	191
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QCTYGSSGDSGS</u> WD (IMGT) <u>QCTYGSSGDSGS</u> WD (카바트) <u>QCTYGSSGDSGS</u> WD (코티아)	192

표 2E 19H2 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GVA</u> <u>FSGSQ</u> WIC (IMGT) GVA <u>FSGSQ</u> WIC (카바트) <u>GVA</u> <u>FSGSQ</u> WIC (코티아)	193
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>CIY</u> <u>TGSSATD</u> YYANWARG (IMGT) <u>CIY</u> <u>TGSSATD</u> YYANWARG (카바트) <u>CIY</u> <u>TGSSATD</u> YYANWARG (코티아)	194
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>ARM</u> <u>GYEDGYVGGVY</u> TIVGAFNL (IMGT) <u>ARM</u> <u>GYEDGYVGGVY</u> TIVGAFNL (카바트) <u>ARM</u> <u>GYEDGYVGGVY</u> TIVGAFNL (코티아)	195
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QAS</u> <u>QTISS</u> YLA (IMGT) <u>QAS</u> <u>QTISS</u> YLA (카바트) <u>QAS</u> <u>QTISS</u> YLA (코티아)	196
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>AT</u> SYLES (IMGT) <u>AT</u> SYLES (카바트) <u>AT</u> SYLES (코티아)	197
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QCS</u> <u>YGS</u> GYSGSWT (IMGT) <u>QCS</u> <u>YGS</u> GYSGSWT (카바트) <u>QCS</u> <u>YGS</u> GYSGSWT (코티아)	198

표 2F 39A3 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>GLD</u> <u>FSGIY</u> WAC (IMGT) GLD <u>FSGIY</u> WAC (카바트) <u>GLD</u> <u>FSGIY</u> WAC (코티아)	199
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>CMD</u> <u>NRV</u> TYATWAKG (IMGT) <u>CMD</u> <u>NRV</u> TYATWAKG (카바트) <u>CMD</u> <u>NRV</u> TYATWAKG (코티아)	200
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>ARG</u> <u>GYGGRGLV</u> FNL (IMGT) <u>ARG</u> <u>GYGGRGLV</u> FNL (카바트) <u>ARG</u> <u>GYGGRGLV</u> FNL (코티아)	201
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QSS</u> <u>QSVYNNNEL</u> S (IMGT) <u>QSS</u> <u>QSVYNNNEL</u> S (카바트) <u>QSS</u> <u>QSVYNNNEL</u> S (코티아)	202
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>DAS</u> TLAS (IMGT) <u>DAS</u> TLAS (카바트) <u>DAS</u> TLAS (코티아)	203
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	<u>QGI</u> <u>YYIGD</u> WYSA (IMGT) <u>QGI</u> <u>YYIGD</u> WYSA (카바트) <u>QGI</u> <u>YYIGD</u> WYSA (코티아)	204

표 2G		
군 1 컨센서스 - IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	GYTFTDHAIH	205
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	YFSPGNX ₇ DX ₂ X ₃ YX ₄ EKFKX ₅	206
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	KRSLPGX ₆ X ₇ DX ₈	207
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	X ₉ ASX ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ YX ₁₅ X ₁₆	208
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	X ₁₇ X ₁₈ SX ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂	209
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	X ₂₃ QX ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ YPFT	210
X ₁ = G 또는 D; X ₂ = I 또는 V; X ₃ = K 또는 R; X ₄ = N 또는 S; X ₅ = G 또는 D; X ₆ = P 또는 D; X ₇ = M 또는 F; X ₈ = C 또는 Y; X ₉ = K 또는 R; X ₁₀ = E 또는 K; X ₁₁ = N 또는 S; X ₁₂ = V 또는 I; X ₁₃ = G, S, 또는 N; X ₁₄ = I, E, 또는 N; X ₁₅ = V 또는 L; X ₁₆ = S, A, 또는 V; X ₁₇ = G 또는 S; X ₁₈ = P 또는 G; X ₁₉ = N 또는 T; X ₂₀ = R 또는 L; X ₂₁ = Y, H, 또는 Q; X ₂₂ = T 또는 S; X ₂₃ = G 또는 Q; X ₂₄ = S 또는 H; X ₂₅ = Y 또는 N; X ₂₆ = S 또는 E		

[0038]

표 2H		
군 2 - IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 조합 중첩 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (조합 중첩)	GX ₂₇ X ₂₈ FSX ₂₉ X ₃₀ X ₃₁ WX ₃₂ C	211
CDR-H2 아미노산 서열 (조합 중첩)	CX ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ X ₄₁ X ₄₂ YAX ₄₃ WAX ₄₄ G	212
CDR-H3 아미노산 서열 (조합 중첩)	ARX ₄₅ GYX ₄₆ X ₄₇ GX ₄₈ X ₄₉ GX ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ VX ₅₅ X ₅₆ FNL	213
CDR-L1 아미노산 서열 (조합 중첩)	QX ₅₇ SQX ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ X ₆₄ LX ₆₅	214
CDR-L2 아미노산 서열 (조합 중첩)	X ₆₆ X ₆₇ SX ₆₈ LX ₆₉ S	215
CDR-L3 아미노산 서열 (조합 중첩)	QX ₇₀ X ₇₁ YX ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ GX ₇₅ X ₇₆ SX ₇₇ X ₇₈ X ₇₉	216
X ₂₇ = I, V, 또는 L; X ₂₈ = D 또는 A; X ₂₉ = 부재 또는 G; X ₃₀ = S 또는 I; X ₃₁ = Y 또는 Q; X ₃₂ = I 또는 A; X ₃₃ = I 또는 M; X ₃₄ = Y 또는 D; X ₃₅ = T 또는 N; X ₃₆ = G 또는 R; X ₃₇ = S, V, 또는 부재; X ₃₈ = G, S, 또는 부재; X ₃₉ = G, A, 또는 부재; X ₄₀ = N, T, 또는 부재; X ₄₁ = T, D, 또는 부재; X ₄₂ = Y 또는 부재; X ₄₃ = T 또는 N; X ₄₄ = K 또는 R; X ₄₅ = M 또는 G; X ₄₆ = S, E, 또는 G; X ₄₇ = A, D, 또는 부재; X ₄₈ = Y 또는 R; X ₄₉ = I, V, 또는 부재; X ₅₀ = A, G, 또는 부재; X ₅₁ = T, V, 또는 부재; X ₅₂ = Y 또는 부재; X ₅₃ = I, T, 또는 부재; X ₅₄ = T, I, 또는 L; X ₅₅ = G 또는 부재; X ₅₆ = A 또는 부재; X ₅₇ = A 또는 S; X ₅₈ = S 또는 T; X ₅₉ = I 또는 V; X ₆₀ = S 또는 Y; X ₆₁ = N 또는 S; X ₆₂ = W, Y, 또는 N; X ₆₃ = 부재 또는 N; X ₆₄ = 부재 또는 E; X ₆₅ = A 또는 S; X ₆₆ = S, A, 또는 D; X ₆₇ = A 또는 T; X ₆₈ = Y 또는 T; X ₆₉ = E 또는 A; X ₇₀ = C 또는 G; X ₇₁ = T, S, 또는 I; X ₇₂ = G 또는 Y; X ₇₃ = S 또는 I; X ₇₄ = S 또는 부재; X ₇₅ = D 또는 Y; X ₇₆ = S 또는 W; X ₇₇ = G 또는 Y; X ₇₈ = W 또는 A; X ₇₉ = D, T, 또는 부재		

[0039]

표 3A		
15C4.1D8.1G2 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	DH	217
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	SPGN GD	218
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	SLPGPMDC	219
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	ENVGIY	220
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	GPS	221
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	GQSYSPFT	222

[0040]

표 3B 8H3.2B9.2C7 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	DH	223
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	SPGN GD	224
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	SLPGDFDY	225
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	KSVSEY	226
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	SGS	227
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	QQHNEYPFT	228

표 3C 16E12.1D9.1B11 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	DH	229
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	SPGNDD	230
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	SLPGDFDY	231
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	KSINNY	232
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	SGS	233
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	QQHNEYPFT	234

표 3D 14E9 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	SY	235
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	YTGSGGN	236
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	MGYSAGYIGATYITVGAFNL	237
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	QSSINW	238
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	SAS	239
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	QCTYGSSGDSGSWD	240

표 3E 19H2 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	GSQ	241
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	YTGSSAT	242
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	MGYEDGYVGGVYTIVGAFNL	243
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	QTISSY	244
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	ATS	245
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	QCSYSGSGYSGSWT	246

표 3F 39A3 IMGT, 카바트, 및 코티아 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	GIY	247
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	DNR	248
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	GGYGGRGLVFNL	249
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	QSVYNNNE	250
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	DAS	251
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	QGIYYIGDWYSA	252

표 3G 군 1 컨센서스 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	DH	253
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	SPGNX ₁ D	254
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	SLPGX ₆ X ₇ DX ₈	255
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ Y	256
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₁₇ X ₁₈ S	257
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₂₃ QX ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ YPFT	258
X ₁ = G 또는 D; X ₆ = P 또는 D; X ₇ = M 또는 F; X ₈ = C 또는 Y; X ₁₀ = E 또는 K; X ₁₁ = N 또는 S; X ₁₂ = V 또는 I; X ₁₃ = G, S, 또는 N; X ₁₄ = I, E, 또는 N; X ₁₇ = G 또는 S; X ₁₈ = P 또는 G; X ₂₃ = G 또는 Q; X ₂₄ = S 또는 H; X ₂₅ = Y 또는 N; X ₂₆ = S 또는 E		

표 3H 군 2 컨센서스 CDR 공통 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
CDR-H1 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₂₉ X ₃₀ X ₃₁	259
CDR-H2 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀	260
CDR-H3 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₄₅ GYX ₄₆ X ₄₇ GX ₄₈ X ₄₉ GX ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ VX ₅₅ X ₅₆ FNL	261
CDR-L1 아미노산 서열 (공통 서열)	QX ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ X ₆₄	262
CDR-L2 아미노산 서열 (공통 서열)	X ₆₆ X ₆₇ S	263
CDR-L3 아미노산 서열 (공통 서열)	QX ₇₀ X ₇₁ YX ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ GX ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ SX ₇₈ X ₇₉	342
X ₂₉ = 부재 또는 G; X ₃₀ = S 또는 I; X ₃₁ = Y 또는 Q; X ₃₄ = Y 또는 D; X ₃₅ = T 또는 N; X ₃₆ = G 또는 R; X ₃₇ = S, V, 또는 부재; X ₃₈ = G, S, 또는 부재; X ₃₉ = G, A, 또는 부재; X ₄₀ = N, T, 또는 부재; X ₄₅ = M 또는 G; X ₄₆ = S, E, 또는 G; X ₄₇ = A, D, 또는 부재; X ₄₈ = Y 또는 R; X ₄₉ = I, V, 또는 부재; X ₅₀ = A, G, 또는 부재; X ₅₁ = T, V, 또는 부재; X ₅₂ = Y 또는 부재; X ₅₃ = I, T, 또는 부재; X ₅₄ = T, I, 또는 L; X ₅₅ = G 또는 부재; X ₅₆ = A 또는 부재; X ₅₈ = S 또는 T; X ₅₉ = I 또는 V; X ₆₀ = S 또는 Y; X ₆₁ = N 또는 S; X ₆₂ = W, Y, 또는 N; X ₆₃ = 부재 또는 N; X ₆₄ = 부재 또는 E; X ₆₆ = S, A, 또는 D; X ₆₇ = A 또는 T; X ₇₀ = C 또는 G; X ₇₁ = T, S, 또는 I; X ₇₂ = G 또는 Y; X ₇₃ = S 또는 I; X ₇₄ = S 또는 부재; X ₇₅ = D 또는 Y; X ₇₆ = S 또는 W; X ₇₇ = G 또는 Y; X ₇₈ = W 또는 A; X ₇₉ = D, T, 또는 부재		

표 4A 인간화 8H3 중쇄 서열 - 배선 1-3		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-HV1-3-A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADK SASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	264
8H3-HV1-3-B	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKGRVTITADKS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	265
8H3-HV1-3-C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADK SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	266

표 4B 인간화 8H3 중쇄 서열 - 배선 1-69		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-HV1-69-A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	267
8H3-HV1-69-B	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKGRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	268
8H3-HV1-69-C	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	269

표 4C 인간화 8H3 중쇄 서열 - 배선 5		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-HV5-A	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAHWVR QMPPGKLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	270
8H3-HV5-B	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAHWV RQMPGKLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKQVTTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	271
8H3-HV5-C	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAHWV RQMPGKLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGGVTTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	272

표 4D 인간화 8H3 중쇄 서열 - 배선 7		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-HV7-A	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADK SVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	273
8H3-HV7-B	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQGLEWIGYISTGNQDIKYNEKFKGRAVLSLDKS VSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	274
8H3-HV7-C	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAHWV RQAPGQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKS VSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPGDFDYWGQGT LVTVSS	275

표 4E 인간화 8H3 경쇄 서열 - 배선 1		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-KV1-A	DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQE KPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLT LQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGTKLEIK	276
8H3-KV1-B	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQ KPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLT LQPEDFATYTCQQHNEYPFTFGQGTKLEIK	277
8H3-KV1-C	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQK PGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLT LQPEDFATYTCQQHNEYPFTFGQGTKLEIK	278

표 4F 인간화 8H3 경쇄 서열 - 배선 3		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-KV3-A	EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQE KPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTIS LQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGTKLEIK	279
8H3-KV3-B	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQ QKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTIS LQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGTKLEIK	280
8H3-KV3-C	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQ QKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTIS LQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGTKLEIK	281

표 4G 인간화 8H3 경쇄 서열 - 배선 6		
설명	서열	SEQ ID NO:
8H3-KV6-A	EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQE KPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN SLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGTKLEIK	282
8H3-KV6-B	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQ KPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINS LEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGTKLEIK	283
8H3-KV6-C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQK PDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL EAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGTKLEIK	284

특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1A-3H에 제시된 CDR 조합 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호(SEQ ID NO): 253의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열식별번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열식별번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열식별번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열식별번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열식별번호: 258의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-H1은 서열식별번호: 253의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-H2는 서열식별번호: 254의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-H3은 서열식별번호: 255의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-L1은 서열식별번호: 256의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-L2는 서열식별번호: 257의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-L3은 서열식별번호: 258의 아미노산 서열을 포함한다.

특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 259의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열식별번호: 261의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열식별번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열식별번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열식별번호: 342의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-H1은 서열식별번호: 259의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-H2는 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-H3은 서열식별번호: 261의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-L1은 서열식별번호: 262의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-L2는 서열식별번호: 263의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR-L3은 서열식별번호: 342의 아미노산 서열을 포함한다.

다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 3-5의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 6-8의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 9-11의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 12-14의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15-17의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 18-20의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 169-171의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 172-174의 경쇄 CDR을 포함한다.

다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 25-27의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 28-30의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 31-33의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 32-34의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 35-37의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 38-40의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 175-177의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 178-180의 경쇄 CDR을 포함한다.

다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 47-49의 중쇄 CDR 및

서열식별번호: 50-52의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 53-55의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 56-58의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 59-61의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 62-64의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 181-183의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 184-186의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0060] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 69-71의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 72-74의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 75-77의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 78-80의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 81-83의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 84-86의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 187-189의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 190-192의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0061] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 91-93의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 94-96의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 97-99의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 100-102의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 103-105의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 106-108의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 193-195의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 196-198의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0062] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 113-115의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 116-118의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 119-121의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 122-124의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 125-127의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 128-130의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 199-201의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 202-204의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0063] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 133-135의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 136-138의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 139-141의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 142-144의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 145-147의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 148-150의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0064] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 151-153의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 154-156의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 157-159의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 160-162의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 163-165의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 166-168의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0065] 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 205-207의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 208-210의 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 211-213의 중쇄 CDR 및 서열식별번호: 214-216의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0066] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 133, 139, 145, 169, 175, 181, 205, 217, 223, 229 또는 253의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; 서열식별번호: 134, 140, 146, 170, 176, 182, 206, 218, 224, 230 또는 254의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 서열식별번호: 135, 141, 147, 171, 177, 183, 207, 219, 225, 231 또는 255의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열식별번호: 136, 142, 148, 172, 178, 184, 208, 220, 226, 232 또는 256의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 서열식별번호: 137, 143, 149, 173, 179, 185, 209, 221, 227, 233 또는 257의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 서열식별번호: 138, 144, 150, 174, 180, 186, 210, 222, 228, 234 또는 258의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0067] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 151, 157, 163, 187, 193, 199, 211, 235, 241, 247 또는 259의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; 서열식별번호: 152, 158, 164, 188, 194, 200, 212, 236, 242, 248 또는 260의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 서열식별번호: 153,

159, 165, 189, 195, 201, 213, 237, 243, 249 또는 261의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열식별번호: 154, 160, 166, 190, 196, 202, 214, 238, 244, 250 또는 262의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 서열식별번호: 155, 161, 167, 191, 197, 203, 215, 239, 245, 251 또는 263의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 서열식별번호: 156, 162, 168, 192, 198, 204, 216, 240, 246, 252 또는 342의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0068] 본 개시내용의 항체 및 항원-결합 단편은 무린, 키메라, 인간화 또는 인간 항체 및 항원-결합 단편일 수 있다.

[0069] 추가 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 1 및 2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 1 및 2와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0070] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 23 및 24의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 23 및 24와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0071] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 45 및 46의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 45 및 46과 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 67 및 68의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 67 및 68과 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0073] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 89 및 90의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 89 및 90과 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0074] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 111 및 112의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 111 및 112와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0075] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 133-144 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 145-153 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 133-134 중 어느 하나와 적어도 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 145-153 중 어느 하나와 적어도 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0076] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 276-284 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 276-284 중 어느 하나와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0077] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 단일쇄 가변 단편 (scFv)이다. 예시적인 scFv는 경쇄 가변 단편에 대해 N-말단에 중쇄 가변 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, scFv 중쇄 가변 단편 및 경쇄 가변 단편은 4-15개의 아미노산의 링커 서열에 공유 결합된다. scFv는 이중특이적 T-세포 연관체의 형태이거나 또는 키메라 항원 수용체 (CAR) 내에 있을 수 있다.

- [0078] 항-글리코-cMET 항체 및 항원-결합 단편은 단일쇄 가변 단편의 다량체, 이중특이적 단일쇄 가변 단편, 및 이중 특이적 단일쇄 가변 단편의 다량체의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일쇄 가변 단편의 다량체는 2가 단일쇄 가변 단편, 트리마디 또는 테트라마디로부터 선택된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 이중특이적 단일쇄 가변 단편의 다량체는 이중특이적 T-세포 연관체이다.
- [0079] 본 개시내용의 다른 측면은 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 및 항체-결합 단편을 코딩하는 핵산에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산의 부분은 인간 세포에서의 발현을 위해 코돈-최적화된다. 특정 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 21, 43, 또는 65에 대해 적어도 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 뉴클레오타이드 서열 및 서열식별번호: 22, 44 또는 66에 대해 적어도 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 경쇄 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 87, 109, 또는 131에 대해 적어도 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 뉴클레오타이드 서열 및 서열식별번호: 88, 110 또는 132에 대해 적어도 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 경쇄 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 핵산을 포함하는 벡터 (예를 들어, 바이러스 벡터, 예컨대 렌티바이러스 벡터) 및 숙주 세포가 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 중쇄 및 경쇄 코딩 서열은 단일 벡터 상에 또는 별개의 벡터 상에 존재할 수 있다.
- [0080] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 개시내용에 따른 항-글리코-cMET 항체, 항원-결합 단편, 핵산 (또는 핵산의 쌍), 벡터 (또는 벡터의 쌍) 또는 숙주 세포, 및 생리학상 적합한 완충제, 아주반트 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이다.
- [0081] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 개시내용에 따른 핵산 또는 벡터를 포함하는 세포를 코딩 영역의 발현에 적합한 조건 하에 인큐베이션하고, 키메라 항원 수용체를 수집하는 것을 포함하는, 키메라 항원 수용체를 제조하는 방법이다.
- [0082] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직 샘플, 또는 세포의 소포)을 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키고, 항체가 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직 샘플, 또는 세포의 소포)에 결합하는지 검출하는 것을 포함하는, 암을 검출하는 방법이다.
- [0083] 본 개시내용의 또 다른 측면은 암을 검출하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 개시내용에 따른 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0084] 본 개시내용의 또 다른 측면은 예방 또는 치료 유효량의 본 개시내용에 따른 항-글리코-cMET 항체, 항원-결합 단편, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이다.
- [0085] 본 개시내용의 또 다른 측면은 암의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 항-글리코-cMET 항체, 항원-결합 단편, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 제약 조성물이다.
- [0086] 본 개시내용의 또 다른 측면은 암 치료용 의약의 제조를 위한 본 개시내용에 따른 항-글리코-cMET 항체, 항원-결합 단편, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 제약 조성물의 용도이다.
- [0087] 글리코-cMET 펩티드가 또한 본원에 제공된다. 펩티드는 13-30개의 아미노산 길이일 수 있고, 서열식별번호: 285 (PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN, 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화됨)의 아미노산 1-11, 1-12, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 또는 9-20을 포함한다. 글리코-cMET 펩티드는 섹션 5.10 및 넘버링된 실시양태 894 내지 920에 기재되어 있다. 펩티드는 섹션 5.10.1 및 넘버링된 실시양태 921 및 922에 기재된 바와 같이 조성물에 포함될 수 있다. 글리코-cMET 펩티드는 동물에서 항체를 생산하고/거나 동물에서 면역 반응을 도출하는 방법에 사용될 수 있다. 글리코-cMET 펩티드를 사용하는 방법은 섹션 5.10.2 및 넘버링된 실시양태 923 내지 926에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0088]

도 1: Tn-글리코실화 cMET 및 신데칸2 펩티드 50 ng에 대한 14E9, 19H2 및 39A3 토끼 항체의 ELISA.

도 2a-2b-5: A549 COSMC-KO 및 A549 세포에 대한 cMET 마우스 항체의 유동 세포측정 분석. 도 2a: A549 COSMC-KO 및 A549 세포에 대한 15C4.1D8.1G2, 8H3.2B9.2C7, 및 16E12.1D9.1B11, 항-골지, 마우스 IgG 이소형 대조군, 및 항-cMET 항체의 대표적인 히스토그램. 도 2b1-2b-4: A549 COSMC-KO 및 A549 세포 상에서 발견되는 세포 표면 항원에 대한 15C4.1D8.1G2, 8H3.2B9.2C7, 및 16E12.1D9.1B11의 적정. 도 2b-5: 도 2b-1 내지 2b-4에 대한 범례.

도 3a-3b-5: A549 COSMC-KO 및 A549 세포에 대한 cMET 토끼 항체의 유동 세포측정 분석. 도 3a: A549 COSMC-KO 및 A549 세포에 대한 14E9, 19H2 및 39A3, 항-골지, 마우스 IgG 이소형 대조군, 및 항-cMET 항체의 염색에 대한 대표적인 히스토그램. 도 3b-1-3b-4: A549 COSMC-KO 및 A549 세포 상에서 발견되는 세포 표면 항원에 대한 14E9, 19H2 및 39A3의 적정. 도 3b-5: 도 3b-1 내지 3b-4에 대한 범례.

도 4a-4c: cMET 마우스 및 토끼 항체의 면역형광 염색. 도 4a-4b: A549 및 A549 COSMC-KO 세포 (도 4a) 및/또는 T47D 및 T47D COSMC-KO 세포 (도 4b)에 대한 15C4.1D8.1G2, 8H3.2B9.2C7, 16E12.1D9.1B11, 항-cMET, 및 항-Tn 항체의 면역형광 염색. 도 4c: A549 COSMC-KO 및 A549 세포에 대한 14E9, 19H2, 39A3, 항-cMET 및 항-Tn 항체의 면역형광 염색.

도 5a-5b: cMET 마우스 및 토끼 항체의 면역조직화학. 도 5a: 결장암 및 정상 조직 (TMA-T051b 바이오맥스)에 대한 15C4.1D8.1G2, 8H3.2B9.2C7, 16E12.1D9.1B11, 14E9, 19H2, 39A3, 및 IgG 대조군 항체의 염색. 도 5b: 양성 및 음성 염색된 조직의 통계.

도 6a-1-6b-2: cMET 마우스 항체의 면역조직화학. 도 6a-1: 난소암 (TMA-OV1502), 췌장암 (TMA-PA2082), 폐암 (TMA-LC121b), 및 담관암종 암 (TMA-GA802a)에 대한 8H3.2B9.2C7 ("GO-8H3") 항체의 염색. 통계는 도 6a-2에 제시된다. 양성 샘플은 암 세포의 ~70%가 강한 세포 표면 염색을 가졌다. 분석된 암 조직의 약 10-20%는 암 세포의 ~70%의 특이적 세포 표면 염색을 가졌다. 도 6b-1: 정상 조직 (TMA-FDA999x)에 대한 8H3.2B9.2C7 ("GO-8H3")의 염색. 통계는 도 6b-2에 제시된다. 정상 조직에서는 특이적 세포 표면 염색이 관찰되지 않았다.

도 7a-7c: cMET CART의 세포 사멸 검증. 도 7a: T 세포 대 표적 세포의 비 (1, 5, 및 10)의 적정에 의한 A673 COSMC-KO 및 A673 표적 세포에 대한 cMET CART (8H3.2B9.2C7)의 사멸. 도 7b: cMET-CART가 표적 세포 A673 COSMC-KO의 50%를 사멸시키는 데까지의 시간 (KT50)의 요약. N/A = 세포의 50%가 사멸되지 않았음. 도 7c: 낮은 (세포당 500개 미만의 수용체) 및 높은 cMET-Tn 발현 (세포당 2×10^5 개의 수용체)을 갖는 다양한 세포주에 대한 cMET CART (8H3.2B9.2C7)의 사멸. cMET-CART는 낮은 수준의 cMET-Tn 발현을 갖는 세포 (A549-wt 세포)에서 세포독성을 입증하였다. T 세포 대 표적 세포의 비 (1, 5, 및 10)의 적정에 의해 실험을 수행하였다.

도 8a-8b: 고평 종양 마우스 모델에서의 cMET-CART (8H3)의 생체내 활성. 도 8a: A549 고평 종양 모델 (폐암 세포주)을 측복부 주사 (CDx)에 의해 확립하였다. CART 주사 시 종양 부피는 88 mm^3 이었다. 마우스를 IT 주사에 의해 제2 세대 8H3-CAR-T로 처리하였다 (1×10^7 개 세포로의 2회 용량). 종양 부피를 캘리퍼에 의해 측정하였다. 도 8b: 폐암 고평 종양 모델 (PDx)을 측복부 주사에 의해 확립하였다 (챔피언스 모델 CTG-2823). CART 주사 시 종양 부피는 200 mm^3 이었고, CART를 IV 주사에 의해 전달하였다 (1×10^7 개 세포로의 4회 용량).

도 9a-9c: 예시적인 cMET-CART 구축물 15C4-CART (도 9a), 16E12-CART (도 9b), 및 8H3-CART (도 9c). 구축물의 시험은 실시예 5에 기재되어 있다.

도 10: E:T 비 2:1에서의 hu8H3-CART의 A673 (Tn+) 및 (Tn-) 세포에 대한 세포독성.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089]

5.1 항체

[0090]

본 개시내용은 종양 세포 상에 존재하는 cMET의 당형태에 대해 지시된 신규 항체를 제공한다. 이들은 항체 15C4.1D8.1G2 (이하, "15C4"), 8H3.2B9.2C7 (이하, "8H3"), 16E12.1D9.1B11 (이하, "16E12"), 14E9, 19H2 및 39A3에 의해 예시된다. 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2 및 39A3은 종양 세포 상에 존재하는 cMET의 글리코실화 패턴을 모방하도록 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실

화한, cMET에 존재하는 글리코실화된 펩티드: PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 결합하는 항체에 대한 스크린에서 확인되었다.

- [0091] 항체 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3에 의해 예시되는 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 암 진단 및 요법에서의 도구로서 유용하다.
- [0092] 따라서, 특정 측면에서, 본 개시내용은 종양 세포 상에 존재하는 cMET의 당형태 (본원에서 "글리코-cMET"로 지칭됨), 바람직하게는 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 결합하는 항체 및 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0093] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 폴리클로날, 모노클로날, 유전자 조작, 및/또는 달리 성질상 변형될 수 있으며, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 영장류화 항체, 단일쇄 항체, 이중특이적 항체, 이중-가변 도메인 항체 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 항체는 항체의 불변 영역의 전부 또는 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 불변 영역은 IgA (예를 들어, IgA₁ 또는 IgA₂), IgD, IgE, IgG (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 또는 IgG₄), 및 IgM으로부터 선택된 이소형이다. 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 IgG₁ 불변 영역 이소형을 포함한다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체로 제한되지 않는다. 모노클로날 항체는 임의의 진핵, 원핵 또는 파지 클론을 비롯한 단일 클론으로부터, 관련 기술분야에서 이용가능하거나 또는 공지된 임의의 수단에 의해 유래된다. 본 개시내용에 유용한 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 파지 디스플레이 기술, 또는 그의 조합의 사용을 포함하여 관련 기술분야에 공지된 매우 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 인간에서의 항-글리코-cMET 항체의 생체내 용도를 포함한 본 개시내용의 많은 용도에서, 키메라, 영장류화, 인간화, 또는 인간 항체가 적합하게 사용될 수 있다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "키메라" 항체는 비-인간 이뮤노글로불린, 예컨대 래트 또는 마우스 항체로부터 유래된 가변 서열, 및 전형적으로 인간 이뮤노글로불린 주형으로부터 선택된 인간 이뮤노글로불린 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 키메라 항체를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214-221; Gillies et al., 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202]; 미국 특허 번호 5,807,715; 4,816,567; 및 4,816,397을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0096] 비-인간 (예를 들어, 무린) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 이뮤노글로불린이다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역 (FR)은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc), 전형적으로 인간 이뮤노글로불린 컨센서스 서열의 것의 적어도 한 부분을 포함할 수 있다. 항체 인간화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-7]; 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; 및 6,180,370 (Queen et al.); EP239400; PCT 공개 WO 91/09967; 미국 특허 번호 5,225,539; EP592106; EP519596; 문헌 [Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498; Studnicka et al., 1994, Prot. Eng. 7:805-814; Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969-973]; 및 미국 특허 번호 5,565,332를 참조하고, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0097] 예시적인 인간화 서열은 넘버링된 실시양태 8 내지 115에 기재되어 있다. 본 개시내용의 예시적인 인간화 항체 및 그의 항원-결합 단편에 대한 가변 영역 서열이 표 4A-4G에 제시된다.
- [0098] "인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린의 아미노산 서열을 갖는 항체를 포함하고, 인간 이뮤노글로불린 라이브러리로부터, 또는 1개 이상의 인간 이뮤노글로불린에 대해 트랜스제닉이고 내인성 이뮤노글로불린을 발현하지 않는 동물로부터 단리된 항체를 포함한다. 인간 항체는 인간 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 방법을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 번호 4,444,887 및 4,716,111; 및 PCT 공개 WO 98/46645; WO 98/50433; WO 98/24893; WO 98/16654; WO 96/34096; WO 96/33735; 및 WO 91/10741을 참조하고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 인간 항체는 또한 기능적 내인성 이뮤노글로불린을 발현할 수 없지만 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현할 수 있는 트랜스제닉 마우스를 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; 미국 특허 번호 5,413,923; 5,625,126; 5,633,425; 5,569,825; 5,661,016;

5,545,806; 5,814,318; 5,885,793; 5,916,771; 및 5,939,598을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 선택된 에피토프를 인식하는 완전 인간 항체는 "가이드 선택"으로 지칭되는 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 이러한 접근법에서, 선택된 비-인간 모노클로날 항체, 예를 들어 마우스 항체는 동일한 에피토프를 인식하는 완전 인간 항체의 선택을 가이드하는 데 사용된다 (문헌 [Jespers et al., 1988, Biotechnology 12:899-903] 참조).

[0099] "영장류화 항체"는 원숭이 가변 영역 및 인간 불변 영역을 포함한다. 영장류화 항체를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,658,570; 5,681,722; 및 5,693,780을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0100] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 전장 (무손상) 항체 분자, 뿐만 아니라 글리코-cMET에 결합할 수 있는 항원-결합 단편 둘 다를 포함한다. 항원-결합 단편의 예는, 예로서 및 비제한적으로, Fab, Fab', F (ab')₂, Fv 단편, 단일쇄 Fv 단편 및 단일 도메인 단편을 포함한다.

[0101] Fab 단편은 경쇄의 불변 도메인 (CL) 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 1개 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복실 말단에 소수의 잔기가 부가된다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. F(ab') 단편은 F(ab')₂ 펩신 소화 생성물의 힌지 시스테인에서의 디설피드 결합의 절단에 의해 생산된다. 항체 단편의 추가의 화학적 커플링은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. Fab 및 F(ab')₁ 단편은 무손상 항체의 Fc 단편이 결합되어 있고, 동물의 순환으로부터 보다 신속하게 제거되며, 무손상 항체보다 더 적은 비-특이적 조직 결합을 가질 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Wahl et al., 1983, J. Nucl. Med. 24:316] 참조).

[0102] "Fv" 단편은 완전한 표적 인식 및 결합 부위를 함유하는 항체의 최소 단편이다. 이 영역은 단단하게 비-공유 회합된 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다 (V_H-V_L 이량체). 이러한 배위에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR은 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상에 표적 결합 부위를 규정한다. 종종, 6개의 CDR이 항체에 표적 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 일부 경우에 심지어 단일 가변 도메인 (또는 표적에 특이적인 단지 3개의 CDR을 포함하는 Fv의 절반)도, 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화도이기는 하지만, 표적을 인식하고 결합하는 능력을 가질 수 있다.

[0103] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항원-결합 단편은 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇄에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 scFv가 표적 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는, V_H 및 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다.

[0104] "단일 도메인 항체"는 글리코-cMET에 대해 충분한 친화도를 나타내는 단일 V_H 또는 V_L 도메인으로 구성된다. 구체적 실시양태에서, 단일 도메인 항체는 낙타화 항체이다 (예를 들어, 문헌 [Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38] 참조).

[0105] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 또한 이중특이적 및 다른 다중 특이적 항체일 수 있다. 이중특이적 항체는 동일하거나 상이한 항원 상의 2개의 상이한 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 모노클로날, 종종 인간 또는 인간화 항체이다. 본 개시내용에서, 결합 특이성 중 하나는 글리코-cMET에 대해 지시될 수 있고, 다른 것은 임의의 다른 항원, 예를 들어, 세포-표면 단백질, 수용체, 수용체 서브유닛, 조직-특이적 항원, 바이러스 유래 단백질, 바이러스 코딩 외피 단백질, 박테리아 유래 단백질, 또는 박테리아 표면 단백질 등에 대한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 및 다른 다중특이적 항-글리코-cMET 항체 및 항원 결합 단편은 제2 cMET 에피토프, 암 세포 상에서 cMET와 공동-발현된 또 다른 단백질 상의 에피토프, 또는 상이한 세포, 예컨대 활성화된 T 세포 상에 제시된 또 다른 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 이중특이적 항체는 IgG 포맷 이중특이적 항체 및 단일쇄-기반 이중특이적 항체를 포함한다.

[0106] 본 개시내용의 IgG 포맷 이중특이적 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 유형의 IgG 포맷 이중특이적 항체 중 임의의 것, 예컨대 쿼드로마 이중특이적 항체, "노브-인-홀" 이중특이적 항체, 크로스맵 이중특이적 항체 (즉, 이중특이적 도메인-교환된 항체), 전하 쌍형성된 이중특이적 항체, 공통 경쇄 이중특이적 항체, 1-아암 단일쇄 Fab-이뮤노글로불린 감마 이중특이적 항체, 디설피드 안정화된 Fv 이중특이적 항체, 듀엣맵, 제어된 Fab-아암 교환 이중특이적 항체, 가닥-교환 조작된 도메인 바디 이중특이적 항체, 2-아암 류신 지퍼 이중이량체 모노클로날 이중특이적 항체, κ λ-바디 이중특이적 항체, 이중 가변 도메인 이중특이적 항체, 및 교차 이중 가변

도메인 이중특이적 항체일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Koehler and Milstein, 1975, Nature 256:495-497; Milstein and Cuello, 1983, Nature 305:537-40; Ridgway et al., 1996, Protein Eng. 9:617-621; Schaefer et al., 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92; Gunasekaran et al., 2010, J Biol Chem 285:19637-46; Fischer et al., 2015 Nature Commun 6:6113; Schanzer et al., 2014, J Biol Chem 289:18693-706; Metz et al., 2012 Protein Eng Des Sel 25:571-80; Mazor et al., 2015 MAbs 7:377-89; Labriijn et al., 2013 Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50; Davis et al., 2010 Protein Eng Des Sel 23:195-202; Wranik et al., 2012, J Biol Chem 287:43331-9; Gu et al., 2015, PLoS One 10(5):e0124135; Steinmetz et al., 2016, MAbs 8(5):867-78; Klein et al., 2016, mAbs, 8(6):1010-1020; Liu et al., 2017, Front. Immunol. 8:38; 및 Yang et al., 2017, Int. J. Mol. Sci. 18:48]을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 과학 및 특허 문헌에서 크로스맵으로 지칭되는 도메인 교환된 항체이다. 예를 들어, 문헌 [Schaefer et al., 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92]을 참조한다. 크로스맵 기술은 WO 2009/080251, WO 2009/080252, WO 2009/080253, WO 2009/080254, WO 2013/026833, WO 2016/020309, 및 문헌 [Schaefer et al., 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92]에 상세히 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 간략하게, 크로스맵 기술은 정확한쇄 회합을 촉진하는 이중특이적 IgG의 1개의 Fab-아암 내의 중쇄와 경쇄 사이의 도메인 교차에 기초한다. 본 개시내용의 크로스맵 이중특이적 항체는 이중특이적 IgG 항체의 1개의 아암의 Fab 부분의 중쇄 및 경쇄가 교환된 "크로스맵^{FAB}" 항체일 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 크로스맵 이중특이적 항체는 이중특이적 IgG 항체의 1개의 아암의 Fab 부분의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인만이 교환된 "크로스맵^{VH-VL}" 항체일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 크로스맵 이중특이적 항체는 이중특이적 IgG 항체의 1개의 아암의 Fab 부분의 중쇄 및 경쇄의 불변 도메인만이 교환된 "크로스맵^{CH1-CL}" 항체일 수 있다. 크로스맵^{CH1-CL} 항체는, 크로스맵^{FAB} 및 크로스맵^{VH-VL}과 대조적으로 예측되는 부산물을 갖지 않고, 따라서 일부 실시양태에서 크로스맵^{CH1-CL} 이중특이적 항체가 바람직하다. 문헌 [Klein et al., 2016, mAbs, 8(6):1010-1020]을 참조한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 제어된 Fab-아암 교환 이중특이적 항체이다. Fab-아암 교환 이중특이적 항체를 제조하는 방법은 PCT 공개 번호 WO2011/131746 및 문헌 [Labriijn et al., 2014 Nat Protoc. 9(10):2450-63]에 기재되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 간략하게, 제어된 Fab-아암 교환 이중특이적 항체는 CH3 도메인에 단일 매칭 점 돌연변이를 함유하는 2개의 모 IgG1을 개별적으로 발현 시키고, 모 IgG1을 시험관내 산화환원 조건 하에 혼합하여 절반-분자의 재조합을 가능하게 하고, 환원제를 제거하여 쇠간 디설피드 결합의 재산화를 가능하게 함으로써 이중특이적 항체를 형성하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 "병 오프너", "mAb-Fv", "mAb-scFv", "중심-scFv", "중심-Fv", "1-아암 중심-scFv" 또는 "이중 scFv" 포맷 이중특이적 항체이다. 이들 포맷의 이중특이적 항체는 PCT 공개 번호 WO 2016/182751에 기재되어 있으며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 각각의 이들 포맷은 항체 중쇄의 Fc 도메인의 자기-어셈블리 성질에 의존하며, 이에 의해 2개의 Fc 서브유닛 함유 "단량체"는 Fc 도메인 함유 "이량체"로 어셈블리된다.

[0110] 병 오프너 포맷에서, 제1 단량체는 임의로 링커를 통해 Fc 서브유닛의 N-말단에 공유 연결된 scFv를 포함하고, 제2 단량체는 중쇄 (VH, CH1, 및 제2 Fc 서브유닛을 포함함)를 포함한다. 병 오프너 포맷 이중특이적 항체는 제2 단량체와 쌍 형성하여 Fab를 형성할 수 있는 경쇄를 추가로 포함한다.

[0111] mAb-Fv 이중특이적 항체 포맷은 하나의 중쇄 단량체의 C-말단에 부착된 "여분의" VH 도메인 및 다른 중쇄 단량체에 부착된 "여분의" VL 도메인에 의존하여 제3 항원 결합 도메인을 형성한다. 일부 실시양태에서, mAb-Fv 이중특이적 항체는 제1 VH 도메인, CH1 도메인 및 제1 Fc 서브유닛을 포함하는 제1 단량체를 포함하며, VL 도메인은 C-말단에 공유 부착된다. 제2 단량체는 VH 도메인, CH1 도메인, 제2 Fc 서브유닛, 및 제2 단량체의 C-말단에 공유 부착된 VH를 포함한다. 2개의 C-말단 부착된 가변 도메인은 Fv를 구성한다. mAb-Fv는 제1 및 제2 단량체와 회합되는 경우에 Fab를 형성하는 2개의 경쇄를 추가로 포함한다.

[0112] mAb-scFv 이중특이적 포맷은 mAb의 단량체 중 1개에 대한 scFv의 C-말단 부착의 사용에 의존하며, 이에 따라 제3 항원 결합 도메인이 형성된다. 따라서, 제1 단량체는 C-말단 공유 부착된 scFv를 갖는 제1 중쇄 (VH, CH1 및 제1 Fc 서브유닛을 포함함)를 포함한다. mAb-scFv 이중특이적 항체는 제2 단량체 (VH, CH1, 및 제1 Fc 서브유닛을 포함함), 및 제1 및 제2 단량체와 회합되는 경우에 Fab를 형성하는 2개의 경쇄를 추가로 포함한다.

- [0113] 중심-scFv 이중특이적 포맷은 mAb에서 삽입된 scFv 도메인의 사용에 의존하며, 이에 따라 제3 항원 결합 도메인이 형성된다. scFv 도메인은 단량체 중 1개의 Fc 서브유닛과 CH1 도메인 사이에 삽입되며, 이에 따라 제3 항원 결합 도메인이 제공된다. 따라서, 제1 단량체는 VH 도메인, CH1 도메인 (및 임의적인 힌지) 및 제1 Fc 서브유닛을 포함할 수 있고, scFv는 임의적인 도메인 링커를 사용하여 CH1 도메인의 C-말단과 제1 Fc 서브유닛의 N-말단 사이에 공유 부착된다. 다른 단량체는 표준 Fab 측면 단량체일 수 있다. 중심-scFv 이중특이적 항체는 제1 및 제2 단량체와 회합되는 경우에 Fab를 형성하는 2개의 경쇄를 추가로 포함한다.
- [0114] 중심-Fv 이중특이적 포맷은 삽입된 Fv 도메인의 사용에 의존하며, 이에 따라 제3 항원 결합 도메인이 형성된다. 각각의 단량체는 Fv의 성분을 함유할 수 있다 (예를 들어, 하나의 단량체는 가변 중쇄 도메인을 포함하고, 다른 것은 가변 경쇄 도메인을 포함함). 따라서, 하나의 단량체는 VH 도메인, CH1 도메인, 제1 Fc 서브유닛, 및 임의로 도메인 링커를 사용하여 CH1 도메인의 C-말단과 제1 Fc 서브유닛의 N-말단 사이에 공유 부착된 VL 도메인을 포함할 수 있다. 다른 단량체는 VH 도메인, CH1 도메인, 제2 Fc 서브유닛, 및 임의로 도메인 링커를 사용하여 CH1 도메인의 C-말단과 제2 Fc 도메인의 N-말단 사이에 공유 부착된 추가의 VH 도메인을 포함할 수 있다. 중심-Fv 이중특이적 항체는 제1 및 제2 단량체와 회합되는 경우에 Fab를 형성하는 2개의 경쇄를 추가로 포함한다.
- [0115] 1-아암 중심-scFv 이중특이적 포맷은 Fc 서브유닛만을 포함하는 하나의 단량체를 포함하는 한편, 다른 단량체는 삽입된 scFv 도메인을 포함하여 제2 항원 결합 도메인을 형성한다. 따라서, 하나의 단량체는 VH 도메인, CH1 도메인 및 제1 Fc 서브유닛을 포함할 수 있고, scFv는 임의로 도메인 링커를 사용하여 CH1 도메인의 C-말단과 제1 Fc 서브유닛의 N-말단 사이에 공유 부착된다. 제2 단량체는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태는 제1 단량체와 회합하여 Fab를 형성하는, 가변 경쇄 도메인 및 불변 경쇄 도메인을 포함하는 경쇄를 추가로 이용한다.
- [0116] 이중 scFv 이중특이적 포맷은 임의로 링커를 통해 제1 Fc 서브유닛의 N-말단에 공유 부착된 scFv를 포함하는 제1 단량체, 및 임의로 링커를 통해 제2 Fc 서브유닛의 N-말단에 공유 부착된 scFv를 포함하는 제2 단량체를 포함한다.
- [0117] 본 개시내용의 이중특이적 항체는 제1 및 제2 서브유닛으로 구성된 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, Fc 도메인은 IgG Fc 도메인이다. 특정한 실시양태에서, Fc 도메인은 IgG₁ Fc 도메인이다. 또 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 IgG₄ Fc 도메인이다. 보다 구체적인 실시양태에서, Fc 도메인은 위치 S228 (카바트 EU 인덱스 넘버링)에서 아미노산 치환, 특히 아미노산 치환 S228P를 포함하는 IgG₄ Fc 도메인이다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 도메인 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD]에 기재된 바와 같이, EU 인덱스로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다. 이러한 아미노산 치환은 IgG₄ 항체의 생체내 Fab 아암 교환을 감소시킨다 (문헌 [Stubenrauch et al., 2010, Drug Metabolism and Disposition 38:84-91] 참조). 추가의 특정한 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 Fc 도메인이다. 보다 더 특정한 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 IgG₁ Fc 도메인이다. 인간 IgG₁ Fc 영역의 예시적인 서열은 다음과 같다:
- DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
Q (SEQ ID NO:287).
- [0118]
- [0119] 특정한 실시양태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인의 제1 및 제2 서브유닛의 회합을 촉진하는 변형을 포함한다. 인간 IgG Fc 도메인의 2개의 서브유닛 사이의 가장 광범위한 단백질-단백질 상호작용 부위는 CH3 도메인에 존재한다. 따라서, 한 실시양태에서, 상기 변형은 Fc 도메인의 CH3 도메인에 존재한다.
- [0120] 구체적 실시양태에서, Fc 도메인의 제1 및 제2 서브유닛의 회합을 촉진하는 상기 변형은 Fc 도메인의 2개의 서브유닛 중 1개에 "노브" 변형 및 Fc 도메인의 2개의 서브유닛 중 다른 1개에 "홀" 변형을 포함하는 소위 "노브-인투-홀" 변형이다. 노브-인투-홀 기술은, 예를 들어 US 5,731,168; US 7,695,936; 문헌 [Ridgway et al., 1996, Prot Eng 9:617-621, 및 Carter, J, 2001, Immunol Meth 248:7-15]에 기재되어 있다. 일반적으로, 상기 방법은 제1 폴리펩티드의 계면에 돌출부 ("노브") 및 제2 폴리펩티드의 계면에 상응하는 공동 ("홀")을 도입하여, 돌출부가 공동 내에 위치할 수 있도록 하여 이중이량체 형성을 촉진하고 동종이량체 형성을 방해하는 것을

수반한다. 돌출부는 제1 폴리펩티드의 계면으로부터의 작은 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 구축된다. 큰 아미노산 측쇄를 보다 작은 것 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써 돌출부에 대해 동일하거나 유사한 크기의 보상성 공동이 제2 폴리펩티드의 계면에 생성된다.

[0121] 따라서, 일부 실시양태에서, Fc 도메인의 제1 서브유닛의 CH3 도메인 내의 아미노산 잔기를 보다 큰 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체하여, 제2 서브유닛의 CH3 도메인 내의 공동에 위치가능한 제1 서브유닛의 CH3 도메인 내의 돌출부를 생성하고, Fc 도메인의 제2 서브유닛의 CH3 도메인 내의 아미노산 잔기를 보다 작은 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체하여, 제1 서브유닛의 CH3 도메인 내의 돌출부가 위치가능한 제2 서브유닛의 CH3 도메인 내의 공동을 생성한다. 바람직하게는, 보다 큰 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기는 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 및 트립토판 (W)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 보다 작은 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기는 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 및 발린 (V)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 돌출부 및 공동은 예를 들어 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 펩티드 합성에 의해 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 변경시킴으로써 제조될 수 있다.

[0122] 구체적인 이러한 실시양태에서, Fc 도메인의 제1 서브유닛에서 위치 366의 트레오닌 잔기는 트립토판 잔기로 대체되고 (T366W), Fc 도메인의 제2 서브유닛에서 위치 407의 티로신 잔기는 발린 잔기로 대체되고 (Y407V), 임의로 위치 366의 트레오닌 잔기는 세린 잔기로 대체되고 (T366S), 위치 368의 류신 잔기는 알라닌 잔기로 대체된다 (L368A) (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름). 추가 실시양태에서, Fc 도메인의 제1 서브유닛에서 추가적으로 위치 354의 세린 잔기는 시스테인 잔기로 대체되거나 (S354C) 또는 위치 356의 글루탐산 잔기는 시스테인 잔기로 대체되고 (E356C) (특히 위치 354의 세린 잔기가 시스테인 잔기로 대체됨), Fc 도메인의 제2 서브유닛에서 추가적으로 위치 349의 티로신 잔기는 시스테인 잔기에 의해 대체된다 (Y349C) (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름). 특정한 실시양태에서, Fc 도메인의 제1 서브유닛은 아미노산 치환 S354C 및 T366W를 포함하고, Fc 도메인의 제2 서브유닛은 아미노산 치환 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다 (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름).

[0123] 일부 실시양태에서, 정전기적 스테어링 (예를 들어, 문헌 [Gunasekaran et al., 2010, J Biol Chem 285(25):19637-46]에 기재된 바와 같음)이 Fc 도메인의 제1 및 제2 서브유닛의 회합을 촉진하는 데 사용될 수 있다.

[0124] 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 Fc 수용체에 대한 결합 및/또는 이펙터 기능을 감소시키는 1개 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0125] 특정한 실시양태에서, Fc 수용체는 Fc γ 수용체이다. 한 실시양태에서, Fc 수용체는 인간 Fc 수용체이다. 한 실시양태에서, Fc 수용체는 활성화 Fc 수용체이다. 구체적인 실시양태에서 Fc 수용체는 활성화 인간 Fc γ 수용체, 보다 구체적으로 인간 Fc γ R11a, Fc γ R1 또는 Fc γ R11a, 가장 구체적으로 인간 Fc γ R11a이다. 한 실시양태에서, 이펙터 기능은 보체 의존성 세포독성 (CDC), 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC), 항체-의존성 세포성 식세포작용 (ADCP) 및 시토카인 분비의 군으로부터 선택된 1종 이상이다. 특정한 실시양태에서, 이펙터 기능은 ADCC이다.

[0126] 전형적으로, 동일한 1개 이상의 아미노산 치환이 Fc 도메인의 2개의 서브유닛 각각에 존재한다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 치환은 Fc 수용체에 대한 Fc 도메인의 결합 친화도를 감소시킨다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 치환은 Fc 수용체에 대한 Fc 도메인의 결합 친화도를 적어도 2-배, 적어도 5-배, 또는 적어도 10-배 감소시킨다.

[0127] 한 실시양태에서, Fc 도메인은 E233, L234, L235, N297, P331 및 P329 (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름)의 군으로부터 선택된 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적인 실시양태에서, Fc 도메인은 L234, L235 및 P329 (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름)의 군으로부터 선택된 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 아미노산 치환 L234A 및 L235A (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름)를 포함한다. 하나의 이러한 실시양태에서, Fc 도메인은 IgG₁ Fc 도메인, 특히 인간 IgG₁ Fc 도메인이다. 한 실시양태에서, Fc 도메인은 위치 P329에서 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 아미노산 치환은 P329A 또는 P329G, 특히 P329G (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름)이다. 한 실시양태에서, Fc 도메인은 위치 P329에서 아미노산 치환 및 E233, L234, L235, N297 및 P331로부터 선택된 위치에서 추가의 아미노산 치환을 포함한다 (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름). 보다 구체적인 실시양태에서, 추가의 아미노산 치환은 E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D 또는 P331S이다. 특정한 실시양태에서, Fc 도메인은 위치 P329, L234 및 L235

(넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름)에서 아미노산 치환을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, Fc 도메인은 아미노산 돌연변이 L234A, L235A 및 P329G (이는 약칭 용어 "P329G LALA", "PGLALA" 또는 "LALAPG"를 사용하여 지칭될 수 있음)를 포함한다. 구체적으로, 특정한 실시양태에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 아미노산 치환 L234A, L235A 및 P329G (카바트 EU 인덱스 넘버링)를 포함하고, 즉 Fc 도메인의 제1 및 제2 서브유닛 각각에서 위치 234의 류신 잔기는 알라닌 잔기로 대체되고 (L234A), 위치 235의 류신 잔기는 알라닌 잔기로 대체되고 (L235A), 위치 329의 프롤린 잔기는 글리신 잔기에 의해 대체된다 (P329G) (넘버링은 카바트 EU 인덱스에 따름). 하나의 이러한 실시양태에서, Fc 도메인은 IgG₁ Fc 도메인, 특히 인간 IgG₁ Fc 도메인이다.

[0128] 본 개시내용의 단일쇄-기반 이중특이적 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 유형의 단일쇄-기반 이중특이적 항체 중 임의의 것, 예컨대 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE), 디아바디, 탠덤 디아바디 (탠드Ab), 이중-친화성 재표적화 분자 (DART), 및 이중특이적 킬러 세포 연관체일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Loeffler et al., 2000, Blood 95:2098-103; Holliger et al., 1993, Proc Natl Acad Sci USA, 90:6444-8; Kipriyanov et al., 1999, Mol Biol 293:41-56; Johnson et al., 2010, Mol Biol 399:436-49; Wiernik et al., 2013, Clin Cancer Res 19:3844-55; Liu et al., 2017, Front. Immunol. 8:38; 및 Yang et al., 2017, Int. J. Mol. Sci. 18:48]을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE)이다. BiTE는 2개의 항원-결합 도메인을 갖는 단일 폴리펩티드 쇠 분자이며, 이 중 하나는 T-세포 항원에 결합하고, 제2는 표적의 표면 상에 존재하는 항원에 결합한다 (PCT 공개 WO 05/061547; 문헌 [Baeuerle et al., 2008, Drugs of the Future 33: 137-147; Bargou, et al., 2008, Science 321:974-977] 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 따라서, 본 개시내용의 BiTE는 T-세포 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 및 글리코-cMET에 대해 지시된 제2 항원 결합 도메인을 갖는다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 이중-친화성 재표적화 분자 (DART)이다. DART는 (특히 공유 상호작용을 통해) 회합하여 동일하거나 상이한 에피토프를 인식할 수 있는 적어도 2개의 에피토프 결합 부위를 형성하는 적어도 2개의 폴리펩티드 쇠를 포함한다. DART의 폴리펩티드 쇠 각각은 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하지만, 이들 영역은 상호작용하여 에피토프 결합 부위를 형성하지 않는다. 오히려, DART 폴리펩티드 쇠 중 하나 (예를 들어, 제1)의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역은 상이한 (예를 들어, 제2) DARTTM 폴리펩티드 쇠의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역과 상호작용하여 에피토프 결합 부위를 형성한다. 유사하게, DART 폴리펩티드 쇠 중 하나 (예를 들어, 제1)의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역은 상이한 (예를 들어, 제2) DART 폴리펩티드 쇠의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역과 상호작용하여 에피토프 결합 부위를 형성한다. DART는 단일특이적, 이중특이적, 삼중특이적 동일 수 있고, 따라서 1, 2, 3개 또는 그 초과 상이한 에피토프 (동일하거나 상이한 항원일 수 있음)에 동시에 결합할 수 있다. DART는 추가적으로 1가, 2가, 3가, 4가, 5가, 6가 동일 수 있고, 따라서 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 분자에 동시에 결합할 수 있다. DART의 이들 2가지 속성 (즉, 특이성 및 결합가의 정도)은 예를 들어 4가인 (즉, 4 세트의 에피토프에 결합할 수 있는) 이중특이적 항체 (즉, 2개의 에피토프에 결합할 수 있음) 등을 생산하기 위해 조합될 수 있다. DART 분자는 PCT 공개 WO 2006/113665, WO 2008/157379, 및 WO 2010/080538에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0131] 본 개시내용의 이중특이적 항체의 일부 실시양태에서, 결합 특이성 중 하나는 글리코-cMET에 대해 지시되고, 다른 것은 면역 이펙터 세포 상에서 발현된 항원에 대해 지시된다. 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 세포" 또는 "이펙터 세포"는 표적 세포의 생존율에 영향을 미치도록 활성화될 수 있는 포유동물 면역계 내 세포의 천연 레퍼토리 내의 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포는 림프계의 세포, 예컨대 자연 킬러 (NK) 세포, 세포독성 T 세포를 비롯한 T 세포, 또는 B 세포를 포함하지만, 또한 골수계의 세포, 예컨대 단핵구 또는 대식세포, 수지상 세포 및 호중구성 과립구도 면역 이펙터 세포로 간주될 수 있다. 따라서, 상기 이펙터 세포는 바람직하게는 NK 세포, T 세포, B 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 또는 호중구성 과립구이다. 이펙터 세포를 이상 세포로 동원하는 것은 면역 이펙터 세포가 이상 표적 세포에 매우 근접하게 하여 이펙터 세포가 이들이 동원되는 이상 세포를 직접적으로 사멸시키거나 또는 그의 사멸을 간접적으로 개시할 수 있도록 하는 것을 의미한다. 비특이적 상호작용을 피하기 위해, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 신체 내의 다른 세포와 비교하여 이들 면역 이펙터 세포에 의해 적어도 과다-발현되는 면역 이펙터 세포 상의 항원을 특이적으로 인식하는 것이 바람직하다. 면역 이펙터 세포 상에 존재하는 표적 항원은 CD3, CD8, CD16, CD25, CD28, CD64, CD89, NKG2D 및 NKp46을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 면역 이펙터 세포 상의 항원은 T 세포 상에 발현된 CD3이다.

- [0132] 본원에 사용된 "CD3"은 달리 나타내지 않는 한 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간), 비-인간 영장류 (예를 들어, 시노물구스 원숭이) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함한 임의의 척추동물 공급원으로 부터의 임의의 천연 CD3을 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비프로세싱된 CD3뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 생성된 임의의 형태의 CD3을 포괄한다. 상기 용어는 또한 CD3의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 면역 이펙터 세포 상의 가장 바람직한 항원은 CD3 엡실론 쇠이다. 이러한 항원은 T 세포를 이상 세포로 동원하는 데 매우 효과적인 것으로 나타났다. 따라서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 바람직하게는 CD3 엡실론을 특이적으로 인식한다. 인간 CD3 엡실론의 아미노산 서열은 유니프록(UniProt) (uniprot.org) 수탁 번호 P07766 (버전 144), 또는 NCBI (ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_000724.1에 제시된다. 시노물구스 [마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)] CD3 엡실론의 아미노산 서열은 NCBI 진뱅크 번호 BAB71849.1에 제시된다. 인간 치료 용도를 위해, CD3-결합 도메인이 인간 CD3 (예를 들어, 인간 CD3 엡실론 쇠)에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체가 사용된다. 비-인간 동물 및 세포주에서의 전임상 시험을 위해, CD3-결합 도메인이 전임상 시험에 이용되는 종의 CD3 (예를 들어, 영장류 시험의 경우 시노물구스 CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체가 사용될 수 있다.
- [0133] 본원에 사용된, 특정한 종으로부터의 표적 항원에 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 인식하는" 결합 도메인은 다른 종으로부터의 항원에 대한 결합 또는 인식을 배제하지 않고, 따라서 결합 도메인 중 1개 이상이 종간 교차-반응성을 갖는 항체를 포괄한다. 예를 들어, 인간 CD3에 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 인식하는" CD3-결합 도메인은 또한 시노물구스 CD3에 결합하거나 이를 인식할 수 있고, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD3의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 H2C (PCT 공개 번호 W02008/119567에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD3의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 V9 (문헌 [Rodrigues et al., 1992, Int J Cancer Suppl 7:45-50] 및 미국 특허 번호 6,054,297에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD3의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 FN18 (문헌 [Nooij et al., 1986, Eur J Immunol 19:981-984]에 기재됨)과 경쟁할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD3의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 SP34 (문헌 [Pessano et al., 1985, EMBO J 4:337-340]에 기재됨)와 경쟁할 수 있다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD8의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 mAb1 (미국 특허 번호 10,730,944에 기재됨)과 경쟁할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD8의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 YTS169 (US2015/0191543에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD8의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 4C9 5F4 (W01987/005912에 기재됨)와 경쟁할 수 있다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD16의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 3G8_ (W02006/064136에 기재됨)과 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD16의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 VEP13 (문헌 [Ziegler-Heitbrock et al., 1984, Clin.Exp. Immunol. 58:470-477]에 기재됨)과 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD16의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 B73.1 (문헌 [Perussia et al., 1983, J. Immunol.130(5):2142-2148]에 기재됨)과 경쟁할 수 있다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD25의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 다클리주맙 및 그의 변이체 (W02014/145000에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD25의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 AB1, AB7, AB11, 또는 AB12 (W02004/045512에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD25의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 ALD25H1, ALD25H2 또는 ALD25H4 (W02020/234399에 기재됨)와 경쟁할 수 있다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD28의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 FR104 (W02017/103003에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 CD28의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 hCD28.3 (W02011/101791에 기재됨)과 경쟁할 수 있다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 NKG2D의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 MS 또는 21 F2 (W02009/077483에 기재됨)와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 NKG2D의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 5C5, 320, 230, 013, 296 또는 395 (W02021/009146에

기재됨)와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 NKG2D의 에피토프에의 결합에 대해 모노클로날 항체 KYK-2.0 (WO2010/017103에 기재됨)과 경쟁할 수 있다.

[0140] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 유도체화된 항체를 포함한다. 예를 들어, 그러나 비제한적으로, 유도체화된 항체는 전형적으로 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아마이드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해적 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결에 의해 변형된다. 수많은 화학적 변형 중 임의의 것이 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 대사 합성 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가적으로, 유도체는 예를 들어 ambrx 기술을 사용하여 1개 이상의 비-천연 아미노산을 함유할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10):1011-2] 참조).

[0141] 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편은 적어도 1종의 불변 영역-매개된 생물학적 이펙터 기능이 변경되도록 서열이 변형된 항체 또는 단편일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항체는 비변형된 항체에 비해 적어도 1종의 불변 영역-매개된 생물학적 이펙터 기능을 감소시키기 위해, 예를 들어 Fc 수용체 (FcγR)에 대한 결합을 감소시키기 위해 변형될 수 있다. FcγR 결합은 항체의 이뮤노글로불린 불변 영역 절편을 FcγR 상호작용에 필요한 특정한 영역에서 돌연변이시키는 것에 의해 감소될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Canfield and Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173:1483-1491; 및 Lund et al., 1991, J. Immunol. 147:2657-2662] 참조). 항체의 FcγR 결합 능력의 감소는 또한 FcγR 상호작용에 의존하는 다른 이펙터 기능, 예컨대 옵소닌화, 식세포작용 및 항원-의존성 세포성 세포독성 ("ADCC")을 감소시킬 수 있다.

[0142] 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편은 비변형된 항체에 비해 적어도 1종의 불변 영역-매개된 생물학적 이펙터 기능을 획득하거나 개선시키기 위해, 예를 들어 FcγR 상호작용을 증진시키기 위해 변형된 항체 및/또는 결합 단편을 포함한다 (예를 들어, US 2006/0134709 참조). 예를 들어, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 상응하는 야생형 불변 영역보다 더 큰 친화도로 FcγRIIA, FcγRIIB 및/또는 FcγRIIIA에 결합하는 불변 영역을 가질 수 있다.

[0143] 따라서, 본 개시내용의 항체는 증가된 또는 감소된 옵소닌화, 식세포작용 또는 ADCC를 발생시키는 생물학적 활성에서의 변경을 가질 수 있다. 이러한 변경은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, ADCC 활성을 감소시키는 항체의 변형은 미국 특허 번호 5,834,597에 기재되어 있다. 예시적인 ADCC 저하 변이체는, 잔기 236이 결실되고 잔기 234, 235 및 237 (EU 넘버링을 사용함)이 알라닌으로 치환된 "돌연변이체 3" (미국 특허 번호 5,834,597의 도 4에 제시됨)에 상응한다. 또 다른 예시적인 ADCC 저하 변이체는 아미노산 돌연변이 L234A, L235A 및 P329G (약칭 용어 "P329G LALA"를 사용하여 지칭될 수 있음)를 포함한다. 아미노산 치환의 "P329G LALA" 조합은, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 번호 WO 2012/130831에 기재된 바와 같이, 인간 IgG₁ Fc 도메인의 Fcγ 수용체 (뿐만 아니라 보체) 결합을 거의 완전히 제거한다. WO 2012/130831은 또한 이러한 돌연변이체 Fc 도메인을 제조하는 방법 및 그의 특성, 예컨대 Fc 수용체 결합 또는 이펙터 기능을 결정하는 방법을 기재한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 낮은 수준의 푸코스를 갖거나 또는 푸코스가 결여된다. 푸코스가 결여된 항체는 특히 저용량의 항체에서 증진된 ADCC 활성과 상관관계가 있다. 문헌 [Shields et al., 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740; Shinkawa et al., 2003, J. Biol. Chem. 278:3466-73]을 참조한다. 무-푸코스 항체를 제조하는 방법은 래트 골수종 YB2/0 세포 (ATCC CRL 1662)에서의 성장을 포함한다. YB2/0 세포는 폴리펩티드의 푸코실화에 필요한 효소인 α-1,6-푸코실트랜스퍼라제를 코딩하는 FUT8 mRNA를 낮은 수준으로 발현한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편은, 예를 들어 Fc 도메인에 부착된 이중안테나 올리고사카라이드가 GlcNAc에 의해 이등분된, 이등분된 올리고사카라이드를 포함한다. 이러한 변이체는 상기 기재된 바와 같이 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는, 예를 들어 문헌 [Umana et al., 1999, Nat Biotechnol 17:176-180; Ferrara et al., 2006, Biotechnol Bioeng 93: 851-861]; WO 99/54342; WO 2004/065540; 및 WO 2003/011878에 기재되어 있다.

[0146] 또 다른 측면에서, 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편은, 예를 들어 FcRn 상호작용에 수반되는 특정한 영역에서 이뮤노글로불린 불변 영역 절편을 돌연변이시킴으로써, 태아 Fc 수용체, FcRn에 대한 그의 결합 친화도를 증가 또는 감소시키는 변형을 포함한다 (예를 들어, WO 2005/123780 참조). 특정한 실시양태에서, IgG 부류의 항-글리코-cMET 항체는 중쇄 불변 영역의 아미노산 잔기 250, 314, 및 428 중 적어도 1개가 단독으로, 또는 그의 임의의 조합으로, 예컨대 위치 250 및 428에서, 또는 위치 250 및 314에서, 또는 위치 314 및 428에서, 또는 위

치 250, 314, 및 428에서 치환되도록 돌연변이되며, 위치 250 및 428이 특이적 조합이다. 위치 250에 대해, 치환 아미노산 잔기는 알라닌, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 발린, 트립토판, 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 트레오닌 이외의 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 위치 314에 대해, 치환 아미노산 잔기는 알라닌, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 류신 이외의 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 위치 428에 대해, 치환 아미노산 잔기는 알라닌, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 메티오닌 이외의 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 적합한 아미노산 치환의 특이적 조합은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 7,217,797의 표 1에서 확인된다. 이러한 돌연변이는 FcRn에 대한 결합을 증가시키고, 이는 항체를 분해로부터 보호하고 그의 반감기를 증가시킨다.

[0147] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은, 예를 들어 문헌 [Jung and Pluckthun, 1997, Protein Engineering 10:9, 959-966; Yazaki et al., 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17(5):481-9. Epub 2004 Aug. 17]; 및 미국 특허 출원 번호 2007/0280931에 기재된 바와 같이, 그의 추가변 영역 중 1개 이상 내로 삽입된 1개 이상의 아미노산을 갖는다.

[0148] 특허 진단 용도에 유용한 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 검출가능한 모이어티에 부착된다. 검출가능한 모이어티는 방사성 모이어티, 비색 분자, 형광 모이어티, 화학발광 모이어티, 항원, 효소, 검출가능한 비드 (예컨대 자기 또는 전자코밀도 (예를 들어, 금) 비드), 또는 또 다른 분자에 결합하는 분자 (예를 들어, 비오틴 또는 스트렙타비딘))를 포함한다.

[0149] 방사성동위원소 또는 방사성핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I 를 포함할 수 있다.

[0150] 형광 표지는 로다민, 란타나이드 인광체, 플루오레세인 및 그의 유도체, 형광색소, GFP ("녹색 형광 단백질"에 대한 GFP), 단실, 움벨리페론, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈알데히드, 및 플루오레스민을 포함할 수 있다.

[0151] 효소적 표지는 양고추냉이 퍼옥시다제, β 갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제, 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 ("G6PDH"), 알파-D-갈락토시다제, 글루코스 옥시다제, 글루코스 아밀라제, 탄산 안하이드라제, 아세틸콜린에스테라제, 리소자임, 말레이트 데히드로게나제 및 퍼옥시다제를 포함할 수 있다.

[0152] 화학발광 표지 또는 화학발광제, 예컨대 이소루미놀, 루미놀 및 디옥세탄.

[0153] 다른 검출가능한 모이어티는 비오틴, 디곡시게닌 또는 5-브로모데옥시우리딘과 같은 분자를 포함한다.

[0154] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 샘플, 예컨대 예를 들어, 환자-유래 생물학적 샘플에서 바이오마커를 검출하기 위해 검출 시스템에서 사용될 수 있다. 바이오마커는 예를 들어 (예를 들어, 조직 생검 또는 순환 종양 세포로부터의) 암 세포 또는 암-유래 세포의 세포의 표면 상에 또는 그 내에 존재하는 단백질 바이오마커 (예를 들어, cMET의 종양-연관 당형태, 예를 들어 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GaINAc에 의해 글리코실화된 아미노산 서열 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)을 포함하는 cMET의 당형태)일 수 있다.

[0155] 세포의 소포 (EV)는 거의 모든 세포 유형으로부터 방출된 지질 막 소포이다. EV는 복합 분자 화물, 예컨대 단백질, RNA (예를 들어, mRNA 및 비코딩 RNA (마이크로RNA, 전달 RNA, 원형 RNA 및 긴 비코딩 RNA)), 및 DNA 단편을 운반한다. EV의 분자 내용은 주로 기원된 세포를 반영하고, 따라서 세포-유형 특이성을 나타낸다. 특히, 암-유래 EV는 모 암 세포에 의해 발현된 암-특이적 분자를 함유하고 그의 표면 상에 제시한다 (예를 들어, 문헌 [Yanez-Mo et al., 2015, J Extracell Vesicles. 4:27066; 및 Li et al., 2015, Cell Res. 25:981-984] 참조).

[0156] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 EV를 포함하는 샘플 (예를 들어, 액체 생검)에서 바이오마커를 검출하는 방법에서 사용된다. 이러한 실시양태에서, 바이오마커는 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편에 의해 인식된다. 바이오마커는 EV의 표면 상에 제시될 수 있다. 바이오마커를 검출하는 예시적인 방법은 면역검정, 예컨대 면역침전; 웨스턴 블롯; ELISA; 면역조직화학; 면역세포화학; 유동 세포측정법; 및 면역-PCR을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 면역검정

은 화학발광 면역검정일 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역검정은 고처리량 및/또는 자동화 면역검정 플랫폼일 수 있다.

- [0157] 일부 실시양태에서, 샘플 내의 바이오마커를 검출하는 방법은 샘플을 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 샘플을 1종 이상의 검출 표지와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 1종 이상의 검출 표지로 표시된다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 포획 검정은 샘플, 예컨대 액체 생검 샘플로부터 EV를 선택적으로 포획하기 위해 수행되며, EV에 대한 포획 검정의 예시적인 예는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2021/0214806에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 포획 검정은 특정 크기 범위 및/또는 특정 특징(들)의 EV, 예를 들어 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 암과 연관된 EV (예를 들어, cMET의 종양-연관 당형태, 예를 들어 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 아미노산 서열 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)을 포함하는 cMET의 당형태)를 선택적으로 포획하기 위해 수행된다. 일부 이러한 실시양태에서, 포획 검정을 수행하기 전에, 샘플은, 예를 들어 가용성 단백질 및 간접 실체, 예컨대 예를 들어 세포 파편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-EV를 제거하기 위해 사전-프로세싱될 수 있다. 일부 실시양태에서, EV는 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 샘플로부터 정제된다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 바이오마커를 검출하는 방법은 개별 EV를 분석하는 것을 포함한다 (예를 들어, 단일 EV 검정). 예를 들어, 이러한 검정은 (i) 포획 검정, 예컨대 항체 포획 검정 및 (ii) 적어도 1종 이상의 추가의 바이오마커에 대한 1종 이상의 검출 검정을 수반할 수 있으며, 여기서 포획 검정은 검출 검정 전에 수행된다. 예를 들어, US2021/0214806을 참조한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 포획 검정은 샘플을 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 적어도 1종의 포획체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 포획체는 고체 기판 상에 고정화될 수 있다. 고체 기판은 EV를 포획하기에 적합하고 하류 취급, 프로세싱, 및/또는 검출을 방해하지 않는 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 고체 기판은 비드 (예를 들어, 자기 비드)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 기판은 표면일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 이러한 표면은 검정 챔버 (예를 들어, 튜브, 웰, 마이크로웰, 플레이트, 필터, 막, 매트릭스 등)의 포획 표면일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포획체는 그에 접합된 포획 모이어티 (예를 들어, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편)를 포함하는 자기 비드이거나 또는 이를 포함한다. 예를 들어, US2021/0214806을 참조한다.
- [0161] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 15C4, 또는 15C4의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (각각 서열식별번호: 1 및 2)을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다.
- [0162] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 8H3, 또는 무린 또는 인간화 8H3의 중쇄 가변 영역 (예를 들어, 서열식별번호: 23 (무린) 및 서열식별번호: 264-275 (예시적인 인간화 서열)) 및 무린 또는 인간화 8H3의 경쇄 가변 영역 (예를 들어, 서열식별번호: 24 (무린) 및 서열식별번호: 276-284 (예시적인 인간화 서열))을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다.
- [0163] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 16E12, 또는 16E12의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (각각 서열식별번호: 45 및 46)을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다.
- [0164] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 14E9, 또는 14E9의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (각각 서열식별번호: 67 및 68)을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다.
- [0165] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 19H2, 또는 19H2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (각각 서열식별번호: 89 및 90)을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다.
- [0166] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편은 39A3, 또는 39A3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (각각 서열식별번호: 111 및 112)을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁한다.
- [0167] 경쟁은 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2 및 39A3에 의해 결합된 글리코-cMET 에피토프를 발현하는 세포 상에서, 또는 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2 및 39A3에 의해 결합된 에피토프를 함유하는 글리코실화된 cMET 펩티드, 예를 들어 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285) 상에서 검정될 수 있다. 에피토프 또는 비-글리코실화된 펩

티드를 발현하지 않는 세포가 대조군으로서 사용될 수 있다.

[0168] 경쟁 검정이 수행될 수 있는 세포는 폐, 유방, 신장 및 간 세포주 (예를 들어, 유방암 세포주 T47D; 선암종 인 간 폐포 기저 상피 세포주 A549) 및 글리코-cMET 에피토프를 발현하도록 조작된 재조합 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 하나의 비제한적 예에서, cMET를 발현하지만 본래 Tn-음성인 T47D 세포는 COSMC 사페론의 녹-아우에 의해 cMET Tn-항원을 발현하도록 조작된다. 비-글리코실화된 형태의 cMET를 발현하는 야생형 T47D 세포가 음성 대조군으로서 사용될 수 있다. 또 다른 비제한적 예에서, cMET를 발현하지만 본래 Tn-음성인 A549 세포는 COSMC 사페론의 녹-아우에 의해 cMET Tn-항원을 발현하도록 조작된다. 비-글리코실화된 형태의 cMET를 발현하는 야생형 A549 세포가 음성 대조군으로서 사용될 수 있다.

[0169] 경쟁에 대한 검정은 방사성 물질 표지된 면역검정 (RIA), 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 샌드위치 ELISA, 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정, 표면 플라즈몬 공명 (예를 들어, 비아코어) 검정, 및 생물층 간섭측정 (BLI) 검정을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 항체 경쟁 검정은 BLI를 사용하여 (예를 들어, 옥테트-HTX 시스템 (분자장치 디바이스(Molecular Devices)))를 사용하여 수행될 수 있다. 모노클로날 항체의 항체 경쟁 또는 에피토프 비닝은 BLI를 사용하여 그의 특이적 항원에 대해 탠덤으로 평가될 수 있다. BLI 검정에서, 항원은 바이오센서 상에 고정화될 수 있고, 2종의 경쟁 항체에 대해 연속 단계로 제시될 수 있다. 비-중첩 에피토프에 대한 결합은 제1 항체에 의한 포화가 제2 항체의 결합을 차단하지 않는 경우에 발생한다. 일부 실시양태에서, 항체 경쟁 검정은 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 (예를 들어, 비아코어 시스템 (시티바(Cytiva)))를 사용하여 수행될 수 있다. 표면 플라즈몬 공명 검정에서, 1종 이상의 항체는 바이오센서 상에 고정화될 수 있고, 분석물 (예를 들어, 서열식별번호: 285의 글리코-cMET 펩티드 또는 음성 대조군 분석물, 예컨대 서열식별번호: 286의 비-글리코실화된 cMET 펩티드)과 함께 제시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 분석물의 포화 농도, 예를 들어 적어도 약 0.5 μM 의 농도와 접촉된다. 일부 실시양태에서, 포화 농도는 약 1 μM , 약 1.5 μM , 또는 약 2 μM 이다. 2개의 항체의 결합 친화도를 비교할 경우, 둘 다의 항체의 친화도는 바람직하게는 둘 다의 항체의 동일한 농도를 사용하여 측정되며, 예를 들어 각각의 항체의 1 μM 농도를 사용하여 측정된다.

[0170] 참조 항체와 시험 항체 사이의 항체 경쟁 검정을 수행하는 데 있어서 (종 또는 이소형에 무관하게), 먼저 참조 물을 검출가능한 표지, 예컨대 형광단, 비오틴 또는 효소적 (또는 심지어 방사성) 표지로 표지하여 후속 확인을 가능하게 할 수 있다. 이러한 경우에, 글리코-cMET를 발현하는 세포를 비표지된 시험 항체와 함께 인큐베이션하고, 표지된 참조 항체를 첨가하고, 결합된 표지의 강도를 측정한다. 시험 항체가 중첩 에피토프에 결합함으로써 표지된 참조 항체와 경쟁하는 경우에, 강도는 시험 항체 없이 수행된 대조군 반응에 비해 감소될 것이다.

[0171] 본 검정의 구체적 실시양태에서, 검정 조건 (예를 들어, 세포의 명시된 밀도) 하에 최대 결합의 80%를 생성하는 표지된 참조 항체의 농도 (" $\text{conc}_{80\%}$ ")를 먼저 결정하고, 10 x 비표지된 시험 항체의 $\text{conc}_{80\%}$ 및 표지된 참조 항체의 $\text{conc}_{80\%}$ 를 사용하여 경쟁 검정을 수행한다.

[0172] 억제제는 억제 상수, 또는 K_i 로서 표현될 수 있으며, 이는 하기 식에 따라 계산되고:

[0173] $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{참조 Ab 농도}] / K_d)$,

[0174] 여기서 IC_{50} 은 참조 항체의 결합의 50% 감소를 야기하는 시험 항체의 농도이고, K_d 는 참조 항체의 해리 상수로서, 글리코-cMET에 대한 그의 친화도의 척도이다. 본원에 개시된 항-글리코-cMET 항체와 경쟁하는 항체는 본원에 기재된 검정 조건 하에 10 pM 내지 10 nM의 K_i 를 가질 수 있다.

[0175] 다양한 실시양태에서, 시험 항체는 사용된 특이적 검정 조건 하에 최대 결합의 80%인 참조 항체 농도 및 참조 항체 농도보다 10-배 더 높은 시험 항체 농도에서 참조 항체의 결합을 적어도 약 20% 이상, 예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 심지어 그 초과, 또는 상기 값 중 임의의 것 사이의 범위의 백분율만큼 감소시키는 경우에 참조 항체와 경쟁하는 것으로 간주된다.

[0176] 경쟁 검정의 한 예에서, 서열식별번호: 285의 글리코실화된 cMET 펩티드를 펩티드의 용액 (예를 들어, 4°C에서 밤새 PBS 중 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도)과 플레이트를 접촉시킴으로써 고체 표면, 예를 들어 마이크로웰 플레이트 상에 부착시킨다. 플레이트를 세척하고 (예를 들어, PBS 중 0.1% 트윈 20), 차단한다 (예를 들어, 슈퍼블록 (Superblock), 일리노이주 록포드 소재의 써모 사이언티픽). ELISA 완충제 (예를 들어, PBS 중 1% BSA 및 0.1% 트윈 20) 중의 포화-미만의 양의 비오틴화된 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3 (예를 들어, 80

ng/mL의 농도) 및 비표지된 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3 ("참조" 항체) 또는 경쟁 항-글리코-cMET 항체 ("시험" 항체) 연속 희석물 (예를 들어, 2.8 $\mu\text{g/mL}$, 8.3 $\mu\text{g/mL}$, 또는 25 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도)의 혼합물을 웰에 첨가하고, 플레이트를 부드럽게 진탕하면서 1시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고, ELISA 완충제 중에 희석된 1 $\mu\text{g/mL}$ HRP-접합된 스트렙타비딘을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 1시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고, 결합된 항체를 기질 (예를 들어, TMB, 바이오fx 레보러토리즈 인크.(Biofx Laboratories Inc.), 메릴랜드주 오잉스 밀스)의 첨가에 의해 검출한다. 정지 완충제 (예를 들어, 바이오 FX 정지 시약, 바이오fx 레보러토리즈 인크., 메릴랜드주 오잉스 밀스)를 첨가하여 반응을 종결시키고, 마이크로플레이트 판독기 (예를 들어, 베르사맥스(VERSAmax), 몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 650 nm에서 흡광도를 측정한다.

[0177] 이러한 경쟁 검정에 대한 변형을 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3과 또 다른 항-글리코-cMET 항체 사이의 경쟁을 시험하는 데 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 특정 측면에서, 항-글리코-cMET 항체가 참조 항체로서 사용되고, 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3이 시험 항체로서 사용된다. 추가적으로, 서열식별 번호: 285의 글리코실화된 cMET 펩티드 대신, 배양물 중에서 세포 표면 상에서 (예를 들어 상기 언급된 세포 유형 중 하나의 표면 상에서) 발현된 막-결합된 글리코-cMET가 사용될 수 있다. 일반적으로, 약 10^4 내지 10^6 개의 형질감염체, 예를 들어, 약 10^5 개의 형질감염체가 사용된다. 경쟁 검정을 위한 다른 포맷이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 사용될 수 있다.

[0178] 다양한 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항체가 0.08 $\mu\text{g/mL}$, 0.4 $\mu\text{g/mL}$, 2 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도 또는 상기 값 중 임의의 것 사이의 범위의 농도 (예를 들어, 2 $\mu\text{g/mL}$ 내지 10 $\mu\text{g/mL}$ 범위의 농도)로 사용되는 경우에, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 표지된 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3의 결합을 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 상기 값 중 임의의 것 사이의 범위의 백분율만큼 감소시킨다 (예를 들어, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 표지된 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3의 결합을 50% 내지 70%만큼 감소시킴).

[0179] 다른 실시양태에서, 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3이 0.4 $\mu\text{g/mL}$, 2 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도 또는 상기 값 중 임의의 것 사이의 범위의 농도 (예를 들어, 2 $\mu\text{g/mL}$ 내지 10 $\mu\text{g/mL}$ 범위의 농도)로 사용되는 경우에, 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3은 본 개시내용의 표지된 항-글리코-cMET 항체의 결합을 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 상기 값 중 임의의 것 사이의 범위의 백분율만큼 감소시킨다 (예를 들어, 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3은 본 개시내용의 표지된 항-글리코-cMET 항체의 결합을 50% 내지 70%만큼 감소시킴).

[0180] 상기 검정에서, 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3 항체는 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3의 CDR 또는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 임의의 항체 또는 항원-결합 단편, 예컨대 3C7, 13C3, 또는 13G2의 인간화 또는 키메라 대응물에 의해 대체될 수 있다. 8H3의 예시적인 인간화 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 표 4A-4G에 제공된다.

[0181] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3의 에피토프와 동일하거나 유사한 에피토프를 갖는다. 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 에피토프는 예를 들어 알려진 스캐닝을 수행하는 것에 의해 특징화될 수 있다. 각각 cMET 글리코 펩티드 (서열식별번호: 285)와, 서열식별번호: 285의 1개의 아미노산 위치에서 알려진 점 돌연변이만큼 (또는 cMET 펩티드가 알려진을 갖는 경우, 글리신 점 돌연변이만큼) 상이한 글리코펩티드의 라이브러리. ELISA에 의해 각각의 펩티드에 대한 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 측정함으로써, 항체 또는 항원 결합 단편의 에피토프를 맵핑할 수 있다.

[0182] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1A-1F (뮤린) 및 4A-4G (인간화)에 제시된 중쇄 및/또는 경쇄 가변 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것)을 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1A-3H에 제시된 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것)을 포함한다. 이러한 항-글리코-cMET 항체 및 항원-결합 단편에 대한 프레임워크 서열은 표 1A-1F에 제시된 VH 및 VL 서열의 천연 뮤린 프레임워크 서열일 수 있거나 또는 비-천연 (예를 들어, 인간화 또는 인간) 프레임워크 서열일 수 있다. 8H3의 VH 및 VL 서열의 인간화 프레임워크 서열은 표 4A-4G에 제시된다.

[0183] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 1 및 2와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성

을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

- [0184] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 23 및 24와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0185] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 45 및 46과 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0186] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 67 및 68과 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0187] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 89 및 90과 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0188] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 서열식별번호: 111 및 112와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0189] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 264-275 중 1개와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 276-284 중 1개와 적어도 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-cMET 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0190] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 단일쇄 가변 단편 (scFv)이다. 예시적인 scFv는 경쇄 가변 단편에 대해 N-말단에 중쇄 가변 단편을 포함한다. 또 다른 예시적인 scFv는 중쇄 가변 단편에 대해 N-말단에 경쇄 가변 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, scFv 중쇄 가변 단편 및 경쇄 가변 단편은 4-15개의 아미노산의 링커 서열에 공유 결합된다. scFv는 이중특이적 T-세포 연관체의 형태이거나 또는 키메라 항원 수용체 (CAR) 내에 있을 수 있다.
- [0191] 5.1.1. 항체 특이성
- [0192] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 볼드체 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 cMET 당단백질 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 cMET 당단백질에 특이적으로 결합하고, 하기 중 1개 이상: 비-글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 286) ("비-글리코실화된 cMET 펩티드"); 정제된 재조합 인간 글리코실트랜스퍼라제 GalNAc-T1, GalNAc-T2, 및 GalNAc-T4를 사용하여 시험관내 글리코실화된 MUC1 텐덤 반복부 (VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)₃ (서열식별번호: 288) ("제1 MUC1 글리코펩티드"); 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 MUC1 펩티드 TAPPAHG**V**TSAPD**TR**PAPGSTAPPAHG**V**T (서열식별번호: 289) ("제2 MUC1 글리코펩티드"); 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 포도플라닌 펩티드 ERG**T**KPPL**E**ELSGK (서열식별번호: 290) ("PDPN 글리코펩티드"); 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 트레오닌 및 세린 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 CD44v6 펩티드 GYRQ**T**KEDSH**ST**GTG**A**AA (서열식별번호: 345) ("CD44v6 글리코펩티드"); 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 MUC4 펩티드 CTIPSTAMHTR**ST**AAPIIPILP (서열식별번호: 291) ("MUC4 글리코펩티드"); 및 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 LAMP1 펩티드 CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (서열식별번호: 292) ("LAMP1 글리코펩티드")에는 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.

- [0196] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 PDPN 글리코캡티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코캡티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 CD44v6 글리코캡티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코캡티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 MUC4 글리코캡티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코캡티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 LAMP1 글리코캡티드에 대한 항-글리코-cMET 항체의 결합 친화도의 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배인, cMET 글리코캡티드에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0200] 상대 친화도를 포함한 친화도를 결정하기 위한 검정은 방사성 물질 표지된 면역검정 (RIA), 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 샌드위치 ELISA, 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 검정, 표면 플라즈몬 공명 (예를 들어, 비아코어) 검정, 및 생물층 간섭측정 (BLI) 검정을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 친화도는 표면 플라즈몬 공명 (예를 들어, 비아코어)에 의해 측정된다. 다른 실시양태에서, 친화도
- [0201] 예시적인 항-글리코-cMET 항체 및 그의 단편은 넘버링된 실시양태 1 내지 657에 기재되어 있다.
- [0202] 5.2 항체-약물 접합체
- [0203] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 및 항원-결합 단편을 포함하는 항체 약물 접합체 (ADC)에 관한 것이다. ADC는 일반적으로 1개 이상의 세포독성 및/또는 세포증식억제제가 1개 이상의 링커에 의해 연결된, 본원에 기재된 바와 같은 항-글리코-cMET 항체 및/또는 결합 단편을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, ADC는 구조 화학식 (I)에 따른 화합물:
- [0204] $[D-L-XY]_n-Ab$
- [0205] 또는 그의 염이며, 여기서 각각의 "D"는 서로 독립적으로 세포독성 및/또는 세포증식억제제 ("약물")를 나타내고; 각각의 "L"은 서로 독립적으로 링커를 나타내고; "Ab"는 항-글리코-cMET 항원 결합 도메인, 예컨대 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편을 나타내고; 각각의 "XY"는 링커 상의 관능기 R^x 와 항체 상의 "상보적" 관능기 R^y 사이에 형성된 연결을 나타내고, n은 ADC에 연결된 약물의 수 또는 ADC의 약물-대-항체 비 (DAR)를 나타낸다.
- [0206] ADC를 포함할 수 있는 다양한 항체 (Ab)의 구체적인 실시양태는 상기 기재된 항-글리코-cMET 항체 및/또는 결합 단편의 다양한 실시양태를 포함한다.
- [0207] 구조 화학식 (I)의 ADC 및/또는 염의 일부 구체적인 실시양태에서, 각각의 D는 동일하고/거나 각각의 L은 동일하다.
- [0208] 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC를 구성할 수 있는 세포독성 및/또는 세포증식억제제 (D) 및 링커 (L)의 구체적인 실시양태, 뿐만 아니라 ADC에 연결되는 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 수가 하기에서 보다 상세하게 기재된다.
- [0209] 5.2.1. 세포독성 및/또는 세포증식억제제
- [0210] 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포, 특히 암 및/또는 종양 세포의 성장 및/또는 복제를 억제하고/거나 이를 사멸시키는 것으로 공지된 임의의 작용제일 수 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제 특성을 갖는 수많은 작용제가 문헌에 공지되어 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 부류의 비제한적 예는, 예로서 및 비제한적으로, 방사성핵종, 알킬화제, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, DNA 삽입제 (예를 들어, 홈 결합제 예컨대 작은 홈 결합제), RNA/DNA 항대사물, 세포 주기 조정제, 키나제 억제제, 단백질 합성 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 미토콘드리아 억제제, 및 항유사분열제를 포함한다.
- [0211] 이들 다양한 부류 중 특정 부류 내의 작용제의 구체적인 비제한적 예가 하기 제공된다.

- [0212] 알킬화제: 아살레이 ((L-류신, N-[N-아세틸-4-[비스-(2-클로로에틸)아미노]-DL-페닐알라닐]-, 에틸에스테르; NSC 167780; CAS 등록 번호 3577897)); AZQ ((1,4-시클로헥사디엔-1,4-디카르복산, 2,5-비스(1-아지리디닐)-3,6-디옥소-, 디에틸 에스테르; NSC 182986; CAS 등록 번호 57998682)); BCNU ((N,N'-비스(2-클로로에틸)-N-니트로소우레아; NSC 409962; CAS 등록 번호 154938)); 부술판 (1,4-부탄디올 디메탄술포네이트; NSC 750; CAS 등록 번호 55981); (카르복시프탈레이트)백금 (NSC 27164; CAS 등록 번호 65296813); CBDCA ((시스-(1,1-시클로부탄디카르복실레이트)디아민백금(II)); NSC 241240; CAS 등록 번호 41575944)); CCNU ((N-(2-클로로에틸)-N'-시클로헥실-N-니트로소우레아; NSC 79037; CAS 등록 번호 13010474)); CHIP (이프로플라틴; NSC 256927); 클로람부실 (NSC 3088; CAS 등록 번호 305033); 클로로조토신 ((2-[[[(2-클로로에틸) 니트로소아미노]카르보닐]아미노]-2-테옥시-D-글루코피라노스; NSC 178248; CAS 등록 번호 54749905)); 시스-백금 (시스플라틴; NSC 119875; CAS 등록 번호 15663271); 클로메손 (NSC 338947; CAS 등록 번호 88343720); 시아노모르폴리도독소루비신 (NCS 357704; CAS 등록 번호 88254073); 시클로디손 (NSC 348948; CAS 등록 번호 99591738); 디안히드로 갈락티톨 (5,6-디에폭시톨; NSC 132313; CAS 등록 번호 23261203); 플루오로도판 ((5-[(2-클로로에틸)-(2-플루오로에틸)아미노]-6-메틸-우라실; NSC 73754; CAS 등록 번호 834913); 헵술판 (NSC 329680; CAS 등록 번호 96892578); 하이칸톤 (NSC 142982; CAS 등록 번호 23255938); 멜팔란 (NSC 8806; CAS 등록 번호 3223072); 메틸 CCNU ((1-(2-클로로에틸)-3-(트랜스-4-메틸시클로헥산)-1-니트로소우레아; NSC 95441; 13909096); 미토마이신 C (NSC 26980; CAS 등록 번호 50077); 미토줄아미드 (NSC 353451; CAS 등록 번호 85622953); 질소 머스타드 ((비스(2-클로로에틸)메틸아민 히드로클로라이드; NSC 762; CAS 등록 번호 55867); PCNU ((1-(2-클로로에틸)-3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-니트로소우레아; NSC 95466; CAS 등록 번호 13909029)); 피페라진 알킬화제 ((1-(2-클로로에틸)-4-(3-클로로프로필)-피페라진 디히드로클로라이드; NSC 344007)); 피페라진디온 (NSC 135758; CAS 등록 번호 41109802); 피포브로만 ((N,N-비스(3-브로모프로피오닐) 피페라진; NSC 25154; CAS 등록 번호 54911)); 포르피로마이신 (N-메틸미토마이신 C; NSC 56410; CAS 등록 번호 801525); 스피로히단토인 머스타드 (NSC 172112; CAS 등록 번호 56605164); 테록시론 (트리글리시딜이소시아누레이트; NSC 296934; CAS 등록 번호 2451629); 테트라플라틴 (NSC 363812; CAS 등록 번호 62816982); 티오-테파 (N,N',N"-트리-1,2-에탄디일티오포스포아미드; NSC 6396; CAS 등록 번호 52244); 트리에틸렌멜라민 (NSC 9706; CAS 등록 번호 51183); 우라실 질소 머스타드 (데스메틸도판; NSC 34462; CAS 등록 번호 66751); 요시-864 ((비스(3-메실옥시 프로필)아민 히드로클로라이드; NSC 102627; CAS 등록 번호 3458228).
- [0213] 토포이소머라제 I 억제제: 캄프토테신 (NSC 94600; CAS 등록 번호 7689-03-4); 다양한 캄프토테신 유도체 및 유사체 (예를 들어, NSC 100880, NSC 603071, NSC 107124, NSC 643833, NSC 629971, NSC 295500, NSC 249910, NSC 606985, NSC 74028, NSC 176323, NSC 295501, NSC 606172, NSC 606173, NSC 610458, NSC 618939, NSC 610457, NSC 610459, NSC 606499, NSC 610456, NSC 364830, 및 NSC 606497); 모르폴린이속소루비신 (NSC 354646; CAS 등록 번호 89196043); SN-38 (NSC 673596; CAS 등록 번호 86639-52-3).
- [0214] 토포이소머라제 II 억제제: 독소루비신 (NSC 123127; CAS 등록 번호 25316409); 아모나피드 (벤즈이소퀴놀린디온; NSC 308847; CAS 등록 번호 69408817); m-AMSA ((4'-(9-아크리디닐아미노)-3'-메톡시메탄술포아닐리드; NSC 249992; CAS 등록 번호 51264143)); 안트라피라졸 유도체 ((NSC 355644); 에토포시드 (VP-16; NSC 141540; CAS 등록 번호 33419420); 피라졸로아크리딘 ((피라졸로[3,4,5-k1]아크리딘-2(6H)-프로판아민, 9-메톡시-N, N-디메틸-5-니트로-, 모노메탄술포네이트; NSC 366140; CAS 등록 번호 99009219); 비산트렌 히드로클로라이드 (NSC 337766; CAS 등록 번호 71439684); 다우노루비신 (NSC 821151; CAS 등록 번호 23541506); 테옥시독소루비신 (NSC 267469; CAS 등록 번호 63950061); 미톡산트론 (NSC 301739; CAS 등록 번호 70476823); 메노가릴 (NSC 269148; CAS 등록 번호 71628961); N,N-디벤질 다우노마이신 (NSC 268242; CAS 등록 번호 70878512); 옥산트라졸 (NSC 349174; CAS 등록 번호 105118125); 루비다존 (NSC 164011; CAS 등록 번호 36508711); 테니포시드 (VM-26; NSC 122819; CAS 등록 번호 29767202).
- [0215] DNA 삽입제: 안트라마이신 (CAS 등록 번호 4803274); 키카마이신 A (CAS 등록 번호 89675376); 토메이마이신 (CAS 등록 번호 35050556); DC-81 (CAS 등록 번호 81307246); 시비로마이신 (CAS 등록 번호 12684332); 피롤로 벤조디아제핀 유도체 (CAS 등록 번호 945490095); SGD-1882 ((S)-2-(4-아미노페닐)-7-메톡시-8-(3-4(S)-7-메톡시-2-(4-메톡시페닐))-5-옥소-5,11a-디히드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)프로폭시)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온); SG2000 (SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(7-메톡시-2-메틸렌-2,3-디히드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온); NSC 694501; CAS 등록 번호 232931576).
- [0216] RNA/DNA 항대사물: L-알라노신 (NSC 153353; CAS 등록 번호 59163416); 5-아자시티딘 (NSC 102816; CAS 등록

번호 320672); 5-플루오로우라실 (NSC 19893; CAS 등록 번호 51218); 아시비신 (NSC 163501; CAS 등록 번호 42228922); 아미노프테린 유도체 N-[2-클로로-5-[(2,4-디아미노-5-메틸-6-퀴나졸리닐)메틸]아미노]벤조일-L-아스파르트산 (NSC 132483); 아미노프테린 유도체 N-[4-[(2,4-디아미노-5-메틸-6-퀴나졸리닐)메틸]아미노]벤조일-L-아스파르트산 (NSC 184692); 아미노프테린 유도체 N-[2-클로로-4-[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]아미노]벤조일-L-아스파르트산 1수화물 (NSC 134033); 안티포 ((N^a-(4-아미노-4-테옥시프테로일)-N⁷-헤프탈로일-L-오르니틴; NSC 623017)); 베이커 가용성 안티폴 (NSC 139105; CAS 등록 번호 41191042); 디클로로알릴 로손 ((2-(3,3-디클로로알릴)-3-히드록시-1,4-나프토크논; NSC 126771; CAS 등록 번호 36417160); 브레퀴나르 (NSC 368390; CAS 등록 번호 96201886); 프토파루르 ((전구-약물; 5-플루오로-1-(테트라히드로-2-푸릴)-우라실; NSC 148958; CAS 등록 번호 37076689); 5,6-디히드로-5-아자시티딘 (NSC 264880; CAS 등록 번호 62402317); 메토티렉세이트 (NSC 740; CAS 등록 번호 59052); 메토티렉세이트 유도체 (N-[4-[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]-1-나프탈레닐]카르보닐-L-글루탐산; NSC 174121); PALA ((N-(포스포노아세틸)-L-아스파르테이트; NSC 224131; CAS 등록 번호 603425565); 피라조푸린 (NSC 143095; CAS 등록 번호 30868305); 트리메트렉세이트 (NSC 352122; CAS 등록 번호 82952645).

[0217] DNA 항대사물: 3-HP (NSC 95678; CAS 등록 번호 3814797); 2'-테옥시-5-플루오로우리딘 (NSC 27640; CAS 등록 번호 50919); 5-HP (NSC 107392; CAS 등록 번호 19494894); α-TGDR (α-2'-테옥시-6-티오구아노신; NSC 71851; CAS 등록 번호 2133815); 아피디콜린 글리시네이트 (NSC 303812; CAS 등록 번호 92802822); ara C (시토신 아라비노시드; NSC 63878; CAS 등록 번호 69749); 5-아자-2'-테옥시시티딘 (NSC 127716; CAS 등록 번호 2353335); β-TGDR (β-2'-테옥시-6-티오구아노신; NSC 71261; CAS 등록 번호 789617); 시클로시티딘 (NSC 145668; CAS 등록 번호 10212256); 구아나졸 (NSC 1895; CAS 등록 번호 1455772); 히드록시우레아 (NSC 32065; CAS 등록 번호 127071); 이노신 글리코다알데히드 (NSC 118994; CAS 등록 번호 23590990); 맥베신 II (NSC 330500; CAS 등록 번호 73341738); 피라졸로이미다졸 (NSC 51143; CAS 등록 번호 6714290); 티오구아닌 (NSC 752; CAS 등록 번호 154427); 티오푸린 (NSC 755; CAS 등록 번호 50442).

[0218] 세포 주기 조정제: 실리비닌 (CAS 등록 번호 22888-70-6); 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG; CAS 등록 번호 989515); 프로시아니딘 유도체 (예를 들어, 프로시아니딘 A1 [CAS 등록 번호 103883030], 프로시아니딘 B1 [CAS 등록 번호 20315257], 프로시아니딘 B4 [CAS 등록 번호 29106512], 아레카탄닌 B1 [CAS 등록 번호 79763283]); 이소플라본 (예를 들어, 게니스테인 [4%5,7-트리히드록시이소플라본; CAS 등록 번호 446720], 다이드제인 [4',7-디히드록시이소플라본, CAS 등록 번호 486668]; 인돌-3-카르비놀 (CAS 등록 번호 700061); 퀘르세틴 (NSC 9219; CAS 등록 번호 117395); 에스트라무스틴 (NSC 89201; CAS 등록 번호 2998574); 노코다졸 (CAS 등록 번호 31430189); 포도필로톡신 (CAS 등록 번호 518285); 비노렐빈 타르트레이트 (NSC 608210; CAS 등록 번호 125317397); 크립토피신 (NSC 667642; CAS 등록 번호 124689652).

[0219] 키나제 억제제: 아파티닙 (CAS 등록 번호 850140726); 악시티닙 (CAS 등록 번호 319460850); ARRY-438162 (비니메티닙) (CAS 등록 번호 606143899); 보수티닙 (CAS 등록 번호 380843754); 카보잔티닙 (CAS 등록 번호 1140909483); 세리티닙 (CAS 등록 번호 1032900256); 크리조티닙 (CAS 등록 번호 877399525); 다브라페닙 (CAS 등록 번호 1195765457); 다사티닙 (NSC 732517; CAS 등록 번호 302962498); 에클로티닙 (NSC 718781; CAS 등록 번호 183319699); 에베롤리무스 (NSC 733504; CAS 등록 번호 159351696); 포스타마티닙 (NSC 745942; CAS 등록 번호 901119355); 게피티닙 (NSC 715055; CAS 등록 번호 184475352); 이브루티닙 (CAS 등록 번호 936563961); 이마티닙 (NSC 716051; CAS 등록 번호 220127571); 라파티닙 (CAS 등록 번호 388082788); 렌바티닙 (CAS 등록 번호 857890392); 무브리티닙 (CAS 366017096); 닐로티닙 (CAS 등록 번호 923288953); 닌테다닙 (CAS 등록 번호 656247175); 팔보시클립 (CAS 등록 번호 571190302); 파조파닙 (NSC 737754; CAS 등록 번호 635702646); 페갑타닙 (CAS 등록 번호 222716861); 포나티닙 (CAS 등록 번호 1114544318); 라파마이신 (NSC 226080; CAS 등록 번호 53123889); 레고라페닙 (CAS 등록 번호 755037037); AP 23573 (리다포롤리무스) (CAS 등록 번호 572924540); INCB018424 (록솔리티닙) (CAS 등록 번호 1092939177); ARRY-142886 (셀루메티닙) (NSC 741078; CAS 등록 번호 606143-52-6); 시롤리무스 (NSC 226080; CAS 등록 번호 53123889); 소라페닙 (NSC 724772; CAS 등록 번호 475207591); 수니티닙 (NSC 736511; CAS 등록 번호 341031547); 토파시티닙 (CAS 등록 번호 477600752); 템시롤리무스 (NSC 683864; CAS 등록 번호 163635043); 트라메티닙 (CAS 등록 번호 871700173); 반데타닙 (CAS 등록 번호 443913733); 베무라페닙 (CAS 등록 번호 918504651); SU6656 (CAS 등록 번호 330161870); CEP-701 (레사우르티닙) (CAS 등록 번호 111358884); XL019 (CAS 등록 번호 945755566); PD-325901 (CAS 등록 번호 391210109); PD-98059 (CAS 등록 번호 167869218); ATP-경쟁적 TORC1/TORC2 억제제, 예컨대 PI-103 (CAS 등록 번호 371935749), PP242 (CAS 등록 번호 1092351671), PP30 (CAS 등록 번호

1092788094), Torin 1 (CAS 등록 번호 1222998368), LY294002 (CAS 등록 번호 154447366), XL-147 (CAS 등록 번호 934526893), CAL-120 (CAS 등록 번호 870281348), ETP-45658 (CAS 등록 번호 1198357797), PX 866 (CAS 등록 번호 502632668), GDC-0941 (CAS 등록 번호 957054307), BGT226 (CAS 등록 번호 1245537681), BEZ235 (CAS 등록 번호 915019657), XL-765 (CAS 등록 번호 934493762).

[0220]

단백질 합성 억제제: 아크리플라빈 (CAS 등록 번호 65589700); 아미카신 (NSC 177001; CAS 등록 번호 39831555); 아르베카신 (CAS 등록 번호 51025855); 아스트로미신 (CAS 등록 번호 55779061); 아지트로마이신 (NSC 643732; CAS 등록 번호 83905015); 베카나마이신 (CAS 등록 번호 4696768); 클로르테트라시클린 (NSC 13252; CAS 등록 번호 64722); 클라리트로마이신 (NSC 643733; CAS 등록 번호 81103119); 클린다마이신 (CAS 등록 번호 18323449); 클로모시클린 (CAS 등록 번호 1181540); 시클로헥시미드 (CAS 등록 번호 66819); 닥티노마이신 (NSC 3053; CAS 등록 번호 50760); 달포프리스틴 (CAS 등록 번호 112362502); 데메클로시클린 (CAS 등록 번호 127333); 디베카신 (CAS 등록 번호 34493986); 디히드로스트렙토마이신 (CAS 등록 번호 128461); 디리트로마이신 (CAS 등록 번호 62013041); 독시시클린 (CAS 등록 번호 17086281); 에메틴 (NSC 33669; CAS 등록 번호 483181); 에리트로마이신 (NSC 55929; CAS 등록 번호 114078); 플루리트로마이신 (CAS 등록 번호 83664208); 프라미세틴 (네오마이신 B; CAS 등록 번호 119040); 겐타마이신 (NSC 82261; CAS 등록 번호 1403663); 글리실시클린, 예컨대 티게시클린 (CAS 등록 번호 220620097); 히그로마이신 B (CAS 등록 번호 31282049); 이세파미신 (CAS 등록 번호 67814760); 조사마이신 (NSC 122223; CAS 등록 번호 16846245); 카나마이신 (CAS 등록 번호 8063078); 케톨리드 예컨대 텔리트로마이신 (CAS 등록 번호 191114484), 세트로마이신 (CAS 등록 번호 205110481), 및 솔리트로마이신 (CAS 등록 번호 760981837); 린코마이신 (CAS 등록 번호 154212); 리메시클린 (CAS 등록 번호 992212); 메클로시클린 (NSC 78502; CAS 등록 번호 2013583); 메타시클린 (론도마이신; NSC 356463; CAS 등록 번호 914001); 미데카마이신 (CAS 등록 번호 35457808); 미노시클린 (NSC 141993; CAS 등록 번호 10118908); 미오카마이신 (CAS 등록 번호 55881077); 네오마이신 (CAS 등록 번호 119040); 네틸미신 (CAS 등록 번호 56391561); 올레안도마이신 (CAS 등록 번호 3922905); 옥사졸리디논, 예컨대 에페레졸리드 (CAS 등록 번호 165800044), 리네졸리드 (CAS 등록 번호 165800033), 포시졸리드 (CAS 등록 번호 252260029), 라데졸리드 (CAS 등록 번호 869884786), 란베졸리드 (CAS 등록 번호 392659380), 수테졸리드 (CAS 등록 번호 168828588), 테디졸리드 (CAS 등록 번호 856867555); 옥시테트라시클린 (NSC 9169; CAS 등록 번호 2058460); 파로모마이신 (CAS 등록 번호 7542372); 페니메피시클린 (CAS 등록 번호 4599604); 펩티딜 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어, 클로람페니콜 (NSC 3069; CAS 등록 번호 56757) 및 유도체 예컨대 아지드암페니콜 (CAS 등록 번호 13838089), 플로르페니콜 (CAS 등록 번호 73231342), 및 티암페니콜 (CAS 등록 번호 15318453), 및 플루로무틸린 예컨대 레타파몰린 (CAS 등록 번호 224452668), 티아몰린 (CAS 등록 번호 55297955), 발네몰린 (CAS 등록 번호 101312929); 피롤리마이신 (CAS 등록 번호 79548735); 퓨로마이신 (NSC 3055; CAS 등록 번호 53792); 퀴누프리스틴 (CAS 등록 번호 120138503); 리보스타마이신 (CAS 등록 번호 53797356); 로키타마이신 (CAS 등록 번호 74014510); 폴리테트라시클린 (CAS 등록 번호 751973); 록시트로마이신 (CAS 등록 번호 80214831); 시소미신 (CAS 등록 번호 32385118); 스펙티노마이신 (CAS 등록 번호 1695778); 스피라마이신 (CAS 등록 번호 8025818); 스트렙토그라민 예컨대 프리스티나마이신 (CAS 등록 번호 270076603), 퀴누프리스틴/달포프리스틴 (CAS 등록 번호 126602899), 및 버지니아마이신 (CAS 등록 번호 11006761); 스트렙토마이신 (CAS 등록 번호 57921); 테트라시클린 (NSC 108579; CAS 등록 번호 60548); 토브라마이신 (CAS 등록 번호 32986564); 트롤레안도마이신 (CAS 등록 번호 2751099); 티로신 (CAS 등록 번호 1401690); 베르다미신 (CAS 등록 번호 49863481).

[0221]

히스톤 데아세틸라제 억제제: 아벡시노스타트 (CAS 등록 번호 783355602); 벨리노스타트 (NSC 726630; CAS 등록 번호 414864009); 키다미드 (CAS 등록 번호 743420022); 엔티노스타트 (CAS 등록 번호 209783802); 기비노스타트 (CAS 등록 번호 732302997); 모세티노스타트 (CAS 등록 번호 726169739); 파노비노스타트 (CAS 등록 번호 404950807); 퀴시노스타트 (CAS 등록 번호 875320299); 레스미노스타트 (CAS 등록 번호 864814880); 로미렙신 (CAS 등록 번호 128517077); 술폴라판 (CAS 등록 번호 4478937); 티오우레이도부티로니트릴 (케벳트린 (Kevetrin)TM; CAS 등록 번호 6659890); 발프로산 (NSC 93819; CAS 등록 번호 99661); 보리노스타트 (NSC 701852; CAS 등록 번호 149647789); ACY-1215 (로실리노스타트; CAS 등록 번호 1316214524); CUDC-101 (CAS 등록 번호 1012054599); CHR-2845 (테피노스타트; CAS 등록 번호 914382608); CHR-3996 (CAS 등록 번호 1235859138); 4SC-202 (CAS 등록 번호 910462430); CG200745 (CAS 등록 번호 936221339); SB939 (프라시노스타트; CAS 등록 번호 929016966).

[0222]

미토콘드리아 억제제: 판크라티스타틴 (NSC 349156; CAS 등록 번호 96281311); 로다민-123 (CAS 등록 번호 63669709); 에텔포신 (NSC 324368; CAS 등록 번호 70641519); d-알파-토코페롤 숙시네이트 (NSC 173849; CAS

등록 번호 4345033); 화합물 11 β (CAS 등록 번호 865070377); 아스피린 (NSC 406186; CAS 등록 번호 50782); 엘립티신 (CAS 등록 번호 519233); 베르베린 (CAS 등록 번호 633658); 세룰레닌 (CAS 등록 번호 17397896); GX015-070 (오바토클락스(Obatoclax)®; 1H-인돌, 2-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-; NSC 729280; CAS 등록 번호 803712676); 셀라스트롤 (트립테린; CAS 등록 번호 34157830); 메트포르민 (NSC 91485; CAS 등록 번호 1115704); 브릴리언트 그린 (NSC 5011; CAS 등록 번호 633034); ME-344 (CAS 등록 번호 1374524556).

[0223] 항유사분열제: 알로콜키신 (NSC 406042); 아우리스타틴, 예컨대 MMAE (모노메틸 아우리스타틴 E; CAS 등록 번호 474645-27-7) 및 MMAF (모노메틸 아우리스타틴 F; CAS 등록 번호 745017-94-1; 할리콘드린 B (NSC 609395); 콜키신 (NSC 757; CAS 등록 번호 64868); 콜키신 유도체 (N-벤조일-데아세틸 벤즈아미드; NSC 33410; CAS 등록 번호 63989753); 도라스타틴 10 (NSC 376128; CAS 등록 번호 110417-88-4); 메이탄신 (NSC 153858; CAS 등록 번호 35846-53-8); 로족신 (NSC 332598; CAS 등록 번호 90996546); 탁솔 (NSC 125973; CAS 등록 번호 33069624); 탁솔 유도체 ((2'-N-[3-(디메틸아미노)프로필]글루타라메이트 탁솔; NSC 608832); 티오킨 (3-테메틸티오킨; NSC 361792); 트리틸 시스테인 (NSC 49842; CAS 등록 번호 2799077); 빈블라스틴 술페이트 (NSC 49842; CAS 등록 번호 143679); 빈크리스틴 술페이트 (NSC 67574; CAS 등록 번호 2068782).

[0224] 항체에 대한 부착 부위를 포함하거나 또는 포함하도록 변형될 수 있는 이들 작용제 중 임의의 것이 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있다.

[0225] 구체적 실시양태에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 항유사분열제이다.

[0226] 또 다른 구체적인 실시양태에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 아우리스타틴, 예를 들어 모노메틸 아우리스타틴 E ("MMAE") 또는 모노메틸 아우리스타틴 F ("MMAF")이다.

[0227] 5.2.2. 링커

[0228] 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 링커에 의해 항체에 연결된다. 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 ADC의 항체에 연결시키는 링커는 짧거나, 길거나, 소수성이거나, 친수성이거나, 가양성이거나 또는 강성일 수 있거나, 또는 링커가 상이한 특성을 갖는 절편을 포함할 수 있도록 각각 독립적으로 상기 언급된 특성 중 1개 이상을 갖는 절편으로 구성될 수 있다. 링커는 1개 초과와 작용제를 항체 상의 단일 부위에 공유 연결시키도록 다가일 수 있거나, 또는 단일 작용제를 항체 상의 단일 부위에 공유 연결시키도록 1가일 수 있다.

[0229] 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 링커는 한 위치에서 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 대한 공유 연결을 형성하고, 또 다른 위치에서 항체에 대한 공유 연결을 형성함으로써 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항체에 연결시킨다. 공유 연결은 링커 상의 관능기와 작용제 및 항체 상의 관능기 사이의 반응에 의해 형성된다. 본원에 사용된 표현 "링커"는 (i) 링커를 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 공유 연결시킬 수 있는 관능기 및 링커를 항체에 공유 연결시킬 수 있는 관능기를 포함하는 링커의 미접합 형태; (ii) 링커를 항체에 공유 연결시킬 수 있는 관능기를 포함하고 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 공유 연결되거나 또는 그 반대인 링커의 부분적으로 접합된 형태; 및 (iii) 세포독성 및/또는 세포증식억제제 및 항체 둘 다에 공유 연결된 링커의 완전히 접합된 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 링커 및 항-글리코-cMET ADC, 뿐만 아니라 링커-작용제를 항체에 접합시키는 데 사용되는 합성단위체의 일부 구체적 실시양태에서, 링커 상의 관능기를 포함하는 모이어티 및 링커와 항체 사이에 형성된 공유 연결은 각각 구체적으로 R_x 및 XY로서 예시된다.

[0230] 링커는 바람직하게는 세포 외부 조건에 화학적으로 안정하지만, 반드시 그럴 필요는 없고, 세포 내부에서 절단되고/거나, 희생되고/거나, 달리 특이적으로 분해되도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 세포 내부에서 특이적으로 절단 또는 분해되도록 설계되지 않은 링커가 사용될 수 있다. 안정한 링커 대 불안정한 링커의 선택은 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 독성에 좌우될 수 있다. 정상 세포에 독성인 작용제의 경우, 안정한 링커가 바람직하다. 선택적이거나 표적화되고 정상 세포에 대해 보다 낮은 독성을 갖는 작용제가 이용될 수 있고, 세포 외 환경에 대한 링커의 화학적 안정성은 덜 중요하다. ADC와 관련하여 약물을 항체에 연결시키는 데 유용한 매우 다양한 링커가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 이들 링커, 뿐만 아니라 다른 링커가 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC의 항체에 연결시키는 데 사용될 수 있다.

[0231] 많은 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 단일 항체 분자에 연결시키는 데 사용될 수 있는 예시적인 다가 링커가, 예를 들어, WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640에 기재되어 있고, 이들의 내

용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, 메르사나(Mersana) 등에 의해 개발된 플렉시머(Fleximer) 링커 기술은 우수한 물리화학적 특성을 갖는 높은-DAR ADC를 가능하게 하는 잠재력을 갖는다. 하기 제시된 바와 같이, 메르사나 기술은 에스테르 결합의 서열을 통해 가용화 폴리-아세탈 백본 내로 약물 분자를 혼입시키는 것에 기초한다. 방법론은 우수한 물리화학적 특성을 유지하면서 고도로 로딩된 ADC (DAR 최대 20)를 제공한다.

[0232] 수지상 유형 링커의 추가의 예는 US 2006/116422; US 2005/271615; 문헌 [de Groot et al., (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494; Amir et al., (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499; Shamis et al.(2004) J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731; Sun et al.(2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215; Sun et al.(2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768; King et al.(2002) Tetrahedron Letters 43:1987-1990]에서 찾아볼 수 있고, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0233] 사용될 수 있는 예시적인 1가 링커는, 예를 들어 문헌 [Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100; Kitson et al., 2013, CROs/CMOs--Chemica Oggi--Chemistry Today 31(4):30-38; Ducry et al., 2010, Bioconjugate Chem. 21:5-13; Zhao et al., 2011, J. Med. Chem. 54:3606-3623]; 미국 특허 번호 7,223,837; 미국 특허 번호 8,568,728; 미국 특허 번호 8,535,678; 및 WO2004010957에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

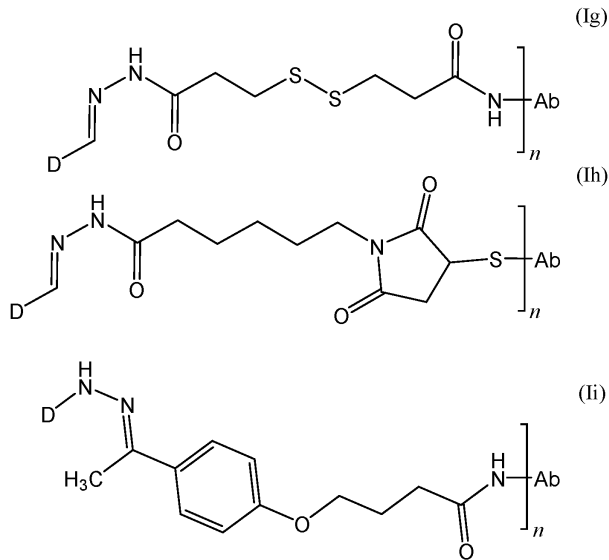
[0234] 예로서 및 비제한적으로, 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있는 일부 절단가능한 링커 및 비절단가능한 링커가 하기 기재된다.

[0235] 5.2.3. 절단가능한 링커

[0236] 특정 실시양태에서, 선택된 링커는 생체내에서 절단가능하다. 절단가능한 링커는 화학적으로 또는 효소적으로 불안정하거나 분해가능한 연결을 포함할 수 있다. 절단가능한 링커는 일반적으로 약물을 유리시키는 세포 내부의 과정, 예컨대 세포질에서의 환원, 리소솜 내 산성 조건에 대한 노출, 또는 세포 내의 특이적 프로테아제 또는 다른 효소에 의한 절단에 의존한다. 절단가능한 링커는 일반적으로 화학적으로 또는 효소적으로 절단가능한 1개 이상의 화학 결합을 포함하고, 링커의 나머지는 비절단가능하다. 특정 실시양태에서, 링커는 화학적으로 불안정성 기, 예컨대 히드라존 및/또는 디설피드 기를 포함한다. 화학적으로 불안정성 기를 포함하는 링커는 혈장과 일부 세포질 구획 사이의 차별적인 특성을 이용한다. 히드라존 함유 링커의 경우 약물 방출을 용이하게 하는 세포내 조건은 엔도솜 및 리소솜의 산성 환경인 한편, 디설피드 함유 링커는 높은 티올 농도, 예를 들어 글루타티온을 함유하는 시토졸에서 환원된다. 특정 실시양태에서, 화학적으로 불안정성 기를 포함하는 링커의 혈장 안정성은 화학적으로 불안정성 기 근처의 치환기를 사용하여 입체 장애를 도입함으로써 증가될 수 있다.

[0237] 산-불안정성 기, 예컨대 히드라존은 혈액의 중성 pH 환경 (pH 7.3-7.5)에서 전신 순환 동안 무손상으로 유지되고, ADC가 세포의 약산성 엔도솜 (pH 5.0-6.5) 및 리소솜 (pH 4.5-5.0) 구획 내로 내재화되면 가수분해를 거쳐 약물을 방출한다. 이러한 pH 의존성 방출 메카니즘은 약물의 비특이적 방출과 연관되었다. 링커의 히드라존 기의 안정성을 증가시키기 위해, 링커는 화학적 변형, 예를 들어 치환에 의해 달라질 수 있으며, 이는 순환에서의 최소화된 손실과 함께 리소솜에서의 보다 효율적인 방출을 달성하도록 조율하는 것을 가능하게 한다.

[0238] 히드라존-함유 링커는 추가의 절단 부위, 예컨대 추가의 산-불안정성 절단 부위 및/또는 효소적으로 불안정한 절단 부위를 함유할 수 있다. 예시적인 히드라존-함유 링커를 포함하는 ADC는 하기 구조를 포함하며:



[0239]

[0240]

여기서 D 및 Ab는 각각 세포독성 및/또는 세포증식억제제 (약물) 및 Ab를 나타내고, n은 항체에 연결된 약물-링커의 수를 나타낸다. 특정 링커, 예컨대 링커 (Ig)에서, 링커는 2개의 절단가능한 기--디설피드 및 히드라존 모이어티를 포함한다. 이러한 링커의 경우, 비변형된 유리 약물의 효과적인 방출은 산성 pH 또는 디설피드 환원 및 산성 pH를 필요로 한다. 링커, 예컨대 (Ih) 및 (Ii)는 단일 히드라존 절단 부위의 존재에 의해 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0241]

전신 순환 동안 무손상으로 유지되고 ADC가 산성 세포 구획 내로 내재화되는 경우에 가수분해를 거쳐 약물을 방출하는 추가의 링커는 카르보네이트를 포함한다. 이러한 링커는 세포독성 및/또는 세포증식억제제가 산소를 통해 공유 부착될 수 있는 경우에 유용할 수 있다.

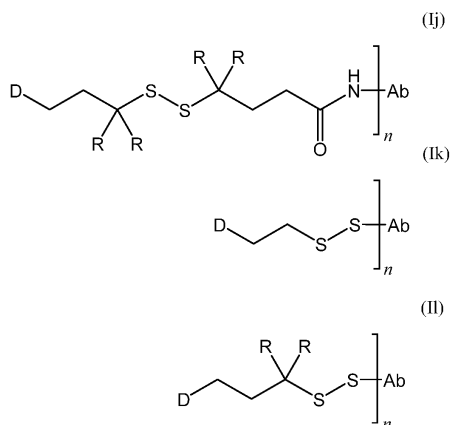
[0242]

링커에 포함될 수 있는 다른 산-불안정성 기는 시스-아코니틸-함유 링커를 포함한다. 시스-아코니틸 화학은 산성 조건 하에 아마이드 가수분해를 가속화하기 위해 아마이드 결합에 병치된 카르복실산을 사용한다.

[0243]

절단가능한 링커는 또한 디설피드 기를 포함할 수 있다. 디설피드는 생리학적 pH에서 열역학적으로 안정하고, 세포 내부로의 내재화 시에 약물을 방출하도록 설계되고, 여기서 시토솔은 세포외 환경과 비교하여 유의하게 더 환원성인 환경을 제공한다. 디설피드-함유 링커가 순환에서 합리적으로 안정하여 시토솔에서 약물을 선택적으로 방출하도록, 디설피드 결합의 절단은 일반적으로 세포질 티올 보조인자, 예컨대 (환원된) 글루타티온 (GSH)의 존재를 필요로 한다. 세포내 효소 단백질 디설피드 이소머라제, 또는 디설피드 결합을 절단할 수 있는 유사한 효소도 또한 세포 내부의 디설피드 결합의 우선적인 절단에 기여할 수 있다. GSH는, 순환에서 대략 5인 GSH 또는 가장 풍부한 저분자량 티올인 시스테인의 유의하게 보다 낮은 농도와 비교하여, 세포에서 0.5-10 mM의 농도 범위로 존재하는 것으로 보고된다. 불규칙한 혈류가 저산소 상태를 야기하는 종양 세포는 환원성 효소의 증진된 활성을 발생시키고, 따라서 훨씬 더 높은 글루타티온 농도를 발생시킨다. 특정 실시양태에서, 디설피드-함유 링커의 생체내 안정성은 링커의 화학적 변형, 예를 들어 디설피드 결합에 인접한 입체 장애의 사용에 의해 증진될 수 있다.

[0244] 예시적인 디설파이드-함유 링커를 포함하는 ADC는 하기 구조를 포함하며:



[0245]

[0246] 여기서 D 및 Ab는 각각 약물 및 항체를 나타내고, n은 항체에 연결된 약물-링커의 수를 나타내고, R은 각 경우에 예를 들어 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, 디설파이드 결합에 인접한 입체 장애를 증가시키는 것은 링커의 안정성을 증가시킨다. 구조, 예컨대 (Ij) 및 (II)은 1개 이상의 R 기가 저급 알킬, 예컨대 메틸로부터 선택된 경우에 증가된 생체내 안정성을 나타낸다.

[0247] 사용될 수 있는 절단가능한 링커의 또 다른 유형은 효소에 의해 특이적으로 절단되는 링커이다. 이러한 링커는 전형적으로 펩티드-기반이거나, 또는 효소에 대한 기질로서 작용하는 펩티드 영역을 포함한다. 펩티드 기반 링커는 화학적으로 불안정성 링커보다 혈장 및 세포의 환경에서 더 안정한 경향이 있다. 리소솜 단백질분해 효소는 내인성 억제제로 인해 혈액에서 매우 낮은 활성을 갖고 리소솜과 비교하여 불리하게 높은 혈액 pH 값을 갖기 때문에, 펩티드 결합은 일반적으로 우수한 혈청 안정성을 갖는다. 항체로부터의 약물의 방출은 구체적으로 리소솜 프로테아제, 예를 들어 카텝신 및 플라스민의 작용으로 인해 발생한다. 이들 프로테아제는 특정 종양 세포에서 상승된 수준으로 존재할 수 있다.

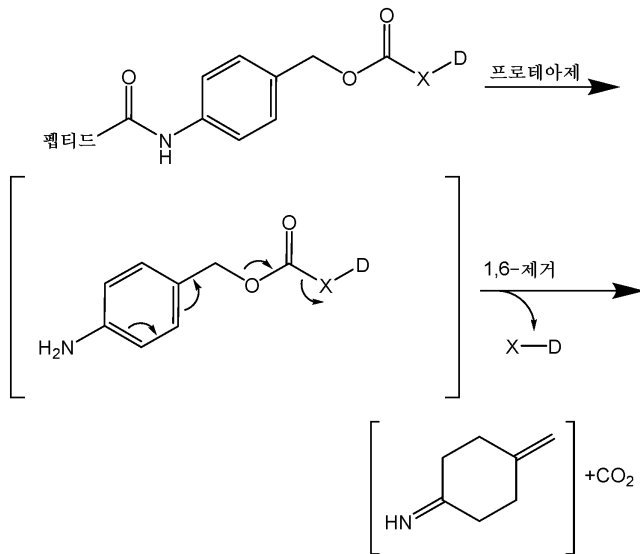
[0248] 예시적 실시양태에서, 절단가능한 펩티드는 테트라펩티드, 예컨대 Gly-Phe-Leu-Gly (서열식별번호: 343), Ala-Leu-Ala-Leu (서열식별번호: 344) 또는 디펩티드 예컨대 Val-Cit, Val-Ala, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Val-(D)Asp, Phe-Lys, Ile-Val, Asp-Val, His-Val, NorVal-(D)Asp, Ala-(D)Asp 5, Met-Lys, Asn-Lys, Ile-Pro, Me3Lys-Pro, 페닐Gly-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, AM Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, AW Met-(D)Lys, 및 Asn-(D)Lys로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 보다 긴 펩티드의 소수성으로 인해 디펩티드는 보다 긴 폴리펩티드보다 바람직하다.

[0249] 약물, 예컨대 독소루비신, 미토마이신, 캄프토테신, 피콜로벤조디아제핀, 탈리소마이신 및 아우리스타틴/아우리스타틴 패밀리 구성원을 항체에 연결시키는 데 유용한 다양한 디펩티드-기반 절단가능한 링커가 기재되어 있다 (각각 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Dubowchik et al., 1998, J. Org. Chem. 67:1866-1872; Dubowchik et al., 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346; Walker et al., 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219; Walker et al., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323-4327; Sutherland et al., 2013, Blood 122: 1455-1463; 및 Francisco et al., 2003, Blood 102:1458-1465] 참조). 모든 이들 디펩티드 링커, 또는 이들 디펩티드 링커의 변형된 버전이 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에서 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 디펩티드 링커는 ADC, 예컨대 시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)의 브렌톡시맵 벤도틴 SGN-35 (아드세트리스(Adcetris)TM), 시애틀 제네틱스 SGN-75 (항-CD-70, Val-Cit-모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)), 시애틀 제네틱스 SGN-CD33A (항-CD-33, Val-Ala-(SGD-1882)), 셀렉스 테라퓨틱스(Celldex Therapeutics) 글렘바투무맵(CDX-011) (항-NMB, Val-Cit-모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)), 및 시토젠 PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (항-PSMA, Val-Cit-MMAE)에서 발견되는 것을 포함한다.

[0250] 효소적으로 절단가능한 링커는 약물을 효소적 절단 부위로부터 공간적으로 분리하기 위해 자기 희생적 스페이서를 포함할 수 있다. 펩티드 링커에 대한 약물의 직접 부착은 약물의 아미노산 부가물의 단백질분해적 방출을 발생시켜 그의 활성을 손상시킬 수 있다. 자기 희생적 스페이서의 사용은 아마이드 결합 가수분해 시 완전히 활성인 화학적으로 비변형된 약물의 제거를 가능하게 한다.

[0251] 하나의 자기 희생적 스페이서는 아미노 기를 통해 펩티드에 연결되어 아마이드 결합을 형성하는 이관능성 파라-아미노벤질 알콜 기이고, 한편 아민 함유 약물은 카르바메이트 관능기를 통해 링커의 벤질계 히드록실 기 (PABC)

에 부착될 수 있다. 생성된 전구약물은 프로테아제-매개된 절단 시 활성화되어, 비변형된 약물, 이산화탄소, 및 링커 기의 나머지를 방출하는 1,6-제거 반응으로 이어진다. 하기 반응식은 p-아미도벤질 에테르의 단편화 및 약물의 방출을 도시하며:



[0252]

[0253]

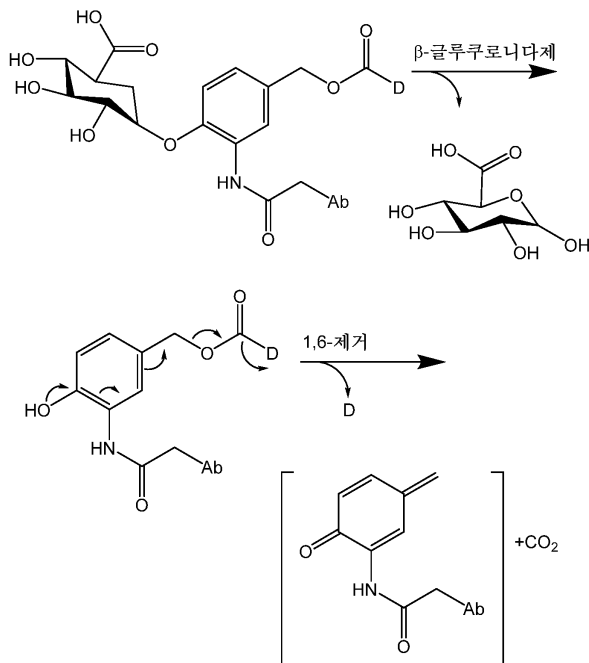
여기서 X-D는 비변형된 약물을 나타낸다.

[0254]

이러한 자기 희생적 기의 헤테로시클릭 변이체가 또한 기재되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,989,434를 참조한다.

[0255]

일부 실시양태에서, 효소적으로 절단가능한 링커는 β -글루쿠론산-기반 링커이다. 약물의 용이한 방출은 리소솜 효소 β -글루쿠로니다제에 의한 β -글루쿠로니다 글리코시드 결합의 절단을 통해 실현될 수 있다. 이 효소는 리소솜 내에 풍부하게 존재하고, 일부 종양 유형에서 과다발현되지만, 세포 외부에서의 효소 활성화는 낮다. β -글루쿠론산-기반 링커는 ADC가 β -글루쿠로니다의 친수성 성질로 인해 응집을 겪을 경향을 피하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, β -글루쿠론산-기반 링커는 소수성 약물에 연결된 ADC를 위한 링커로서 바람직하다. 하기 반응식은 β -글루쿠론산-기반 링커를 함유하는 ADC로부터의 약물의 방출을 도시한다:



[0256]

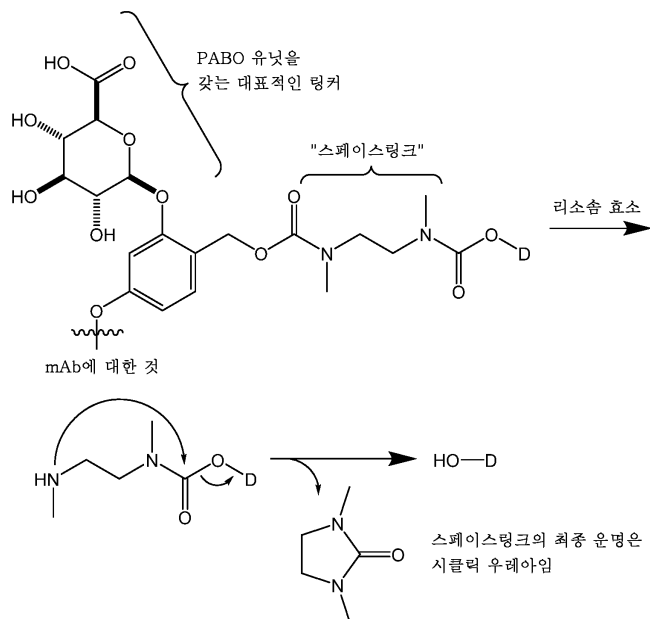
[0257]

약물, 예컨대 아우리스타틴, 캄프토테신 및 독소루비신 유사체, CBI 작은 홈 결합제, 및 사임베린을 항체에 연결시키는 데 유용한 다양한 절단가능한 β -글루쿠론산-기반 링커가 기재되어 있다 (문헌 [Nolting, Chapter 5

"Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Media, LLC, 2013; Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17:831-840; Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; 및 Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255] 참조, 이들 각각은 본원에 참조로 포함됨). 이들 β -글루쿠론산-기반 링커는 모두 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에서 사용될 수 있다.

[0258]

추가적으로, 페놀 기를 함유하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제가 페놀계 산소를 통해 링커에 공유 결합될 수 있다. WO 2007/089149에 기재된 1종의 이러한 링커는 디아미노-에탄 "스페이스링크"가 페놀을 전달하기 위해 전통적인 "PABO"-기반 자기 희생적 기와 함께 사용된다는 방법론에 의존한다. 링커의 절단은 하기에 개략적으로 도시되며, 여기서 D는 페놀계 히드록실 기를 갖는 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 나타낸다.



[0259]

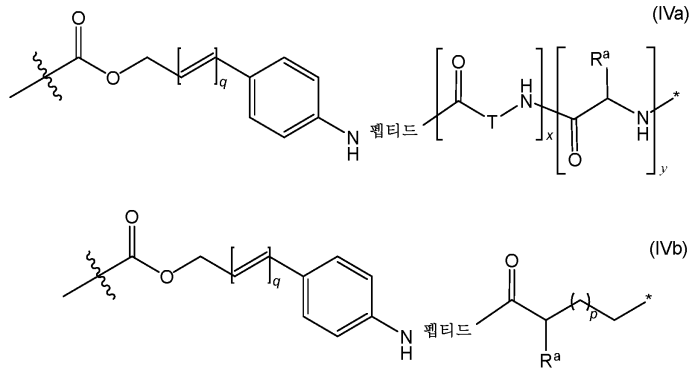
[0260]

절단가능한 링커는 비절단가능한 부분 또는 절편을 포함할 수 있고/거나, 절단가능하게 만들기 위해 다른 비-절단가능한 링커에 절단가능한 절편 또는 부분이 포함될 수 있다. 단지 예로서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 관련 중합체는 중합체 백본에 절단가능한 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 중합체 링커는 1개 이상의 절단가능한 기, 예컨대 디설파이드, 히드라존 또는 디펩티드를 포함할 수 있다.

[0261]

링커에 포함될 수 있는 다른 분해가능한 연결은 PEG 카르복실산 또는 활성화된 PEG 카르복실산과 생물학적 활성제 상의 알콜 기의 반응에 의해 형성된 에스테르 연결을 포함하며, 여기서 이러한 에스테르 기는 일반적으로 생리학적 조건 하에 가수분해되어 생물학적 활성제를 방출한다. 가수분해적으로 분해가능한 연결은 카르보네이트 연결; 아민과 알데히드의 반응으로부터 생성된 이민 연결; 알콜을 포스페이트 기와 반응시킴으로써 형성된 포스페이트 에스테르 연결; 알데히드와 알콜의 반응 생성물인 아세탈 연결; 포르메이트와 알콜의 반응 생성물인 오르토에스테르 연결; 및 중합체의 단부의 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 포스포르아미다이트 기 및 올리고뉴클레오타이드의 5' 히드록실 기에 의해 형성된 올리고뉴클레오타이드 연결을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0262] 특정 실시양태에서, 링커는 효소적으로 절단가능한 펩티드 모이어티, 예를 들어 구조식 (IVa) 또는 (IVb):

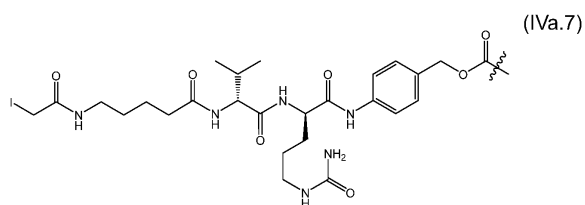
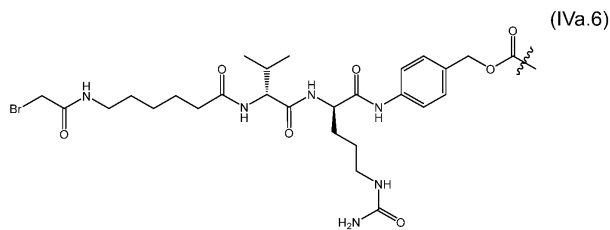
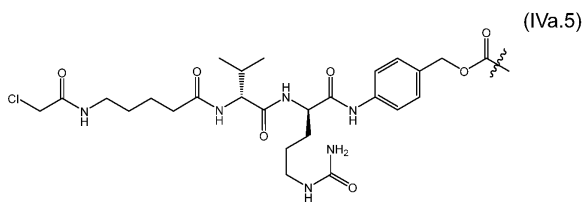
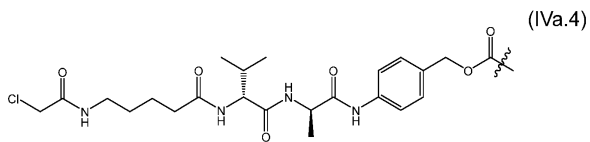
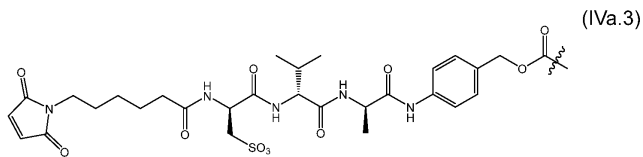
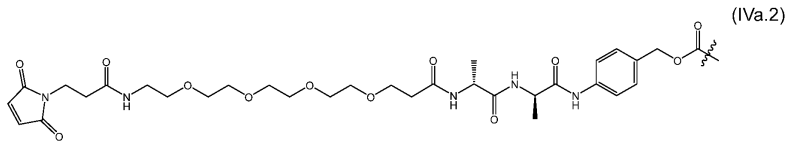
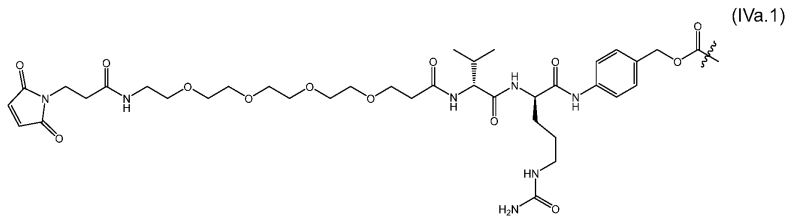


[0263]

[0264] 또는 그의 염을 포함하는 링커를 포함하며, 여기서 펩티드는 리소솜 효소에 의해 절단가능한 펩티드를 나타내고 (C→N으로 예시되고, 카복시 및 아미노 "말단"은 제시되지 않음); T는 1개 이상의 에틸렌 글리콜 단위 또는 알킬렌 쇠, 또는 그의 조합을 포함하는 중합체를 나타내고; R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되고; p는 0 내지 5 범위의 정수이고; q는 0 또는 1이고; x는 0 또는 1이고; y는 0 또는 1이고; 는 링커의 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 대한 부착 지점을 나타내고; *는 링커의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0265] 특정 실시양태에서, 펩티드는 트리펩티드 또는 디펩티드로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 디펩티드는 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Val-Lys; Ala-Lys; Phe-Cit; Leu-Cit; Ile-Cit; Phe-Arg; 및 Trp-Cit로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 디펩티드는 Cit-Val; 및 Ala-Val로부터 선택된다.

[0266] 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVa)에 따른 링커의 구체적인 예시적 실시양태는 하기 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 연결시키는 데 적합한 기를 포함함):

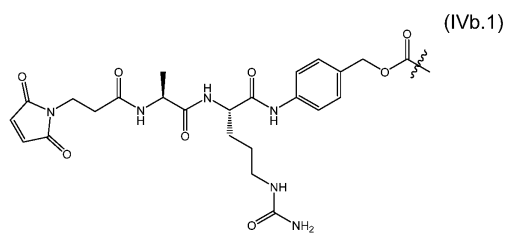


[0267]

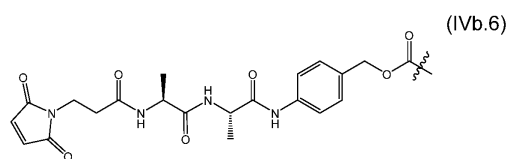
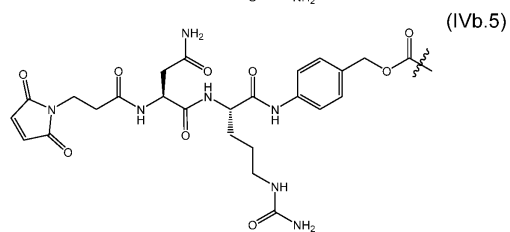
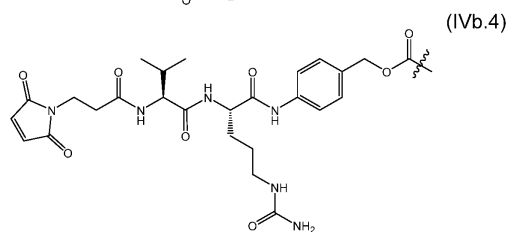
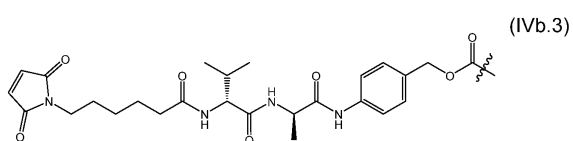
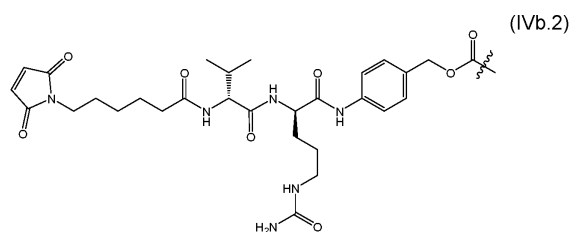
[0268]

[0269]

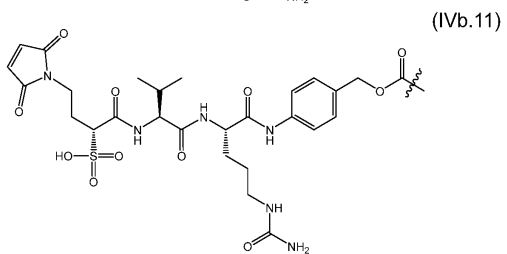
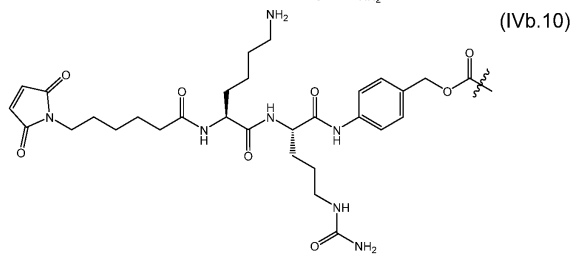
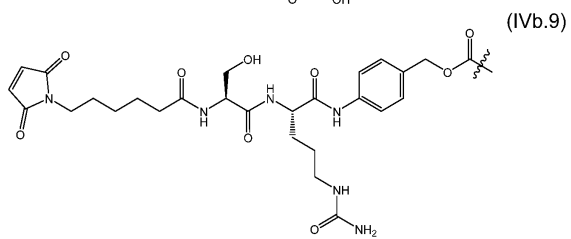
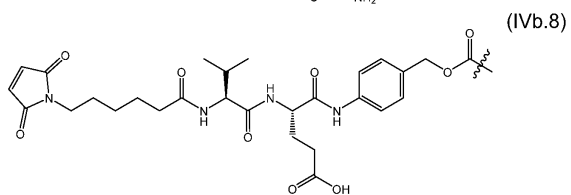
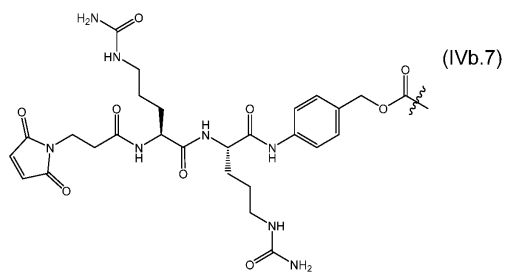
본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVb)에 따른 링커의 구체적인 예시적 실시양태는 하기 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 연결시키는 데 적합한 기를 포함함):



[0270]

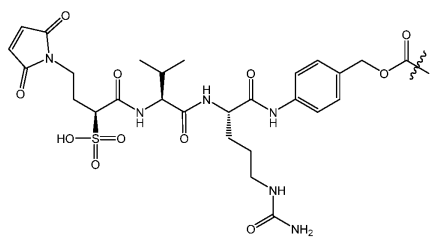


[0271]

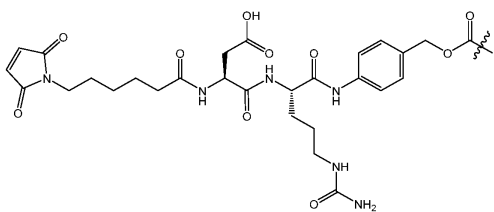


[0272]

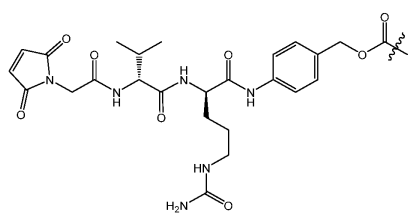
(IVb.12)



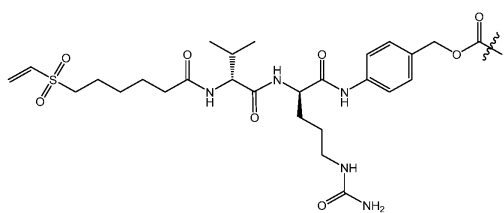
(IVb.13)



(IVb.14)

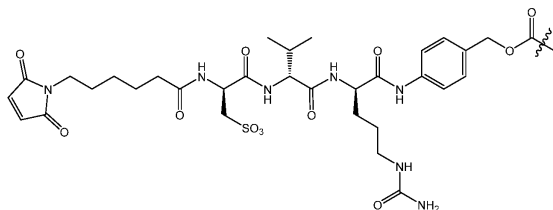


(IVb.15)

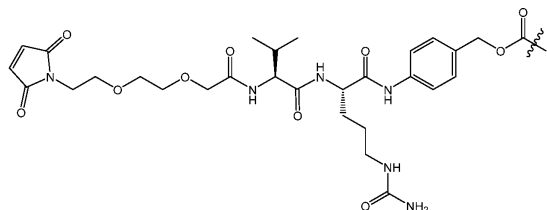


[0273]

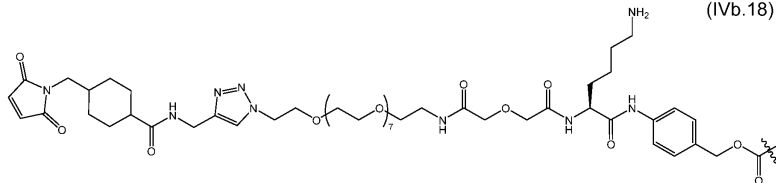
(IVb.16)



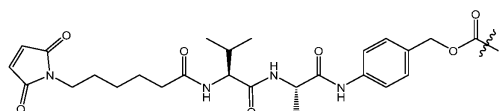
(IVb.17)



(IVb.18)



(IVb.19)

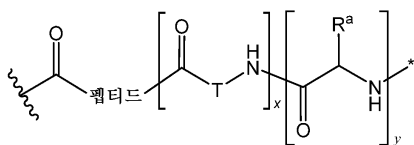


[0274]

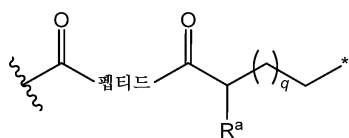
[0275]

특정 실시양태에서, 링커는 효소적으로 절단가능한 펩티드 모이어티, 예를 들어 구조식 (IVc) 또는 (IVd):

(IVc)



(IVd)



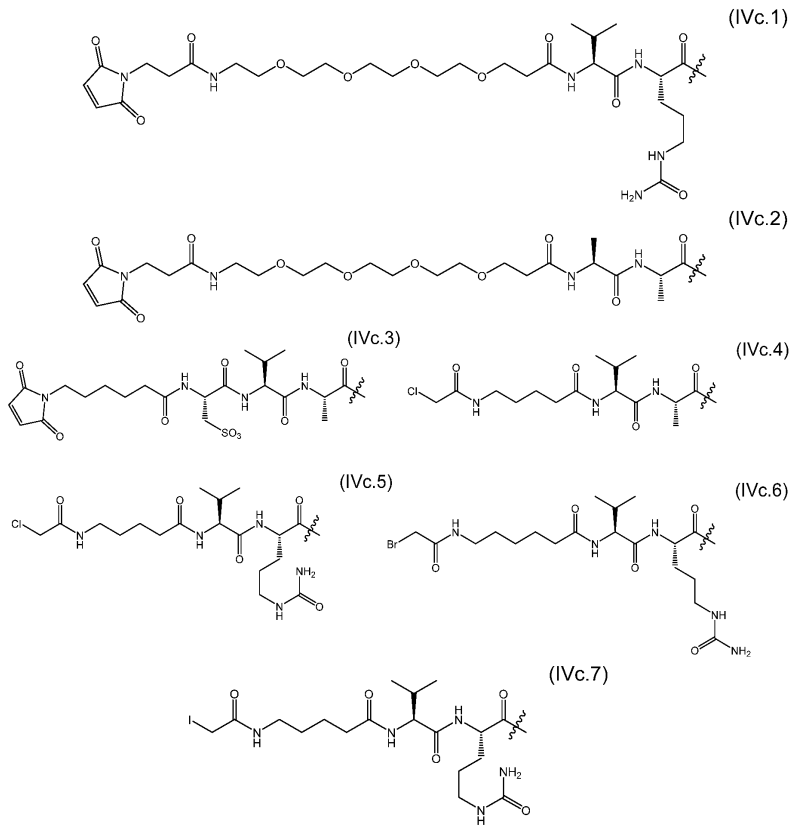
[0276]

[0277]

또는 그의 염을 포함하는 링커를 포함하며, 여기서 펩티드는 리소솜 효소에 의해 절단가능한 펩티드를 나타내고 (C→N으로 예시되고, 카복시 및 아미노 "말단"은 제시되지 않음); T는 1개 이상의 에틸렌 글리콜 단위 또는 알킬렌쇄, 또는 그의 조합을 포함하는 중합체를 나타내고; R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되고; p는 0 내지 5 범위의 정수이고; q는 0 또는 1이고; x는 0 또는 1이고; y는 0 또는 1이고; _x는 링커의 세포독성 및/또는 세포증식억제에 대한 부착 지점을 나타내고; *는 링커의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0278]

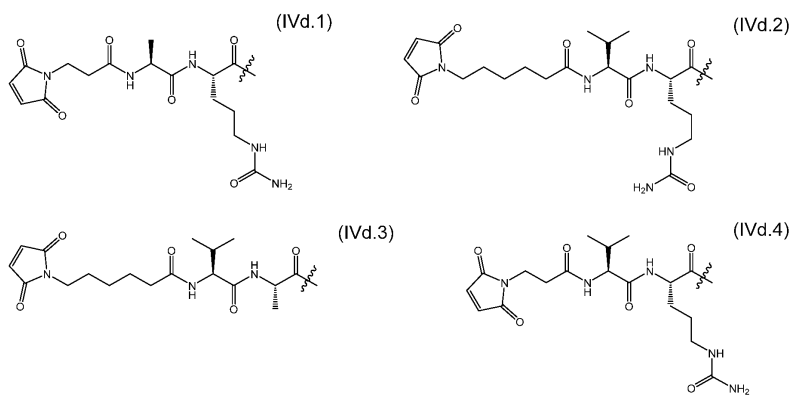
본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVc)에 따른 링커의 구체적인 예시적 실시양태는 하기 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 연결시키는 데 적합한 기를 포함함):



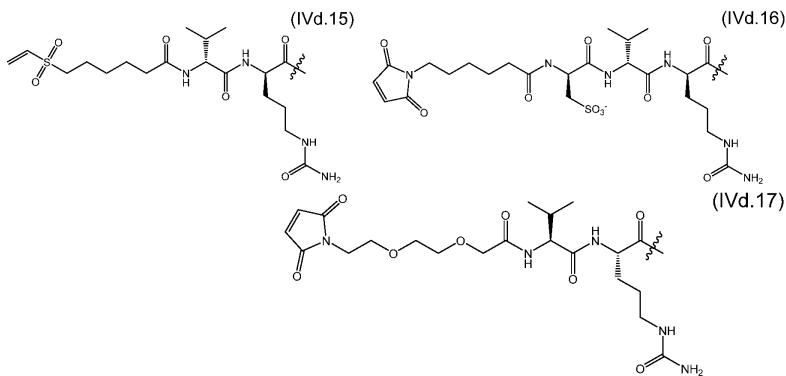
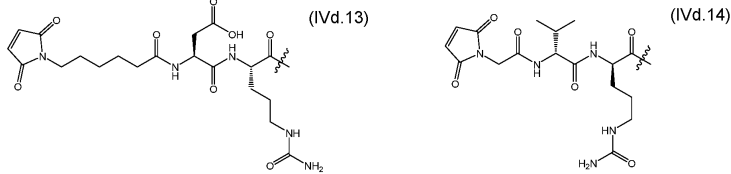
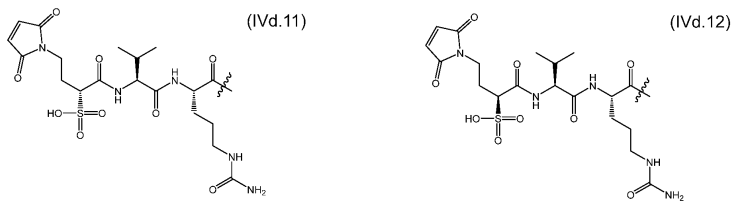
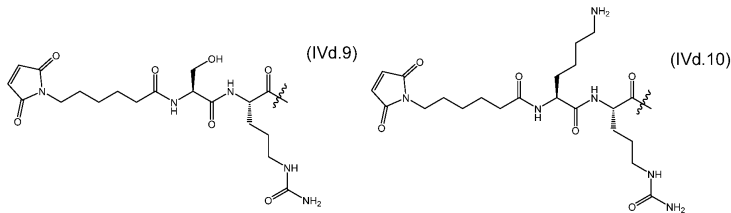
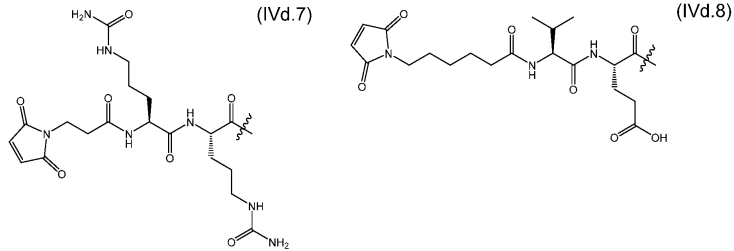
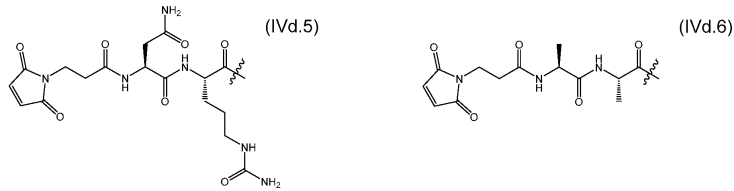
[0279]

[0280]

본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVd)에 따른 링커의 구체적인 예시적 실시양태는 하기 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 연결시키는 데 적합한 기를 포함함):



[0281]



특정 실시양태에서, 구조 화학식 (IVa), (IVb), (IVc), 또는 (IVd)를 포함하는 링커는 산성 매질에의 노출에 의해 절단가능한 카르보네이트 모이어티를 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 링커는 산소를 통해 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 부착된다.

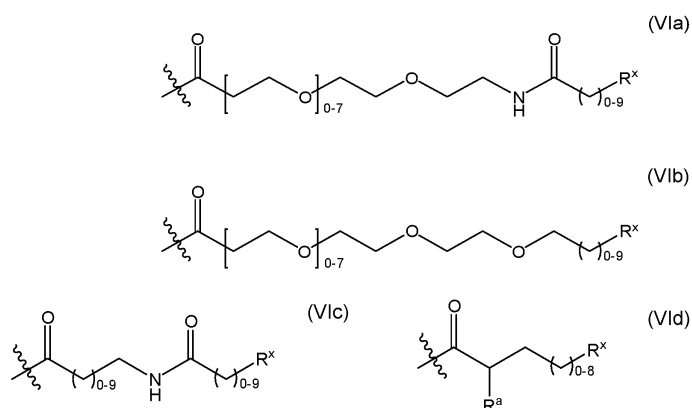
5.2.4. 비-절단가능한 링커

절단가능한 링커가 특정 이점을 제공할 수 있지만, 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC를 포함하는 링커는 절단가능할 필요는 없다. 비절단가능한 링커의 경우, 약물의 방출은 혈장과 일부 세포질 구획 사이의 차별적인 특성에 좌우되지 않는다. 약물의 방출은 항원-매개된 세포내이입 및 리소솜 구획으로의 전달을 통한 ADC의 내재

화 후에 발생하는 것으로 가정되며, 여기서 항체는 세포내 단백질분해적 분해를 통해 아미노산의 수준으로 분해된다. 이 과정은 약물, 링커, 및 링커가 공유 부착된 아미노산 잔기에 의해 형성된 약물 유도체를 방출한다. 비절단가능한 링커를 갖는 접합체로부터의 아미노산 약물 대사물은 보다 친수성이고, 일반적으로 덜 막 투과성이며, 이는 절단가능한 링커를 갖는 접합체와 비교하여 보다 적은 방관자 효과 및 보다 적은 비특이적 독성으로 이어진다. 일반적으로, 비절단가능한 링커를 갖는 ADC는 절단가능한 링커를 갖는 ADC보다 순환에서 더 큰 안정성을 갖는다. 비-절단가능한 링커는 알킬렌 섀일 수 있거나, 또는 예를 들어 폴리알킬렌 글리콜 중합체, 아미드 중합체를 기초로 하는 것과 같이 성질상 중합체일 수 있거나, 또는 알킬렌 섀, 폴리알킬렌 글리콜 및/또는 아미드 중합체의 절편을 포함할 수 있다.

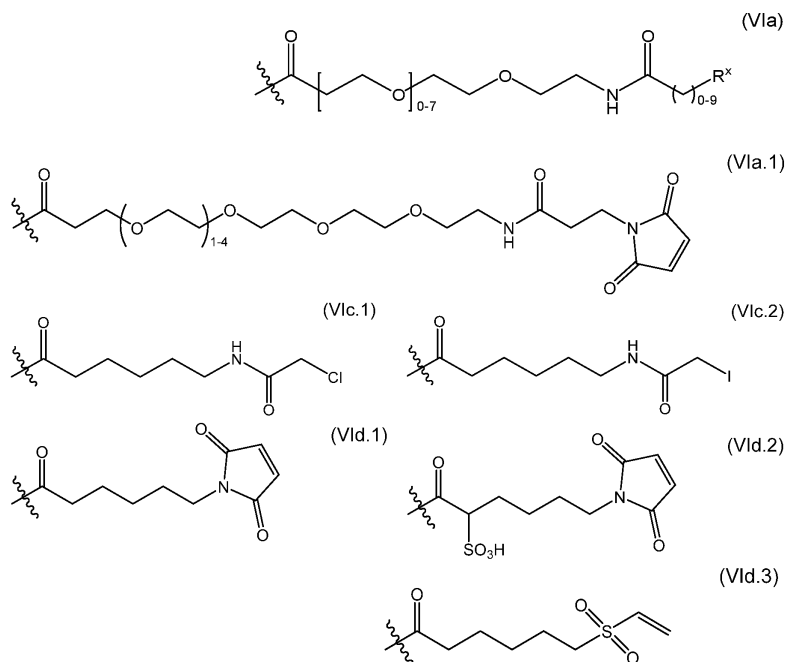
[0287] 약물을 항체에 연결시키는 데 사용되는 다양한 비-절단가능한 링커가 기재되어 있다. 문헌 [Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17: 831-840; Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; 및 Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255]을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 이들 링커는 모두 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있다.

[0288] 특정 실시양태에서, 링커, 예를 들어 구조 화학식 (VIa), (VIb), (VIc) 또는 (VIId) (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 연결시키는 데 적합한 기를 포함함):



[0289] 또는 그의 염에 따른 링커는 생체내에서 비-절단가능하며, 여기서 R^a 는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되고; R^x 는 링커를 항체에 공유 연결시킬 수 있는 관능기를 포함하는 모이어티이고; $\bullet$ 는 링커의 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0291] 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC에 포함될 수 있는 구조식 (VIa)-(VIId)에 따른 링커의 구체적인 예시적 실시양태는 하기 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 연결시키는 데 적합한 기를 포함하고, $\bullet$ 는 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 대한 부착 지점을 나타냄):



[0292]

[0293]

[0294]

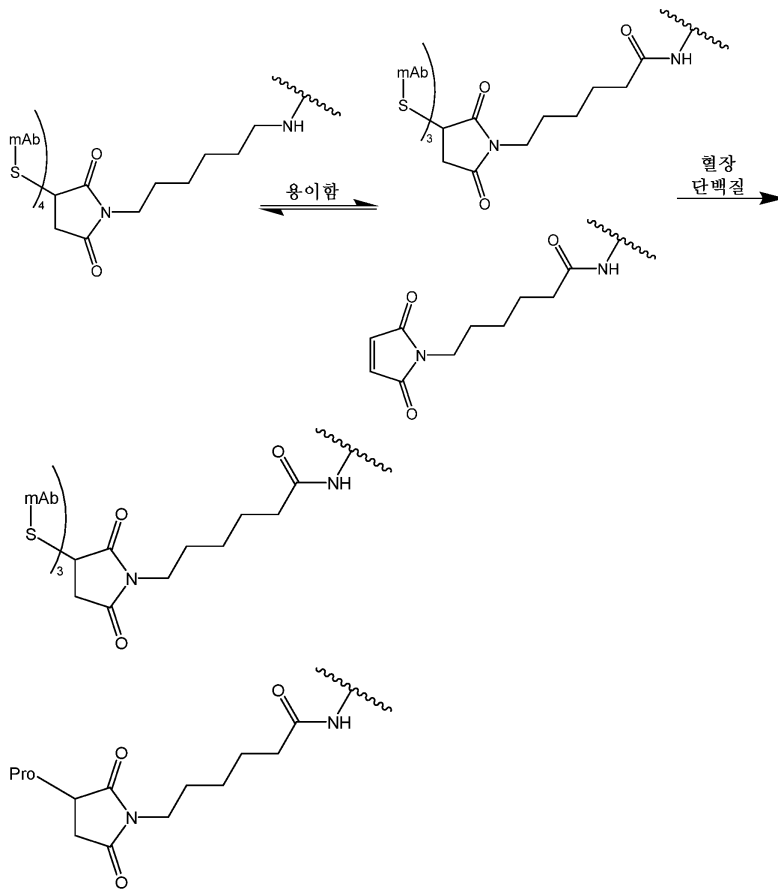
5.2.5. 링커를 항체에 부착시키는 데 사용되는 기

다양한 기를 사용하여 링커-약물 합성단위체를 항체에 부착시켜 ADC를 생성할 수 있다. 부착 기는 성질상 친전자성일 수 있고, 말레이미드 기, 활성화된 디설피드, 활성 에스테르, 예컨대 NHS 에스테르 및 HOBt 에스테르, 할로포르메이트, 산 할라이드, 알킬 및 벤질 할라이드, 예컨대 할로아세트아미드를 포함한다. 하기 논의된 바와 같이, 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 "자기-안정화" 말레이미드 및 "가교 디설피드"와 관련된 최신 기술이 또한 존재한다. 사용되는 특정 기는 부분적으로는 항체에 대한 부착 부위에 좌우될 것이다.

[0295]

항체 접합 조건 하에 자발적으로 가수분해되어 개선된 안정성을 갖는 ADC 종을 제공하는 "자기-안정화" 말레이미드 기의 한 예가 하기 개략도에 도시된다. US20130309256 A1; 또한 문헌 [Lyon et al., Nature Biotech published online, doi:10.1038/nbt.2968]을 참조한다.

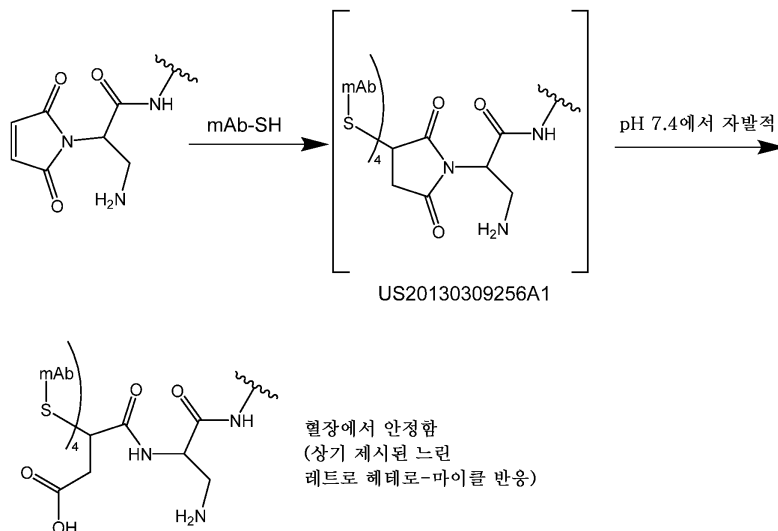
[0296] 정상 시스템:



[0297]

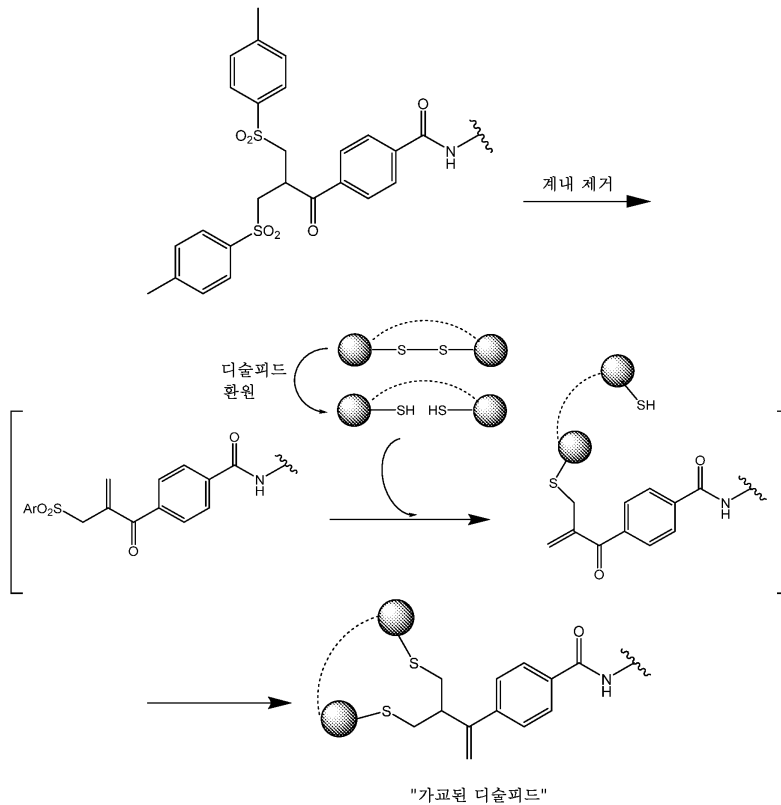
[0298] 시간의 경과에 따라 "DAR 손실"로 이어짐

[0299] SGN MalDPR (말레이미도 디프로필아미노) 시스템:



[0300]

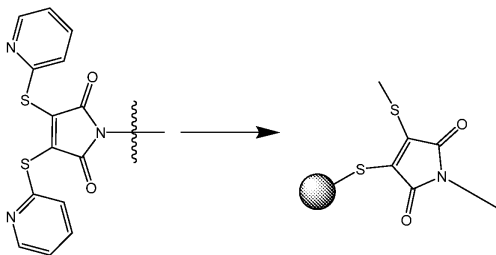
[0301] 폴리테릭스(Polytherics)는 천연 힌지 디설피드 결합의 환원으로부터 유래된 한 쌍의 술포히드릴 기를 가교하는 방법을 개시하였다. 문헌 [Badescu et al., 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136]을 참조한다. 반응은 하기 개략도에 도시된다. 이러한 방법론의 이점은 IgG의 완전한 환원 (4쌍의 술포히드릴을 제공함)에 이어서 4 당량의 알킬화제와의 반응에 의해 풍부화된 DAR4 ADC를 합성하는 능력이다. "가교된 디설피드"를 함유하는 ADC 는 또한 증가된 안정성을 갖는 것으로 청구된다.



[0302]

[0303]

유사하게, 하기 도시된 바와 같이, 한 쌍의 술폰히드릴 기를 가교할 수 있는 말레이미드 유도체 (1, 하기)가 개발되었다. WO2013/085925를 참조한다.



[0304]

[0305]

5.2.6. 링커 선택 고려사항

[0306]

통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 특정한 ADC에 대해 선택된 링커는 항체에 대한 부착 부위 (예를 들어, lys, cys 또는 다른 아미노산 잔기), 약물 작용발생단의 구조적 제약 및 약물의 친지성을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자에 의해 영향을 받을 수 있다. ADC에 대해 선택된 특이적 링커는 특이적 항체/약물 조합을 위해 이들 상이한 인자의 균형을 맞추고자 한다. ADC에서 링커의 선택에 영향을 미치는 인자의 검토를 위해, 문헌 [Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Media, LLC, 2013]을 참조한다.

[0307]

예를 들어, ADC는 항원-양성 종양 세포 부근에 존재하는 방관자 항원-음성 세포의 사멸을 발생시키는 것으로 관찰되었다. ADC에 의한 방관자 세포 사멸의 메카니즘은 ADC의 세포내 프로세싱 동안 형성된 대사 산물이 역할을 할 수 있다는 것을 나타내었다. 항원-양성 세포에서의 ADC의 대사에 의해 생성된 중성 세포독성 대사물이 방관자 세포 사멸에서 역할을 하는 것으로 보이는 한편, 하전된 대사물은 막을 가로질러 배지 내로 확산되는 것이 막힐 수 있고, 따라서 방관자 사멸에 영향을 미칠 수 없다. 특정 실시양태에서, 링커는 ADC의 세포 대사물에 의해 유발되는 방관자 사멸 효과를 약화시키도록 선택된다. 특정 실시양태에서, 링커는 방관자 사멸 효과를 증가시키도록 선택된다.

- [0308] 링커의 특성은 또한 사용 및/또는 저장 조건 하에서의 ADC의 응집에 영향을 미칠 수 있다. 전형적으로, 문헌에 보고된 ADC는 항체 분자당 3-4개 이하의 약물 분자를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Chari, 2008, Acc Chem Res 41:98-107] 참조). 보다 높은 약물-대-항체 비 ("DAR")를 획득하기 위한 시도는 종종 ADC의 응집으로 인해, 특히 약물 및 링커 둘 다가 소수성인 경우에 실패하였다 (King et al., 2002, J Med Chem 45:4336-4343; Hollander et al., 2008, Bioconjugate Chem 19:358-361; Burke et al., 2009 Bioconjugate Chem 20:1242-1250). 많은 경우에, 3-4 초과의 DAR이 효력을 증가시키는 수단으로서 유익할 수 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제제가 성질상 소수성인 경우에, 특히 3-4 초과의 DAR이 바람직한 경우에 ADC 응집을 감소시키는 수단으로서 비교적 친수성인 링커를 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 링커는 저장 및/또는 사용 동안 ADC의 응집을 감소시키는 화학적 모이어티를 포함한다. 링커는 ADC의 응집을 감소시키기 위해 극성 또는 친수성 기, 예컨대 하전된 기 또는 생리학적 pH 하에 하전되는 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 링커는 생리학적 pH에서 하전된 기, 예컨대 염 또는 탈양성자화하는 기, 예를 들어 카르복실레이트, 또는 양성자화하는 기, 예를 들어 아민을 포함할 수 있다.
- [0309] 수많은 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항체에 연결시키는 데 사용될 수 있는, 20만쯤 높은 DAR을 생성하는 것으로 보고된 예시적인 다가 링커가 WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640에 기재되어 있고, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0310] 특정한 실시양태에서, 저장 또는 사용 동안의 ADC의 응집은 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 결정 시 약 10% 미만이다. 특정한 실시양태에서, 저장 또는 사용 동안의 ADC의 응집은 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 결정 시 10% 미만, 예컨대 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.1% 미만, 또는 심지어 그 미만이다.
- [0311] 5.2.7. 항-글리코-cMET ADC를 제조하는 방법
- [0312] 본 개시내용의 항-글리코-cMET ADC는 널리 공지된 화학을 사용하여 합성될 수 있다. 선택되는 화학은 특히 세포독성 및/또는 세포증식억제제(들)의 정체, 링커 및 링커를 항체에 부착시키는 데 사용되는 기에 좌우될 것이다. 일반적으로, 화학식 (I)에 따른 ADC는 하기 반응식에 따라 제조될 수 있고:
- [0313]
$$D-L-R^x+Ab-R^y \rightarrow [D-L-XY]_n-Ab \text{ (I)}$$
- [0314] 여기서 D, L, Ab, XY 및 n은 상기 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 상기 논의된 바와 같이 서로 공유 연결을 형성할 수 있는 상보적 기를 나타낸다.
- [0315] 기 R^x 및 R^y 의 정체는 합성단위체 D-L- R^x 를 항체에 연결시키는 데 사용되는 화학에 좌우될 것이다. 일반적으로, 사용되는 화학은 항체의 완전성, 예를 들어 그의 표적에 결합하는 그의 능력을 변경시키지 않아야 한다. 바람직하게는, 접합된 항체의 결합 특성은 비접합된 항체의 것과 매우 유사할 것이다. 분자를 생물학적 분자, 예컨대 항체에 접합시키기 위한 다양한 화학 및 기술이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 특히 항체에 대해 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al., Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985; Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery," in: Controlled Drug Delivery, Robinson et al., Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987; Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al., Eds., 1985; "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al., Eds., Academic Press, 1985; Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58]; PCT 공개 WO 89/12624를 참조한다. 이들 화학 중 임의의 것을 사용하여 합성단위체를 항체에 연결시킬 수 있다.
- [0316] 합성단위체를 접근가능한 리신 잔기에 연결시키는 데 유용한 다수의 관능기 R^x 및 화학은 공지되어 있고, 예로서 및 비제한적으로, NHS-에스테르 및 이소티오시아네이트를 포함한다.
- [0317] 합성단위체를 시스테인 잔기의 접근가능한 유리 술폰히드릴 기에 연결시키는 데 유용한 다수의 관능기 R^x 및 화학은 공지되어 있고, 예로서 및 비제한적으로, 할로아세틸 및 말레이미드를 포함한다.

- [0318] 그러나, 접합 화학은 이용가능한 측쇄 기로 제한되지 않는다. 아민과 같은 측쇄는 적절한 소분자를 아민에 연결시키는 것에 의해 다른 유용한 기, 예컨대 히드록실로 전환될 수 있다. 이러한 전략은 다관능성 소분자를 항체의 접근가능한 아미노산 잔기의 측쇄에 접합시킴으로써 항체 상의 이용가능한 연결 부위의 수를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 이어서, 합성단위체를 이들 "전환된" 관능기에 공유 연결시키는 데 적합한 관능기 R^x 가 합성단위체에 포함된다.
- [0319] 항체는 또한 접합을 위해 아미노산 잔기를 포함하도록 조작될 수 있다. ADC와 관련하여 약물을 접합시키는 데 유용한 비-유전자 코딩된 아미노산 잔기를 포함하도록 항체를 조작하는 접근법은, 합성단위체를 비-코딩된 아미노산에 연결시키는 데 유용한 화학 및 관능기와 마찬가지로, 문헌 [Axup et al., 2012, Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101-16106]에 기재되어 있다.
- [0320] 전형적으로, 합성단위체는, 예를 들어 접근가능한 리신 잔기의 1급 아미노 기 또는 접근가능한 시스테인 잔기의 술폰히드릴 기를 포함한, 항체의 아미노산 잔기의 측쇄에 연결된다. 유리 술폰히드릴 기는 쇠간 디설피드 결합을 환원시킴으로써 수득될 수 있다.
- [0321] R^y 가 술폰히드릴 기인 연결의 경우에 (예를 들어, R^x 가 말레이미드인 경우에), 항체는 일반적으로 먼저 시스테인 잔기 사이의 쇠간 디설피드 가교를 파괴하기 위해 완전히 또는 부분적으로 환원된다.
- [0322] 디설피드 가교에 참여하지 않는 시스테인 잔기가 1개 이상의 코돈의 돌연변이에 의해 항체 내로 조작될 수 있다. 이들 쌍형성되지 않는 시스테인을 환원시켜 접합에 적합한 술폰히드릴 기를 생성한다. 조작된 시스테인을 혼입하기 위한 바람직한 위치는, 예로서 및 비제한적으로, 인간 IgG₁ 중쇄 상의 위치 S112C, S113C, A114C, S115C, A176C, 5180C, S252C, V286C, V292C, S357C, A359C, S398C, S428C (카바트 넘버링) 및 인간 Ig 카파 경쇄 상의 위치 V110C, S114C, S121C, S127C, S168C, V205C (카바트 넘버링)를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,521,541, 미국 특허 번호 7,855,275 및 미국 특허 번호 8,455,622 참조).
- [0323] 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 항체 분자에 연결되는 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 수는 다양할 수 있고, 따라서 ADC 수집물은 성질상 불균질할 수 있고, 여기서 일부 항체는 1개의 연결된 작용제, 일부는 2개, 일부는 3개 등을 함유한다 (일부는 함유하지 않음). 불균질성의 정도는 특히 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 연결시키는 데 사용되는 화학에 좌우될 것이다. 예를 들어, 항체가 환원되어 부착을 위한 술폰히드릴 기를 생성하는 경우에, 분자당 0, 2, 4, 6 또는 8개의 연결된 작용제를 갖는 항체의 불균질 혼합물이 종종 생산된다. 또한, 부착 화합물의 물비를 제한함으로써, 분자당 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 연결된 작용제를 갖는 항체가 종종 생산된다. 따라서, 맥락에 따라, 언급된 DAR은 항체의 수집물에 대한 평균일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, "DAR4"는 특정 DAR 피크를 단리하기 위한 정제에 적용되지 않은 ADC 제제를 지칭할 수 있고, 이는 항체당 부착된 상이한 수의 세포증식억제 및/또는 세포독성제 (예를 들어, 항체당 0, 2, 4, 6, 8 개의 작용제)를 갖는 ADC 분자의 불균질 혼합물을 포함할 수 있지만, 평균 4의 약물-대-항체 비를 갖는다. 유사하게, 일부 실시양태에서, "DAR2"는 평균 약물-대-항체 비가 2인 불균질 ADC 제제를 지칭한다.
- [0324] 풍부화된 제제를 목적하는 경우에, 규정된 수의 연결된 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 갖는 항체는 불균질 혼합물의 정제를 통해, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피, 예를 들어 소수성 상호작용 크로마토그래피를 통해 수득될 수 있다.
- [0325] 순도는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다양한 방법에 의해 평가될 수 있다. 구체적 예로서, ADC 제제는 HPLC 또는 다른 크로마토그래피를 통해 분석될 수 있고, 순도는 생성된 피크의 곡선하 면적을 분석함으로써 평가될 수 있다.
- [0326] 5.3 키메라 항원 수용체
- [0327] 본 개시내용은 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공한다. 일부 실시양태에서, CAR은 본원에 기재된 바와 같은 1개 이상의 scFv (예를 들어, 1 또는 2개)를 포함한다. 예를 들어, CAR은 (예를 들어, 4-15개의 아미노산의) 링커 서열에 의해 공유 연결된 2개의 scFv를 포함할 수 있다. 예시적인 링커는 GGGGS (서열식별번호: 293) 및 (GGGGS)₃ (서열식별번호: 346)을 포함한다.
- [0328] 본 개시내용의 CAR은 전형적으로 막횡단 도메인에 작동가능하게 연결된 세포의 도메인을 포함하고, 이는 차례로 신호전달을 위해 세포내 도메인에 작동가능하게 연결된다. CAR은 세포의 도메인의 N-말단에 신호 펩티드 (예를 들어, 인간 CD8 신호 펩티드)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 CAR은 아미노산 서

열 MALPVTALLPLALLLHAARP (서열식별번호: 294)를 포함하는 인간 CD8 신호 펩티드를 포함한다.

- [0329] 본 개시내용의 CAR의 세포외 도메인은 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 서열을 포함한다 (예를 들어, 섹션 5.1 또는 넘버링된 실시양태 689 내지 724에 기재된 바와 같음).
- [0330] 예시적인 막횡단 도메인 서열 및 세포내 도메인 서열은 각각 섹션 5.3.1 및 5.3.2에 기재되어 있다.
- [0331] 본원에 기재된 여러 융합 단백질 (예를 들어, 넘버링된 실시양태 664 내지 688)은 CAR이고, CAR-관련 개시내용 (예를 들어, 넘버링된 실시양태 689 내지 724)은 이러한 융합 단백질에 적용된다. 본원에 기재된 다른 융합 단백질 (예를 들어, 넘버링된 실시양태 735 내지 834)은 키메라 T 세포 수용체이고, 키메라 TCR-관련 개시내용은 이러한 융합 단백질에 적용된다.
- [0332] 5.3.1. 막횡단 도메인
- [0333] 막횡단 도메인과 관련하여, CAR은 CAR의 세포외 도메인에 작동가능하게 연결된 (예를 들어, 융합된) 막횡단 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다.
- [0334] 막횡단 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 본 개시내용에 특히 유용한 막횡단 영역은 T-세포 수용체, CD28, CD3 엠실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 알파, 베타 또는 제타쇄로부터 유래될 수 있다 (즉, 적어도 그의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있음). 일부 경우에, 인간 Ig (이뮤노글로불린) 힌지를 비롯한 다양한 인간 힌지가 또한 사용될 수 있다.
- [0335] 한 실시양태에서, 막횡단 도메인은 합성 (즉, 비-자연 발생)이다. 합성 막횡단 도메인의 예는 주로 소수성 잔기, 예컨대 류신 및 발린을 포함하는 펩티드이다. 바람직하게는, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 합성 막횡단 도메인의 각각의 단부에서 발견될 것이다. 임의로, 바람직하게는 2 내지 10개의 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막횡단 도메인과 세포질 신호전달 도메인 사이에 연결을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다.
- [0336] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 CAR 내의 막횡단 도메인은 CD8 막횡단 도메인이다. 한 실시양태에서, CD8 막횡단 도메인은 아미노산 서열 YLHLGALGRDLWGSPVTGYHPLL (서열식별번호: 295)을 포함한다.
- [0337] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 CAR 내의 막횡단 도메인은 CD28 막횡단 도메인이다. 한 실시양태에서, CD28 막횡단 도메인은 아미노산 서열 FWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (서열식별번호: 296)를 포함한다.
- [0338] 일부 경우에, 본 개시내용의 CAR의 막횡단 도메인은 CD8a 힌지 도메인에 의해 세포외 도메인에 연결된다. 한 실시양태에서, CD8a 힌지 도메인은 아미노산 서열 TTTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC (서열식별번호: 297)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, CD8a 힌지 도메인은 아미노산 서열 TTTPAPRPPTAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (서열식별번호: 298)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, CD8a 힌지 도메인은 아미노산 서열 TTTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (서열식별번호: 349)를 포함한다.
- [0339] 일부 예에서, 본 개시내용의 CAR의 막횡단 도메인은 인간 IgG4-짧은 힌지에 의해 세포외 도메인에 연결된다. 한 실시양태에서, 인간 IgG4-짧은 힌지는 아미노산 서열 ESKYGPPCPSCP (서열식별번호: 299)를 포함한다.
- [0340] 일부 예에서, 본 개시내용의 CAR의 막횡단 도메인은 인간 IgG4-긴 힌지에 의해 세포외 도메인에 연결된다. 한 실시양태에서, 인간 IgG4-긴 힌지는 아미노산 서열 ESKYGPPCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGM (서열식별번호: 300)을 포함한다.
- [0341] 5.3.2. 세포내 도메인
- [0342] 본 개시내용의 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CAR이 발현되는 면역 세포의 정상 이펙터 기능 중 적어도 1종의 활성화를 담당한다. 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특수화된 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어 시토카인의 분비를 포함한 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 이펙터 기능 신호를 전달하고 세포가 특수화된 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 통상적으로 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 많은 경우에 전체쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분이 사용되는 한, 이러한 말단절단된 부분은 이펙터 기능 신호를 전달하

는 한 무손상 채 대신 사용될 수 있다. 용어 세포내 신호전달 도메인은 따라서 이펙터 기능 신호를 전달하기에 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 말단절단된 부분을 포함하는 것으로 의도된다.

- [0343] 본 개시내용의 CAR에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인의 바람직한 예는 T 세포 수용체 (TCR) 및 항원 수용체 결속 후에 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 보조-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열을 포함한다.
- [0344] TCR 단백을 통해 생성된 신호는 T 세포의 완전한 활성화에 불충분할 수 있고, 2차 또는 공동-자극 신호가 또한 요구된다. 따라서, T 세포 활성화는 2가지 별개의 부류의 세포질 신호전달 서열: TCR을 통해 항원-의존성 1차 활성화를 개시하는 것 (1차 세포질 신호전달 서열) 및 항원-비의존성 방식으로 작용하여 2차 또는 공동-자극 신호를 제공하는 것 (2차 세포질 신호전달 서열)에 의해 매개되는 것으로 언급될 수 있다.
- [0345] 1차 세포질 신호전달 서열은 TCR 복합체의 1차 활성화를 자극 방식으로 또는 억제 방식으로 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.
- [0346] 본 개시내용의 CAR에서 특히 유용한 1차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엠실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, 및 CD66d로부터 유래된 것을 포함한다. 본 개시내용의 CAR 내의 세포질 신호전달 분자가 CD3-제타로부터의 세포질 신호전달 서열을 포함하는 것이 특히 바람직하다.
- [0347] 바람직한 실시양태에서, CAR의 세포질 도메인은 1차 세포질 신호전달 서열 도메인 (예를 들어, CD3-제타의 것) 을 그 자체로 또는 본 개시내용의 CAR과 관련하여 유용한 임의의 다른 목적하는 세포질 도메인(들)과 조합하여 함유하는 ITAM을 포함하도록 설계된다. 예를 들어, CAR의 세포질 도메인은 CD3 제타 채 부분 및 공동자극 신호 전달 영역을 포함할 수 있다.
- [0348] 공동자극 신호전달 영역은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다. 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 요구되는 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83, DAP10, GITR 등과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다.
- [0349] 본 개시내용의 CAR의 세포질 신호전달 부분 내의 세포질 신호전달 서열은 서로 무작위로 또는 명시된 순서로 연결될 수 있다. 임의로, 바람직하게는 2 내지 10개의 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커가 연결을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다.
- [0350] 한 실시양태에서, 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 아미노산 서열 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열식별번호: 301)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CD28의 신호전달 도메인은 아미노산 서열 RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (서열식별번호: 302)를 포함한다.
- [0351] 또 다른 실시양태에서, 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0352] 또 다른 실시양태에서, 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD2의 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CD2의 신호전달 도메인은 아미노산 서열 TKRKKQSRNRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPAQSHPHPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQKGPPLPRPRVQPKPPHGAENSLSPSSN (서열식별번호: 303)을 포함한다.
- [0353] 또 다른 실시양태에서, 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인, CD28의 신호전달 도메인 및 CD2의 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0354] 또 다른 실시양태에서, 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인, 4-1BB의 신호전달 도메인 및 CD2의 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0355] CD2 신호전달 도메인을 세포질 도메인에 포함시키는 것은 CAR T 세포 시토킨 생산의 조절을 가능하게 한다 (미국 특허 번호 9,783,591 참조, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 미국 특허 번호 9,783,591에 개시된 바와 같이, CD2 신호전달 도메인을 CAR 세포질 도메인에 포함시키는 것은 양의 방향 및 음의 방향 둘 다

로 CAR T 세포 시토카인 생산을 유의하게 변경시키며, 효과는 세포질 도메인의 공동자극 신호전달 영역에서의 다른 공동자극 분자의 존재 및 정체에 의존한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CD2 신호전달 도메인 및 CD28 신호전달 도메인을 세포질 도메인의 공동자극 신호전달 영역에 포함시키는 것은 CD28을 갖지만 CD2는 갖지 않는 CAR을 발현하는 T 세포에 비해 유의하게 더 적은 IL2의 방출을 발생시킨다. 보다 적은 IL2를 방출하는 CAR T 세포는 면역억제 Treg 세포의 감소된 증식을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, CD2 신호전달 도메인을 세포질 도메인의 공동자극 신호전달 영역에 포함시키는 것은 CAR T 세포에서 칼슘 유입을 유의하게 감소시킨다. 이는 활성화-유도된 CAR T 세포 사멸을 감소시키는 것으로 나타났다.

[0356] 5.4 키메라 T 세포 수용체

[0357] 본 개시내용은 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 T 세포 수용체 (TCR)를 제공한다. 키메라 TCR은, 항-글리코-cMET에 특이적으로 결합하고 적어도 1개의 TCR-연관 신호전달 분자 (예를 들어, CD3 γ ϵ , CD3 δ ϵ , 및 ζ ζ)를 동원할 수 있는, 항-글리코-cMET 특이적 항체 및 TCR 키메라를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키메라 TCR은 글리코-cMET에 결합할 수 있는 1개 이상의 항원-결합 단편을 포함한다. 항원-결합 단편의 예는, 예로서 및 비제한적으로, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, 단일쇄 Fv 단편 (scFv) 및 단일 도메인 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 T 세포 수용체의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1개의 항-글리코-cMET 가변 중쇄 및 적어도 1개의 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함한다.

[0358] TCR은 α β 이종이량체로서 또는 γ δ 이종이량체로서 발생하며, T 세포는 세포 표면 상에서 α β 형태 또는 γ δ 형태의 TCR을 발현한다. 4개의 쇄 (α , β , γ , δ)는 각각 고도로 다형성인 "이뮤노글로불린 가변 영역"-유사 N-말단 도메인 및 "이뮤노글로불린 불변 영역"-유사 제2 도메인으로 이루어진 특징적인 세포의 구조를 갖는다. 각각의 이들 도메인은 특징적인 도메인내 디설피드 가교를 갖는다. 불변 영역은 세포막에 근접하고, 이어서 연결 펩티드, 막횡단 영역 및 짧은 세포질 꼬리가 이어진다. 이종이량체 TCR의 2개의 쇄 사이의 공유 연결은 세포의 불변 도메인과 막횡단 영역을 가교하는 짧은 연결 펩티드 서열 내에 위치한 시스테인 잔기에 의해 형성되고, 이는 상응하는 위치에서 쌍형성된 TCR 쇄 시스테인 잔기와 디설피드 결합을 형성한다 (Lefranc and Lefranc, "The T Cell Receptor FactsBook," Academic Press, 2001).

[0359] 키메라 TCR의 여러 예가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Kuwana et al., Biochem Biophys Res Commun. 149(3):960-968; Gross et al., 1989, Proc Natl Acad Sci USA. 86:10024-10028; Gross & Eshhar, 1992, FASEB J. 6(15):3370-3378; Liu et al., 2021, Sci Transl Med, 13:eabb5191], WO 2016/187349, WO 2017/070608, WO 2020/029774, 및 미국 특허 번호 7,741,465를 참조하고, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0360] 키메라 TCR은 일반적으로 제1 TCR 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄, 제2 TCR 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄, 및 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 TCR은 단일 항-글리코-cMET 항원 결합 단편을 포함한다. 다른 실시양태에서, 키메라 TCR은 2개 이상의 항-글리코-cMET 항원 결합 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 TCR은 2개의 항-글리코-cMET 항원 결합 단편을 포함한다.

[0361] 일부 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항원 결합 단편은 본원에 기재된 scFv이다. 키메라 TCR이 단일 항-글리코-cMET 항원 결합 단편을 포함하는 실시양태에서, 단일 항-글리코-cMET scFv는 키메라 TCR의 제1 폴리펩티드 쇄 또는 제2 폴리펩티드 쇄에 포함될 수 있다. 키메라 TCR이 예를 들어 2개의 항-글리코-cMET 항원 결합 단편을 포함하는 실시양태에서, 2개의 항-글리코-cMET scFv는 키메라 TCR의 제1 폴리펩티드 쇄 또는 제2 폴리펩티드 쇄에 포함될 수 있거나, 또는 제1 scFv는 제1 폴리펩티드 쇄에 포함될 수 있고 제2 scFv는 제2 폴리펩티드 쇄에 포함될 수 있다. 2개의 scFv가 키메라 TCR의 제1 폴리펩티드 쇄 또는 제2 폴리펩티드 쇄 중 하나에 포함되는 실시양태에서, 2개의 scFv는 펩티드 링커를 통해 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키메라 TCR은 동일한 아미노산 서열을 갖는 2개 이상의 항-글리코-cMET scFv를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키메라 TCR은 상이한 아미노산 서열을 갖는 2개 이상의 항-글리코-cMET scFv를 포함한다.

[0362] 다른 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항원 결합 단편은 Fv 단편이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH)는 회합되어 키메라 TCR을 형성한 2개의 폴리펩티드 쇄 중 1개에 포함된다. 본원에 기재된 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL)는 항-글리코-cMET VH를 포함하지 않는 폴리펩티드 쇄에 포함될 수 있다. 제1 및 제2 폴리펩티드 쇄가 이량체화되는 경우에, 항-글리코-cMET VH 및 VL은 함께 항-글리코-cMET Fv 단편을 형성한다. 일부 실시양태에서, VH는 제1 폴리펩티드 쇄에 포함되고, VL은 제2 폴리펩티드 쇄에 포함된다. 다

른 실시양태에서, VH는 제2 폴리펩티드 쇠에 포함되고, VL은 제1 폴리펩티드 쇠에 포함된다.

[0363] 다른 실시양태에서, 항-글리코-cMET 항원 단편은 VH, VL, CH1, 및 CL 도메인을 포함하는 Fab-도메인이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH) 및 CH1 도메인은 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇠에 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL) 및 CL 도메인은 항-글리코-cMET VH 및 CH1을 포함하지 않는 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇠에 포함된다. 다른 실시양태에서, 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH) 및 CL 도메인은 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇠에 포함된다. 일부 실시양태에서, 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL) 및 CH1 도메인은 항-글리코-cMET VH 및 CL을 포함하지 않는 폴리펩티드 쇠에 포함된다. 제1 및 제2 폴리펩티드 쇠가 이량체화되는 경우에, 항-글리코-cMET VH 및 VL, 및 CH1 및 CL은 함께 항-글리코-cMET Fab 도메인을 형성한다. 일부 실시양태에서, VH 및 CH1 또는 CL은 제1 폴리펩티드 쇠에 포함되고, VL 및 CL 또는 CH1은 제2 폴리펩티드 쇠에 포함된다. 다른 실시양태에서, VH 및 CH1 또는 CL은 제2 폴리펩티드 쇠에 포함되고, VL 및 CH1 또는 CL은 제1 폴리펩티드 쇠에 포함된다.

[0364] 다른 실시양태에서, 항-글리코-cMET VH 및 CH1 또는 CL은 제2 폴리펩티드 쇠의 제1 폴리펩티드 쇠에 포함되고, 키메라 TCR은 VL 및 CL 도메인 또는 CH1 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 제3 폴리펩티드는 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇠의 VH 및 CH1 또는 CL과 회합하여 Fab 도메인을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드 쇠 둘 다는 VH 및 CH1 도메인 또는 CL 도메인을 포함한다. 제1 및 제2 폴리펩티드 쇠 둘 다가 VH 및 CH1 또는 CL을 포함하는 경우에, VL 및 CL 또는 CH1을 포함하는 제3 폴리펩티드는 제1 폴리펩티드 쇠와 회합하여 제1 Fab 도메인을 형성하고, VL 및 CL 또는 CH1을 포함하는 제4 폴리펩티드는 제2 폴리펩티드 쇠와 회합하여 제2 Fab 도메인을 형성한다.

[0365] 제1 및 제2 TCR 도메인은 각각 제1 및 제2 폴리펩티드 쇠에 포함되며, 제1 TCR 도메인은 제1 TCR 서브유닛으로부터의 제1 TCR 막횡단 도메인을 포함하고, 제2 TCR 도메인은 제2 TCR 서브유닛으로부터의 제2 TCR 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCR α 쇠이고, 제2 TCR 서브유닛은 TCR β 쇠이다. 다른 실시양태에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCR β 쇠이고, 제2 TCR 서브유닛은 TCR α 쇠이다. 일부 실시양태에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCR γ 쇠이고, 제2 TCR 서브유닛은 TCR δ 쇠이다. 다른 실시양태에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCR δ 쇠이고, 제2 TCR 서브유닛은 TCR γ 쇠이다. TCR 서브유닛으로부터의 TCR 막횡단 도메인은 천연 TCR 막횡단 도메인, 그의 자연 또는 조작된 변이체, 또는 천연 또는 변이체 TCR 막횡단 도메인의 단편일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 TCR 막횡단 도메인은 개별적으로, 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2017/070608의 서열식별번호: 77-80 중 1개에 함유된 TCR 막횡단 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 TCR 막횡단 도메인은 개별적으로, WO 2017/070608의 서열식별번호: 1-4의 아미노산 서열을 포함한다.

[0366] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 TCR 막횡단 도메인에 더하여, 제1 및 제2 TCR 도메인은 또한 각각 제1 및 제2 연결 펩티드를 포함한다. 제1 및 제2 연결 펩티드는 각각 제1 및 제2 TCR 막횡단 도메인의 N-말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 제1 연결 펩티드는 제1 TCR 서브유닛의 연결 펩티드의 전부 또는 일부를 포함하고/거나 제2 연결 펩티드는 제2 TCR 서브유닛의 연결 펩티드의 전부 또는 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 막횡단 도메인 및 제1 연결 펩티드는 상이한 TCR 서브유닛으로부터 유래되고/거나 제2 막횡단 도메인 및 제2 연결 펩티드는 상이한 TCR 서브유닛으로부터 유래된다. TCR 서브유닛으로부터의 연결 펩티드는 천연 TCR 연결 펩티드, 그의 자연 또는 조작된 변이체, 또는 천연 또는 변이체 TCR 연결 펩티드의 단편일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 연결 펩티드는 개별적으로, WO 2017/070608의 서열식별번호: 77-80 중 1개에 함유된 연결 펩티드의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 연결 펩티드는 개별적으로, WO 2017/070608의 서열식별번호: 5-12의 아미노산 서열을 포함한다.

[0367] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 TCR 도메인은 각각 제1 및 제2 TCR 불변 도메인을 포함한다. 제1 및 제2 TCR 불변 도메인은 각각 제1 및 제2 TCR 막횡단 도메인의 C-말단에 위치한다. 제1 및/또는 제2 TCR 도메인이 TCR 연결 펩티드를 포함하는 경우에, TCR 불변 도메인은 TCR 연결 펩티드의 C-말단에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 TCR 불변 도메인은 제1 TCR 서브유닛의 불변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하고/거나 제2 TCR 불변 도메인은 제2 TCR 서브유닛의 불변 도메인의 전부 또는 일부를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 TCR 불변 도메인은 TCR α 및 β 서브유닛 불변 도메인, 또는 TCR γ 및 δ 서브유닛 불변 도메인으로부터 유래된다. TCR 서브유닛으로부터의 TCR 불변 도메인은 천연 TCR 불변 세포내 도메인, 그의 자연 또는 조작된 변이체, 또는 천연 또는 변이체 TCR 불변 도메인의 단편일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 TCR 불변 도메인은 개별적으로, 서열식별번호: 172, 174, 176, 178, 180 또는 182의 아미노산 서열 또는

그의 야생형 등가물을 포함한다.

- [0368] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 TCR 도메인은 각각 제1 및 제2 TCR 세포내 도메인을 포함한다. 제1 및 제2 TCR 세포내 도메인은 각각 제1 및 제2 TCR 막횡단 도메인의 C-말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 제1 TCR 세포내 도메인은 제1 TCR 서브유닛의 세포내 도메인의 전부 또는 일부를 포함하고/거나 제2 TCR 세포내 도메인은 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인의 전부 또는 일부를 포함한다. TCR 서브유닛으로부터의 TCR 세포내 도메인은 천연 TCR 세포내 도메인, 그의 자연 또는 조작된 변이체, 또는 천연 또는 변이체 TCR 세포내 도메인의 단편일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 TCR 세포내 도메인은 개별적으로, WO 2017/070608의 서열식별번호: 77-80 중 1개에 함유된 TCR 세포내 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 TCR 세포내 도메인은 개별적으로, WO 2017/070608의 서열식별번호: 13-14의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0369] 일부 실시양태에서, 키메라 TCR의 제1 폴리펩티드쇄는 제1 TCR 막횡단 도메인에 대해 C-말단에 제1 보조 세포내 도메인을 추가로 포함하고/거나 키메라 TCR의 제2 폴리펩티드쇄는 제2 막횡단 도메인에 대해 C-말단에 제2 보조 세포내 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 보조 세포내 도메인은 TCR 공동 자극 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 공동자극 도메인은 WO 2017/070608의 서열식별번호: 70 또는 71의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함한다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 제1 TCR 도메인은 제1 TCR 서브유닛의 단편이고/거나 제2 TCR 서브유닛은 제2 TCR 서브유닛의 단편이다.
- [0371] 키메라 TCR을 형성하는 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 연결된다. 일부 실시양태에서, 키메라 TCR을 형성하는 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 디설피드 결합에 의해 연결된다. 일부 실시양태에서, 키메라 TCR을 형성하는 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 제1 연결 펩티드 내의 잔기와 제2 연결 펩티드 내의 잔기 사이의 디설피드 결합에 의해 연결된다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 연결되거나 또는 달리 회합된다. 일부 실시양태에서, 회합된 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 적어도 1개의 TCR-연관 신호전달 모듈, 예컨대 예를 들어 CD3 δ ϵ , CD3 γ ϵ 및 ζ ζ 를 동원할 수 있다. 특정 실시양태에서, 회합된 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 각각의 CD3 δ ϵ , CD3 γ ϵ , 및 ζ ζ 를 동원하여 TCR-CD3 복합체를 형성할 수 있다.
- [0373] 일부 실시양태에서, 제1 폴리펩티드쇄는 제1 폴리펩티드쇄에 포함된 제1 TCR 도메인과, scFv, Fv, 또는 Fab 단편의 항-글리코-cMET VH 또는 VL 사이에 제1 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리펩티드쇄는 제2 폴리펩티드쇄에 포함된 제2 TCR 도메인과, scFv, Fv, 또는 Fab 단편의 항-글리코-cMET VH 또는 VL 사이에 제2 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 펩티드 링커 및/또는 제2 펩티드 링커는 약 5 내지 약 70개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 링커는 이뮤노글로불린 또는 T 세포 수용체 서브유닛으로부터의 불변 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 링커는 이뮤노글로불린 불변 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 예를 들어, CH1 또는 CL 도메인을 포함하는 상기 기재된 실시양태에서, CH1 또는 CL 도메인은 TCR 도메인과 항-글리코-cMET 결합 단편, 또는 그의 하위부분 (예를 들어, VH 또는 VL) 사이의 링커로서 기능한다. 이뮤노글로불린 불변 도메인은 또한, CH1 또는 CL에 더하여, CH2, CH3 또는 CH4 도메인 또는 그의 단편일 수 있다. 이뮤노글로불린 불변 도메인은 IgG (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4), IgA (예를 들어, IgA1 또는 IgA2), IgD, IgM, 또는 IgE 중쇄로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 불변 도메인은 인간 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4), IgA (예를 들어, IgA1 또는 IgA2), IgD, IgM 또는 IgE 중쇄로부터 유래될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 기재된 TCR 불변 도메인 또는 그의 단편은 TCR 도메인과 항-글리코-cMET 결합 단편, 또는 그의 하위부분 (예를 들어, VH 또는 VL) 사이의 링커로서 기능한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 링커는 서로 결합할 수 있다.
- [0374] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 절단가능한 펩티드 링커에 의해 적어도 일시적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 푸린-p2A 절단가능한 펩티드이다. 절단가능한 펩티드 링커는 2개의 폴리펩티드쇄의 발현을 용이하게 할 수 있다. 절단가능한 펩티드 링커는 단백질 번역 동안 및/또는 직후에 제1 폴리펩티드쇄를 제2 폴리펩티드쇄와 일시적으로 회합시키도록 구성될 수 있다.
- [0375] 일부 실시양태에서, 키메라 TCR은 문헌 [Liu et al., 2021, Sci Transl Med] 및 WO 2020/029774에 기재된 바와 같은 합성 T 세포 수용체 및 항원 수용체 (STAR)이며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0376] 일부 측면에서, STAR은, N-에서 C-말단으로, 항-글리코-cMET 가변 중쇄 및 TCR α 쇄 불변 영역 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 절단가능한 펩티드 링커; 및 항-글리코-cMET 가변 경쇄 및 TCR β 쇄 불변 영역 도메인을 포

함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다 (배위 STAR 1).

[0377] 다른 측면에서, STAR은, N-에서 C-말단으로, 항-글리코-cMET 가변 중쇄 및 TCR β 쇄 불변 영역 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 절단가능한 펩티드 링커; 및 항-글리코-cMET 가변 경쇄 및 TCR α 불변 영역 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다 (배위 STAR 2).

[0378] 다른 측면에서, STAR은, N-에서 C-말단으로, 항-글리코-cMET 가변 경쇄 및 TCR α 쇄 불변 영역 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 절단가능한 펩티드 링커; 및 항-글리코-cMET 가변 중쇄 및 TCR β 불변 영역 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다 (배위 STAR 3).

[0379] 다른 측면에서, STAR은, N-에서 C-말단으로, 항-글리코-cMET 가변 경쇄 및 TCR β 쇄 불변 영역 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 절단가능한 펩티드 링커; 및 항-글리코-cMET 가변 중쇄 및 TCR α 불변 영역 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다 (배위 STAR 4).

[0380] 특정 실시양태에서, 배위 STAR 1 내지 STAR 4 중 어느 하나의 TCR α 쇄 불변 영역 도메인 및 TCR β 쇄 불변 영역 도메인은 각각 TCR γ 및 TCR δ 불변 영역 도메인에 의해 대체될 수 있다.

[0381] 본 개시내용의 키메라 TCR은 T 세포에서 내인성으로 발현되는 TCR-연관 신호전달 분자 (예를 들어, CD3 γ ϵ , CD3 δ ϵ , 및 ζ ζ)와 복합체를 형성할 수 있다. 이들 복합체는 그의 표적에 의한 항-글리코-cMET 가변 중쇄 및 경쇄의 결합에 의해 제어되는 TCR 신호전달을 제공한다.

[0382] 본 개시내용의 키메라 TCR은 넘버링된 실시양태 735 내지 834에 추가로 기재되어 있다.

[0383] 5.4.1. TCR 불변 도메인

[0384] TCR 불변 도메인과 관련하여, 키메라 TCR은 예를 들어 인간 말초 혈액 T 세포로부터 유래된 불변 영역을 포함하도록 설계될 수 있다. 본 개시내용에 따른 키메라 TCR에 사용하기 위한 TCR 불변 영역에 대한 뉴클레오티드 및 상응하는 아미노산 서열은 표 5에 제공된다.

표 5 TCR 불변 영역에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
TCR α 불변 영역 - 핵산 (인간)	gatatccagaaccctgacccctgtgtctatcaactccgggactctaaatcca gtgacaaagtctgtctgctattcaccgattttgattctcaacaaatgtgtcac aaagtaaggattctgtgtgtatcacagacaaatgtgtgctagacatgag gtctatggactcaagagcaacagtctgtgctggagcaacaaatctga ctttgcatgtgcaaacgccttcaacaacagcattatccagaagacacctct tcccagcccagaaagttcctgtgtgtcaagctggtcgagaaagctttg aaacagatacgaacctaaacttcaaaacctgtcagtgatgggtccgaat cctcctcctgaaagtggccgggttaactgtctcatgacgctgaggctgtgt ccagc	304
TCR α 불변 영역 - 아미노산 (인간)	XIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNL SVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS X=Asp, Asn, His, Tyr	305
TCR α 불변 영역 - 아미노산 (뮤린); 시스템 돌연변이체	Aatatccagaaccagaaacctgtgtgtaccagttaaaagatctcggtct caggacagcaccctctgctgttccagcttgactcccaaatcaatgtgc cgaaaacatggaatctggaacgttcatcagcaaaaatctgtgtggac atgaaagctatggattccaagagcaatggggccattgctggagcaacca gacaagcttcacctccaagatatctcaaaagagaccaacgccacctacc ccagttcagacgttccctgtgtatgccagttgactgagaaaagcttgaac agatatgaacctaaacttcaaaacctgtcagttatggactcgaatcctcc tgtgaaagtagccgatttaacctgtcatgacgctgaggctgtgtccag ttga	306
TCR α 불변 영역 - 아미노산 (뮤린); 시스템 돌연변이체	XIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT MESGTFITDKTVLDMKAMDSKSN GAI AWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVP CDATLTKSFETDMNLFQN LSVMGLRILLKVAGFNLLMTLRLWSS 1에서 X, x=Asp, Asn, His, Tyr	307
TCR β 불변 영역 - 핵산 (인간)	gaggacctgaaaaacgtgttccccaccgaagtgccgtcttgaaccatc agaagcagagatctccacacccaaaaggccacatggtgtgctgtgcc acaggcttctccccaccagtggaagctgagctgtgtgggtgaatgggaa ggaggtgcacagtggtgtgtcacagaccgcagccctcaaggagca gcccgcctcaatgactccagatactgctgagcagcgcctgagggtctc ggccacctctggcagaacccccgcaaccacttccgtgtcaagtccagtt ctacgggtctcggagaatgacgagtggaaccaggatagggccaaaccc gtcaccagatctgacgcgcgaggcctgggttagagcagactgtgcttt acctcggtgtctaccagcaagggtcctgtgtgccaccatcctcatgaga tcctgctagggaaggccacctgtatgtgtgtggtcagcgcctgtgtgtg atggccatgttcaagagaaggatttc	308
TCR β 불변 영역 - 아미노산 (인간)	EDLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELS WWWNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSR YCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCVQV FYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKD	309
TCR β 불변 영역 - 아미노산 (뮤린); 시스템 돌연변이체	gaggatctgagaaatgtgactccaccaaggtctcctgtttgagccatcaa aagcagagattgcaaaacaaacaaaggctaccctgtgtgtgtggccag gggtcttctccctgaccagtggaagctgagctgtgtgtgtgaatggcaaggga gggtccacagtggtgtcagcagcgaccctcaggcctacaaggagagcaat tatagctactgctgagcagcgcctgagggtctgtacctctgtgcaca atcctcgcaaccacttccgtgccaagtcagttccatgggtcttcagagga ggacaagtggccagaggggtcacccaaacctgtcacacagaacatcagt gcagaggcctggggccgagcagactgtggattacctcagcatcctatca acaaggggtctgtgtgccaccatcctcatgagatcctgctagggaagacc	310

[0385]

표 5 TCR 불변 영역에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열		
설명	서열	SEQ ID NO:
	accctgtatgctgtgctgtcagctacactggtggtgatggctatggctaaag aaagaattca	
TCRβ 불변 영역 - 아미노산 (류린); 시스테인 돌연변이체	EDLRNVTPPKVSLFEPESKAEIANKQKATLVCLARGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLS SRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQHGLSEEDKWPEG SPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	311
TCRγ 불변 영역 - 아미노산 (인간)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFP DVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLT VPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFFPIKTDVITM DPKDNC SKDANDTLLQLTNTSAYMYLLLLLKS VVY FAITCCLLRRTAFCCNGEKS	312
TCRγ 불변 영역 - 아미노산 (류린)	XKRLDADISPKPTIFLPSVAETNLHKTGTLYLCLLEKFFP DVIRVYWKEKDGNTILDSQEGDTLKTNDTYMKFSWLT VPERAMGKEHRCIVKHENNKGGADQEIFFPSIKKVAV STKPTTCWQDKNDVLQLQFTITSAYTYTLLLLLKS VIYL AII SFLLRRTSVCGNEKKS	313
	X = 임의의 자연 발생 아미노산	
TCRδ 불변 영역 - 아미노산 (인간)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVEFYPKDIRINLVSS KKITEFDPAIVISPSGKYSAVKLGQYEDSNSVTC SVQH DNKTVHSTD FVEKTDSTDHVKPKETENTKQPSK SCH KPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTAVNFLLTAK LFFL	314
TCRδ 불변 영역 - 아미노산 (류린)	XSQPPAKPSVFIMKNGTNVACLVKDFYPKEVTISLRSS KKIVEFDPAIVISPSGKYSAVKLGQYGD SNSVTC SVQH NSETVHSTD FEPYANSFNNEKLPEPENDTQISEPCY G PRVT VHTEKVNMMSLTVLGLRLLFAKTIINFLLT VKLF F	315
	X = 임의의 자연 발생 아미노산	

[0386]

[0387]

특정 실시양태에서, 키메라 TCR의 TCR 불변 도메인은 키메라 TCR의 2개의 TCR 불변 도메인 사이에 추가의 결합을 제공하도록 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표 5에 제시된 바와 같이, 야생형 인간 TCR α 불변 도메인의 위치 48에 상응하는 잔기는 시스테인으로 돌연변이되고, 야생형 인간 TCR β 불변 도메인의 위치 57에 상응하는 잔기는 시스테인으로 돌연변이된다. 이는 TCR α 및 TCR β 불변 도메인 사이에 디설피드 연결의 형성을 발생시켜, 키메라 TCR의 제1 및 제2 폴리펩티드쇄 사이에 디설피드 결합을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 표 5에 제시된 바와 같이, 야생형 인간 TCR α 불변 도메인의 위치 85에 상응하는 잔기는 알라닌으로 돌연변이되고, 야생형 인간 TCR β 불변 도메인의 위치 88에 상응하는 잔기는 글리신으로 돌연변이된다. 다시, 이는 TCR α 및 TCR β 불변 영역 사이에 디설피드 연결의 형성을 발생시킨다.

[0388]

5.4.2. 절단가능한 링커

[0389]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 키메라 TCR의 2개의 폴리펩티드쇄는 절단가능한 펩티드 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 키메라 TCR의 2개의 폴리펩티드쇄는 2개의 폴리펩티드쇄 사이에 프로테아제 절단 부위를 제공하는 푸린-P2A 펩티드 링커를 통해 연결된다. 따라서, 2개의 폴리펩티드쇄는 융합 단백질로 전사 및 번역될 수 있고, 이는 후속적으로 프로테아제에 의해 별개의 단백질 서브유닛으로 절단된다. 일부 실시양태에서, 2개의 생성된 단백질 서브유닛은 디설피드 결합을 통해 공유 결합되고, 이는 후속적으로 T 세포의 내인성 CD3 서브유닛과 복합체를 형성한다.

[0390]

일부 실시양태에서, 푸린-P2A 펩티드 링커는 서열 RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (서열식별번호: 316)를 포함한다.

[0391]

일부 실시양태에서, 푸린-P2A 펩티드 링커는 서열 ATNFSLLKQAGDVEENPGP (서열식별번호: 317)를 포함한다.

[0392]

5.5 뉴라미니다제

[0393]

시알산은 세포 표면 상의 당단백질 또는 당지질 상의 글리칸의 말단 당이고, 종양 형질전환 및 악성 진행 동안 비정상적으로 발현되는 것으로 나타났다. 과다시알릴화는 시알릴트랜스퍼라제/시알리다제의 이상 발현으로 인해 종양 조직에서 빈번하게 발생한다. 이는 가속화된 암 진행을 발생시킬 수 있다. 시알릴화는 면역 회피를 용이하게 하고, 종양 증식 및 전이를 증진시키고, 종양 혈관신생을 돕고, 아포토시스 및 암 요법에 저항하는 것을 보조한다.

[0394]

본 개시내용의 CAR을 발현하는 숙주 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 CAR과 함께 세포 표면 또는 분비된 뉴라미니다제 (시알리다제)를 공동발현하도록 조작될 수 있다. 이중 막형단을 통해 세포 표면에 고정된 세포 표면 뉴라미니다제는 숙주 세포 당편집 활성을 제공한다. 이는 CAR-T 세포 및 면역 세포, 예컨대 선천성 NK 세

포 및 단핵구의 세포독성 효과 및 항종양 효능을 증진시킨다. CAR 및 조작된 뉴라미니다제를 공동발현하는 숙주 세포는 PCT 공개 번호 WO2020/236964에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0395] 뉴라미니다제는 본원에 기재된 CAR과 함께 숙주 세포에서 공동발현될 수 있다. 뉴라미니다제 및 CAR을 공동발현하는 예시적인 숙주 세포는 구체적 실시양태에 기재되어 있다.

[0396] 뉴라미니다제는 본원에 기재된 융합 단백질의 도메인으로서 포함될 수 있다.

[0397] 특정 실시양태에서, 뉴라미니다제는 EC 3.2.1.18 또는 EC 3.2.1.129이다.

[0398] 일부 실시양태에서, 뉴라미니다제는 미크로모노스포라 비리디파시엔스로부터 유래된다.

[0399] 일부 측면에서, 뉴라미니다제는 하기에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

```
GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALVTPDGDLLASYDGRPTGIDAPGPNILQ
RRSTDGGRTWGEQQVWSAGQTTAPIKGFSDPSTLVLDRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTD
PADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDGWRSRFAASGEGIQLRYPHAGRLIQQYTI
INAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMDEKNTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAV
STDGGHSYGPVTIDRDLDPDTNNASIIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTPVPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG (SEQ ID
NO:318).
```

[0400]

[0401] 뉴라미니다제는 뉴라미니다제를 발현하도록 조작된 숙주 세포의 표면에 보유될 수 있거나, 또는 뉴라미니다제를 발현하도록 조작된 숙주 세포에 의해 분비될 수 있다. 뉴라미니다제를 발현하도록 조작된 숙주 세포는 예를 들어 뉴라미니다제를 코딩하는 벡터를 포함할 수 있다.

[0402] 5.6 MicA바디

[0403] 본 개시내용은 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 및 항원-결합 단편을 포함하는 MicA바디를 제공한다. MicA바디는 항체 또는 항원-결합 단편 및 조작된 MHC-부류 I-쇄-관련 (MIC) 단백질 도메인을 포함하는 융합 단백질이다. MIC 단백질은 NK 세포의 표면 상에서 발현된 인간 NKG2D 수용체의 천연 리간드이고, MIC 단백질의 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인은 NKG2D 수용체에 대한 결합 부위를 제공한다. 조작된 MIC 단백질 도메인 (예를 들어, 조작된 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인)을 암-표적화 항체 또는 항원-결합 단편에 융합시킴으로써, 조작된 MIC 단백질 도메인에 결합할 수 있는 조작된 NKG2D 수용체를 발현하는 T-세포를 암 세포에 표적화할 수 있다. 본 개시내용의 MicA바디에 포함될 수 있는 조작된 MIC 단백질 도메인, 및 조작된 MIC 단백질 도메인에 결합할 수 있는 NKG2D 수용체, CAR 및 NKG2D 수용체를 포함하는 CAR T 세포는 미국 공개 번호 US 2011/0183893, US2011/0311561, US 2015/0165065, 및 US 2016/0304578 및 PCT 공개 번호 WO 2016/090278, WO 2017/024131, WO 2017/222556, 및 WO 2019/191243에 기재되어 있으며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0404] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 NKG2D 리간드 (예컨대 MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4, ULBP5, ULBP6 또는 OMCP)의 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인과 적어도 80% 동일하거나 상동성인 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인을 포함한다. MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4, ULBP5, ULBP6 및 OMCP의 예시적인 아미노산 서열은 각각 WO 2019/191243의 서열식별번호: 1-9로 제시되며, 그의 서열은 본원에 참조로 포함된다. 다른 실시양태에서, $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인은 NKG2D 리간드의 천연 또는 자연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인과 85% 동일하다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인은 천연 NKG2D 리간드 단백질의 천연 또는 자연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인과 90% 동일하고, 비-천연 NKG2D에 결합한다.

[0405] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 인간 MICA 또는 MICB 단백질의 천연 또는 자연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인과 적어도 80% 동일하거나 상동성인 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인을 포함하고, NKG2D에 결합한다. 일부 실시양태에서, $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인은 인간 MICA 또는 MICB 단백질의 천연 또는 자연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인과 85% 동일하고, NKG2D에 결합한다. 다른 실시양태에서, $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인은 인간 MICA 또는 MICB 단백질의 천연 또는 자연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 플랫폼 도메인과 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, NKG2D에 결합한다.

[0406] 일부 실시양태에서, NKG2D 리간드의 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인에서의 특이적 돌연변이는 그 자체가 천연 NKG2D 리간드에 대한 감소된 친화도를 갖도록 조작된, 비-천연 NKG2D 수용체에 결합하는 비-천연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인을 생성하도록 이루어질 수 있다. 이는 예를 들어 유전자 조작을 통해 수행될 수 있다. 이렇게 변형된 비-천연 NKG2D 수용체를 사용하여, 면역계의 NK- 또는 T-세포의 표면 상에 비-천연 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인으로 구성된 분자에 우선적으로 결

합하고 그에 의해 활성화될 수 있는 NKG2D-기반 CAR을 생성할 수 있다. 이들 비-천연 NKG2D 수용체 및 그의 동족 비-천연 NKG2D 리간드의 쌍은 전통적인 CAR-T 세포 및 CAR-NK 세포와 비교하여 암 및 바이러스 감염을 치료하기 위한 중요한 안전성, 효능 및 제조 이점을 제공할 수 있다. NKG2D-기반 CAR을 갖는 CAR-T 세포 및 CAR-NK 세포의 활성화는 MicA바디의 투여에 의해 제어될 수 있다. 유해 사건이 발생하는 경우에, MicA바디의 투여 요법은 주입된 CAR 세포를 파괴하기 위해 유도 자살 메커니즘을 배치해야 하는 것보다 변형될 수 있다.

[0407] MicA바디는 항체 또는 항원-결합 단편을 링커, 예를 들어 APTSSSGGGG (서열식별번호: 319), GGGG (서열식별번호: 320), 또는 GGGG (서열식별번호: 293)를 통해 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인에 부착시킴으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인은, 예를 들어 WO 2019/191243에 기재된 바와 같이 IgG 중쇄 또는 경쇄의 C-말단에 융합될 수 있다.

[0408] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFRLCDRQKCRAPQGGWAEDVLGNKTWDRETRDLTGWGTTLMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFFYDGLFSLQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNVRNFLKEDAMETDIGYRLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV (서열식별번호: 321) (MICA25.17)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0409] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFRLCDRQKCRAPQGGWAEDVLGNKTWDRETRDLTGWGTFLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFFYDGLFSLQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNVRNFLKEDAMETDRSGLLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV (서열식별번호: 322) (MICA25.18)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0410] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 AAEPHLSYDITVTPKFRPGPRWCAVQGGVDEKFTLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLEVVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATTLYTWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (서열식별번호: 323) (ULBP2.S1)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0411] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 AAEPHLSYDITVTPKFRPGPRWCAVQGGVDEKFTLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLEVVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATLMRIWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (서열식별번호: 324) (ULBP2.S2)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0412] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 AAEPHLSYDITVTPKFRPGPRWCAVQGGVDEKFTLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLEVVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATKLYLWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (서열식별번호: 325) (ULBP2.S3)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0413] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 AAEPHSLWYNFTI IHLPRHGQQWCEVQSVDQKNFLSYDCGSDKVL SMGHLEEQLYATDAWGKQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCESEADGYIRGSWQFSFDGKFLFLDSNNRKWTVVHAGARRMKEKWEKDSGLTTDLIRRSMDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP (서열식별번호: 326) (ULBP3.S1)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0414] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 AAEPHSLWYNFTI IHLPRHGQQWCEVQSVDQKNFLSYDCGSDKVL SMGHLEEQLYATDAWGKQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCESEADGYIRGSWQFSFDGKFLFLDSNNRKWTVVHAGARRMKEKWEKDSGLTTYFYLRSMGDCSWLRDFLMHRKKRLEPTAP (서열식별번호: 327) (ULBP3.S2)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0415] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 EPHLSYDITVTPKFRPGPRWCAVQGGVDEKFTLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLEVVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATILWQTSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (서열식별번호: 328) (ULBP2.C)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0416] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열 EPHLSYDITVTPKFRPGPRWCAVQGGVDEKFTLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLEVVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATLLWGWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (서열식별번호: 329) (ULBP2.R)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0417] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열

EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLEHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQK
AEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATMFWSWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (서열식별번호: 330)
(ULBP2.AA)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0418] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 MicA바디는 아미노산 서열
EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLEHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQK
AEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATLMWQWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (서열식별번호: 331)
(ULBP2.AB)를 포함하는 조작된 $\alpha 1-\alpha 2$ 도메인을 포함한다.

[0419] 예시적인 조작된 NKG2D 수용체는 아미노산 서열
NSLFNQEVQIPLTESYCGPCPNWICYKNNCYQFFDESKNWEYSQASCSQNASLLKVYSKEDQDLLKLKVSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTI
IEMQKGDICALYASSFKGYIENCSTPTYICMQRV (서열식별번호: 332)를 포함하며, 여기서 위치 73의 티로신은 또 다른
아미노산으로, 예를 들어 알라닌으로 대체되었다.

[0420] 또 다른 예시적인 조작된 NKG2D 수용체는 아미노산 서열
FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPNWICYKNNCYQFFDESKNWEYSQASCSQNASLLKVYSKEDQDLLKLKVSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLL
TIEMQKGDICALYASSFKGYIENCSTPTYICMQRV (서열식별번호: 333)를 포함하며, 여기서 위치 75 및 122의 티로신은
또 다른 아미노산으로, 예를 들어 위치 75에서 알라닌으로 및 위치 122에서 페닐알라닌으로 대체되었다.

[0421] 5.7 핵산, 재조합 벡터 및 숙주 세포

[0422] 본 개시내용은 항-글리코-cMET 항체에 대한 이뮤노글로불린 경쇄 및 중쇄 유전자를 코딩하는 핵산 분자, 이러한
핵산을 포함하는 벡터, 및 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체를 생산할 수 있는 숙주 세포를 포괄한다. 특정
측면에서, 핵산 분자는 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 및 항체-결합 단편 (예를 들어, 섹션 5.1 및 넘버링
된 실시양태 1 내지 657에 기재된 바와 같음), 뿐만 아니라 이를 함유하는 융합 단백질 (예를 들어, 넘버링된
실시양태 664 내지 688에 기재된 바와 같음), 및 키메라 항원 수용체 (예를 들어, 섹션 5.3 및 넘버링된 실시양
태 689 내지 724에 기재된 바와 같음) 및 키메라 TCR (예를 들어, 섹션 5.4 및 넘버링된 실시양태 735 내지 834
에 기재된 바와 같음)을 코딩하고, 숙주 세포는 이를 발현할 수 있다. 본 개시내용의 예시적인 벡터는 넘버링
된 실시양태 837 내지 839에 기재되어 있고, 예시적인 숙주 세포는 넘버링된 실시양태 840 내지 846에 기재되어
있다.

[0423] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 숙주 세포에서의 이뮤노글로불린 경쇄 및 중쇄 유전자의 재조합 발현에
의해 제조될 수 있다. 항체를 재조합적으로 발현시키기 위해, 항체의 이뮤노글로불린 경쇄 및 중쇄를 코딩하는
DNA 단편을 보유하는 1개 이상의 재조합 발현 벡터로 숙주 세포를 형질감염시켜 경쇄 및 중쇄가 숙주 세포에서
발현되도록 하고, 임의로 숙주 세포가 배양되는 배지 내로 분비되도록 하며, 이러한 배지로부터 항체를 회수할
수 있다. 표준 재조합 DNA 방법론, 예컨대 문헌 [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition
(Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), Current Protocols in
Molecular Biology (Ausubel, F. M. et al., eds., Greene Publishing Associates, 1989)] 및 미국 특허 번호
4,816,397에 기재된 것을 사용하여 항체 중쇄 및 경쇄 유전자를 획득하고, 이들 유전자를 재조합 발현 벡터 내
로 혼입시키고, 벡터를 숙주 세포 내로 도입한다.

[0424] 이러한 항-글리코-cMET 항체를 코딩하는 핵산을 생성하기 위해, 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 코딩하는 DNA 단편을
먼저 획득한다. 이들 DNA는 예를 들어 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 사용하여 경쇄 및 중쇄 가변 서열을 코딩
하는 배선 DNA 또는 cDNA의 증폭 및 변형에 의해 획득할 수 있다. 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한
배선 DNA 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, "VBASE" 인간 배선 서열 데이터베이스 참조; 또한
문헌 [Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S.
Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson et al., 1992, J. Mol.
Biol. 22T:116-198; 및 Cox et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24:827-836] 참조; 이들 각각의 내용은 본원에 참
조로 포함됨).

[0425] 항-글리코-cMET 항체-관련 V_H 및 V_L 절편을 코딩하는 DNA 단편이 획득되면, 이들 DNA 단편을 표준 재조합 DNA
기술에 의해 추가로 조작하여, 예를 들어 가변 영역 유전자를 전장 항체쇄 유전자, Fab 단편 유전자 또는 scFv
유전자로 전환시킬 수 있다. 이들 조작에서, V_H - 또는 V_L -코딩 DNA 단편은 또 다른 단백질, 예컨대 항체 불변
영역 또는 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 DNA 단편에 작동가능하게 연결된다. 이와 관련하여 사용된 용어 "
작동가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편에 의해 코딩된 아미노산 서열이 인-프레임으로 유지되도록 2개의 DNA

단편이 연결된 것을 의미하는 것으로 의도된다.

- [0426] V_H 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 V_H -코딩 DNA를 중쇄 불변 영역 (CH_1 , CH_2 , CH_3 및 임의로 CH_4)을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결시키는 것에 의해 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4 , IgA , IgE , IgM 또는 IgD 불변 영역일 수 있지만, 특정 실시양태에서는 IgG_1 또는 IgG_4 불변 영역이다. Fab 단편 중쇄 유전자의 경우, V_H -코딩 DNA는 중쇄 CH_1 불변 영역만을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결될 수 있다.
- [0427] V_L 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 V_L -코딩 DNA를 경쇄 불변 영역 CL을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결시키는 것에 의해 전장 경쇄 유전자 (뿐만 아니라 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있지만, 특정 실시양태에서는 카파 불변 영역이다.
- [0428] scFv 유전자를 생성하기 위해, V_H - 및 V_L -코딩 DNA 단편을 가요성 링커를 코딩하는, 예를 들어 아미노산 서열 $(Gly_4\sim Ser)_3$ 을 코딩하는 또 다른 단편에 작동가능하게 연결시켜, V_H 및 V_L 서열이 가요성 링커에 의해 연결된 V_H 및 V_L 영역을 갖는 인접 단일쇄 단백질로서 발현될 수 있도록 할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al., 1988, Science 242:423-426; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554] 참조).
- [0429] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체를 발현시키기 위해, 상기 기재된 바와 같이 수득된 부분 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA를 유전자가 전사 및 번역 제어 서열에 작동가능하게 연결되도록 발현 벡터 내로 삽입한다. 이와 관련하여, 용어 "작동가능하게 연결된"은 벡터 내의 전사 및 번역 제어 서열이 항체 유전자의 전사 및 번역을 조절하는 그의 의도된 기능을 수행하도록 항체 유전자가 벡터 내로 라이게이션된 것을 의미하는 것으로 의도된다. 발현 벡터 및 발현 제어 서열은 사용된 발현 숙주 세포와 상용성하도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터 내로 삽입될 수 있거나, 또는 보다 전형적으로 둘 다의 유전자는 동일한 발현 벡터 내로 삽입된다.
- [0430] 항체 유전자는 표준 방법 (예를 들어, 항체 유전자 단편 및 벡터 상의 상보적 제한 부위의 라이게이션, 또는 제한 부위가 존재하지 않는 경우에 평활 단부 라이게이션)에 의해 발현 벡터 내로 삽입된다. 항-글리코-cMET 항체-관련 경쇄 또는 중쇄 서열의 삽입 전에, 발현 벡터는 이미 항체 불변 영역 서열을 보유할 수 있다. 예를 들어, 항-글리코-cMET 모노클로날 항체-관련 V_H 및 V_L 서열을 전장 항체 유전자로 전환시키는 하나의 접근법은 V_H 절편이 벡터 내의 CH 절편(들)에 작동가능하게 연결되고 V_L 절편이 벡터 내의 CL 절편에 작동가능하게 연결되도록 이들을 각각 중쇄 불변 및 경쇄 불변 영역을 이미 코딩하는 발현 벡터 내로 삽입하는 것이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포로부터의 항체쇄의 분비를 용이하게 하는 신호 펩티드를 코딩할 수 있다. 항체쇄 유전자는 신호 펩티드가 항체쇄 유전자의 아미노 말단에 인-프레임으로 연결되도록 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 신호 펩티드는 이뮤노글로불린 신호 펩티드 또는 이중 신호 펩티드 (즉, 비-이뮤노글로불린 단백질로부터의 신호 펩티드)일 수 있다.
- [0431] 항체쇄 유전자에 더하여, 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서의 항체쇄 유전자의 발현을 제어하는 조절 서열을 보유한다. 용어 "조절 서열"은 항체쇄 유전자의 전사 또는 번역을 제어하는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 조절 서열은, 예를 들어 문헌 [Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif., 1990]에 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 조절 서열의 선택을 포함한 발현 벡터의 설계가 형질전환될 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 좌우될 수 있음을 인지할 것이다. 포유동물 숙주 세포 발현에 적합한 조절 서열은 포유동물 세포에서 높은 수준의 단백질 발현을 지시하는 바이러스 요소, 예컨대 시토메갈로바이러스 (CMV) (예컨대 CMV 프로모터/인핸서), 원숭이 바이러스 40 (SV40) (예컨대 SV40 프로모터/인핸서), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터

(AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함한다. 바이러스 조절 요소 및 그의 서열의 추가의 설명에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,168,062 (Stinski), 미국 특허 번호 4,510,245 (Bell et al.), 및 미국 특허 번호 4,968,615 (Schaffner et al.)를 참조한다.

[0432] 항체쇄 유전자 및 조절 서열에 더하여, 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 추가의 서열, 예컨대 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열 (예를 들어, 복제 기점) 및 선택 마커 유전자를 보유할 수 있다. 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017 (모두 Axel et al.) 참조). 예를 들어, 전형적으로 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포에 약물, 예컨대 G418, 히그로마이신 또는 메토타렉세이트에 대한 저항성을 부여한다. 적합한 선택 마커 유전자는 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR) 유전자 (메토타렉세이트 선택/중폭과 함께 DHFR^r 숙주 세포에서 사용하기 위함) 및 neo 유전자 (G418 선택을 위함)를 포함한다. 경쇄 및 중쇄의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 발현 벡터(들)를 표준 기술에 의해 숙주 세포 내로 형질감염시킨다. 다양한 형태의 용어 "형질감염"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내로의 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 사용되는 매우 다양한 기술, 예를 들어 전기천공, 리포펙션, 인산칼슘 침전, DEAE-텍스트란 형질감염 등을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0433] 본 개시내용의 항체를 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현시키는 것이 가능하다. 특정 실시양태에서, 항체의 발현은 적절하게 폴딩되고 면역학적으로 활성인 항체를 최적 분비하는 진핵 세포, 예를 들어 포유동물 숙주 세포에서 수행된다. 본 개시내용의 재조합 항체를 발현시키기 위한 예시적인 포유동물 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포) (예를 들어, 문헌 [Kaufman 및 Sharp, 1982, Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같은 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는, 문헌 [Urlaub 및 Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220]에 기재된 DHFR^r CHO 세포 포함), NSO 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 세포를 포함한다. 항체 유전자를 코딩하는 재조합 발현 벡터를 포유동물 숙주 세포 내로 도입하는 경우에, 숙주 세포에서의 항체의 발현 또는 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 항체의 분비를 허용하기에 충분한 기간 동안 숙주 세포를 배양하는 것에 의해 항체가 생산된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 숙주 세포는 또한 무손상 항체의 부분, 예컨대 Fab 단편 또는 scFv 분자를 생산하는 데 사용될 수 있다. 상기 절차에 대한 변경은 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 숙주 세포를 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체의 경쇄 또는 중쇄 (둘 다가 아님)를 코딩하는 DNA로 형질감염시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0434] 예를 들어 섹션 5.3 및 넘버링된 실시양태 689 내지 724에 기재된 바와 같이 본 개시내용의 CAR의 발현을 위해, 숙주 세포는 T 세포, 바람직하게는 인간 T 세포인 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 세포가 종양 세포 상의 cMET와 가교될 때 항종양 면역을 나타낸다. 본 개시내용의 T 세포를 생산하는 상세한 방법은 섹션 5.7.1에 기재되어 있다.

[0435] 예를 들어 섹션 5.4 및 넘버링된 실시양태 735 내지 834에 기재된 바와 같이 본 개시내용의 키메라 TCR의 발현을 위해, 숙주 세포는 T 세포, 바람직하게는 인간 T 세포인 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 세포가 종양 세포 상의 글리코-cMET와 가교될 때 항종양 면역을 나타낸다. 본 개시내용의 T 세포를 생산하는 상세한 방법은 섹션 5.7.1에 기재되어 있다.

[0436] 글리코-cMET에 결합하는 데 필요하지 않은 경쇄 및 중쇄 중 어느 하나 또는 둘 다를 코딩하는 DNA의 일부 또는 전부를 제거하는 데 또한 재조합 DNA 기술이 사용될 수 있다. 이러한 말단절단된 DNA 분자로부터 발현된 분자는 또한 본 개시내용의 항체에 포괄된다.

[0437] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체의 재조합 발현을 위해, 제1 벡터는 중쇄 유래 폴리펩티드를 코딩하고, 제2 벡터는 경쇄 유래 폴리펩티드를 코딩하는 것인 본 개시내용의 2개의 발현 벡터로 숙주 세포를 공동-형질감염시킬 수 있다. 2개의 벡터는 동일한 선택 마커를 함유할 수 있거나, 또는 이들은 각각 별개의 선택 마커를 함유할 수 있다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 단일 벡터가 사용될 수 있다.

[0438] 일단 핵산이 항-글리코-cMET 항체의 1개 이상의 부분을 코딩하면, 예를 들어 상이한 CDR 서열을 갖는 항체, Fc 수용체에 대해 감소된 친화도를 갖는 항체, 또는 상이한 하위부류의 항체를 코딩하는 핵산을 생성하기 위해, 추가의 변경 또는 돌연변이를 코딩 서열 내로 도입할 수 있다.

[0439] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체는 또한 화학적 합성에 의해 (예를 들어, 문헌 [Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.]에 기재된 방법에 의해) 생산될 수 있다. 변이체 항체는 또한 무세포 플랫폼을 사용하여 생성될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Chu et al., Biochemia No. 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals) 및 Murray et al., 2013, Current Opinion in Chemical Biology,

17:420-426] 참조).

- [0440] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체가 재조합 발현에 의해 생산되었으면, 이는 이뮤노글로불린 분자의 정제를 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환, 친화성, 및 크기결정 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 시차 용해도에 의해, 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 및/또는 결합 단편은 정제를 용이하게 하기 위해 본원에 기재되거나 또는 달리 관련 기술분야에 공지된 이중 폴리펩티드 서열에 융합될 수 있다.
- [0441] 일단 분리되면, 항-글리코-cMET 항체를, 원하는 경우에, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 (예를 들어, 문헌 [Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology, Work 및 Burdon, eds., Elsevier, 1980] 참조), 또는 수퍼텍스(Superdex)TM 75 칼럼 (파마시아 바이오테크 아베(Pharmacia Biotech AB), 스웨덴 옉살라) 상에서의 겔 여과 크로마토그래피에 의해 추가로 정제할 수 있다.
- [0442] 5.7.1. T 세포에서의 CAR 및 키메라 TCR의 재조합 생산
- [0443] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-글리코-cMET CAR 또는 키메라 TCR을 코딩하는 핵산은 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 벡터를 사용하여 세포 내로 전달된다. CAR- 또는 키메라 TCR-발현 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터는 담체로서 형질도입된 세포, 또는 캡슐화 벡터, 결합 벡터 또는 네이키드 벡터의 무세포 국부 또는 전신 전달을 사용하여 상이한 유형의 진핵 세포 내로, 뿐만 아니라 조직 및 전체 유기체 내로 전달될 수 있다. 사용되는 방법은 안정한 발현이 필요하거나 충분한 임의의 목적을 위한 것일 수 있다.
- [0444] 다른 실시양태에서, CAR 또는 키메라 TCR 서열은 시험관내 전사된 mRNA를 사용하여 세포 내로 전달된다. 시험관내 전사된 mRNA CAR 또는 키메라 TCR은 담체로서 형질감염된 세포, 또는 캡슐화 mRNA, 결합 mRNA 또는 네이키드 mRNA의 무세포 국부 또는 전신 전달을 사용하여 상이한 유형의 진핵 세포 내로, 뿐만 아니라 조직 및 전체 유기체 내로 전달될 수 있다. 사용되는 방법은 일시적 발현이 필요하거나 충분한 임의의 목적을 위한 것일 수 있다.
- [0445] 또 다른 실시양태에서, 목적하는 CAR 또는 키메라 TCR은 트랜스포에 의해 세포에서 발현될 수 있다.
- [0446] 본 개시내용의 RNA 형질감염 방법의 하나의 이점은 RNA 형질감염이 본질적으로 일시적이고 벡터-없이 이루어진다는 것이고: RNA 트랜스진은 림프구에 전달되어 그 안에서 단기적 시험관내 세포 활성화 후에 임의의 추가의 바이러스 서열에 대한 필요 없이 최소 발현 카세트로서 발현될 수 있다. 이들 조건 하에, 숙주 세포 계능 내로의 트랜스진 통합 가능성은 없다. 세포의 클로닝은 RNA의 형질감염 효율 및 전체 림프구 집단을 균일하게 변형시키는 그의 능력으로 인해 필요하지 않다.
- [0447] 시험관내-전사된 RNA (IVT-RNA)에 의한 T 세포의 유전자 변형은 2가지의 상이한 전략을 이용하며, 둘 다는 다양한 동물 모델에서 연속적으로 시험되어 왔다. 세포를 리포펙션 또는 전기천공에 의해 시험관내-전사된 RNA로 형질감염시킨다. 바람직하게는, 전달된 IVT-RNA의 연장된 발현을 달성하기 위해 다양한 변형을 사용하여 IVT-RNA를 안정화시키는 것이 바람직하다.
- [0448] 시험관내 전사를 위한 주형으로서 표준화된 방식으로 사용되고 안정화된 RNA 전사체가 생산되는 방식으로 유전자 변형된 일부 IVT 벡터가 문헌에 공지되어 있다. 현재 관련 기술분야에서 사용되는 프로토콜은 하기 구조를 갖는 플라스미드 벡터에 기초한다: RNA 전사를 가능하게 하는 5' RNA 폴리머라제 프로모터, 이어서 비번역 영역(UTR)에 의해 3' 및/또는 5' 플랭킹된 관심 유전자, 및 50-70개의 A 뉴클레오티드를 함유하는 3' 폴리아데닐 카세트. 시험관내 전사 전에, 원형 플라스미드를 유형 II 제한 효소에 의해 폴리아데닐 카세트의 하류에서 선형화한다 (인식 서열은 절단 부위에 상응함). 따라서, 폴리아데닐 카세트는 전사체 내의 이후의 폴리(A) 서열에 상응한다. 이러한 절차의 결과로서, 일부 뉴클레오티드는 선형화 후에 효소 절단 부위의 일부로서 남아있고, 3' 단부에서 폴리(A) 서열을 연장하거나 차폐한다. 이러한 비생리학적 오버행이 이러한 구축물로부터 세포내에서 생산된 단백질의 양에 영향을 미치는지 여부는 명확하지 않다.
- [0449] RNA는 보다 전통적인 플라스미드 또는 바이러스 접근법에 비해 여러 이점을 갖는다. RNA 공급원으로부터의 유전자 발현은 전사를 필요로 하지 않고, 단백질 생성물은 형질감염 후에 신속하게 생산된다. 또한, RNA는 핵보다는 세포질에 대한 접근만을 획득해야 하기 때문에, 따라서 전형적인 형질감염 방법은 극히 높은 형질감염률을 발생시킨다. 또한, 플라스미드-기반 접근법은 관심 유전자의 발현을 구동하는 프로모터가 연구 중인 세포에서 활성일 것을 요구한다.

[0450] 또 다른 측면에서, RNA 구축물은 전기천공에 의해 세포 내로 전달될 수 있다. 예를 들어, US 2004/0014645, US 2005/0052630A1, US 2005/0070841A1, US 2004/0059285A1, US 2004/0092907A1에 교시된 바와 같은 제제 및 포유동물 세포 내로의 핵산 구축물의 전기천공 방법론을 참조한다. 임의의 공지된 세포 유형의 전기천공에 요구되는 전기장 강도를 비롯한 다양한 파라미터는 일반적으로 관련 연구 문헌뿐만 아니라 관련 기술분야의 수많은 특허 및 출원에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,678,556, 미국 특허 번호 7,171,264, 및 미국 특허 번호 7,173,116을 참조한다. 전기천공의 치료 용도를 위한 장치, 예를 들어 메드펄서(MedPulser)TM DNA 전기천공 요법 시스템 (이노비오(Inovio)/제네트로닉스(Genetronics), 캘리포니아주 샌디에고)이 상업적으로 입수가능하고, 이는 미국 특허 번호 6,567,694; 미국 특허 번호 6,516,223, 미국 특허 번호 5,993,434, 미국 특허 번호 6,181,964, 미국 특허 번호 6,241,701, 및 미국 특허 번호 6,233,482와 같은 특허에 기재되어 있으며; 전기천공은 또한 예를 들어 US20070128708A1에 기재된 바와 같이 시험관내 세포의 형질감염에 사용될 수 있다. 전기천공은 또한 핵산을 세포 내로 시험관내 전달하는 데 이용될 수 있다. 따라서, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 많은 이용가능한 장치 및 전기천공 시스템 중 임의의 것을 이용한, 발현 구축물을 포함한 핵산의 세포 내로의 전기천공-매개 투여는 관심 RNA를 표적 세포에 전달하기 위한 흥미로운 새로운 수단을 제시한다.

[0451] 5.7.1.1 T 세포의 공급원

[0452] 확장 및 유전자 변형 전에, T 세포의 공급원을 대상체로부터 획득한다. 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출될 수 있는 살아있는 유기체 (예를 들어, 포유동물)를 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 인간, 개, 고양이, 마우스, 래트, 및 그의 트랜스제닉 종을 포함한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0453] T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직 및 종양을 포함한 수많은 공급원으로부터 획득될 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 관련 기술분야에서 이용가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, T 세포는 대상체로부터 수집된 단위 혈액으로부터 통상의 기술자에게 공지된 임의의 수의 기술, 예컨대 피콜(Ficoll)TM 분리를 사용하여 획득될 수 있다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 분리반출술에 의해 획득된다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 림프구, 예컨대 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구 및 혈소판을 함유한다. 한 실시양태에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고, 후속 프로세싱 단계를 위해 세포를 적절한 완충제 또는 배지에 넣을 수 있다. 본 개시내용의 한 실시양태에서, 세포를 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 세척한다. 대안적 실시양태에서, 세척 용액은 칼슘이 결여되어 있고, 마그네슘이 결여될 수 있거나, 또는 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 결여될 수 있다. 다시, 놀랍게도, 칼슘의 부재 하에서의 초기 활성화 단계는 확대된 활성화를 유도한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 용이하게 인지할 바와 같이, 세척 단계는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 예컨대 반-자동화 "관통형" 원심분리기 (예를 들어, 코브(Cobe) 2991 세포 프로세서, 박스터 시토메이트(Baxter CytoMate), 또는 해모네틱스 셀 세이버(Haemonetics Cell Saver) 5)를 제조업체의 지침에 따라 사용하는 것에 의해 달성될 수 있다. 세척 후에, 세포는 다양한 생체적합성 완충제, 예컨대 예를 들어 Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, 플라스마라이트 A, 또는 완충제의 존재 또는 부재 하의 다른 염수 용액 중에 재현탁될 수 있다. 대안적으로, 분리반출술 샘플의 바람직하지 않은 성분을 제거하고, 세포를 배양 배지 중에 직접 재현탁시킬 수 있다.

[0454] 또 다른 실시양태에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어 퍼콜(PERCOLL)TM 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심 분리에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 분리된다. T 세포의 특정 하위집단, 예컨대 CD3⁺, CD28⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺ 및 CD45RO⁺ T 세포는 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 추가로 분리될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, T 세포는 항-CD3/항-CD28 (즉, 3 x 28)-접합된 비드, 예컨대 디나비즈(DYNABEADS)[®] M-450 CD3/CD28 T와 목적하는 T 세포의 양성 선택을 위해 충분한 기간 동안 인큐베이션 함으로써 분리된다. 한 실시양태에서, 기간은 약 30분이다. 추가 실시양태에서, 기간은 30분 내지 36시간 또는 그 초과 및 그 사이의 모든 정수 값의 범위이다. 추가 실시양태에서, 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 시간이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 기간은 10 내지 24시간이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 인큐베이션 기간은 24시간이다. 백혈병을 갖는 환자로부터의 T 세포의 단리를 위해, 보다 긴 인큐베이션 시간, 예컨대 24시간을 사용하는 것은 세포 수율을 증가시킬 수 있다. 다른 세포 유형과 비교하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 종양 조직 또는 면역곤상 개체로부터 종양 침윤 림프구 (TIL)를 분리하는 데 있어서 T 세포를 분리하는 데 보다 긴 인큐베이션 시간을 사용할 수 있다. 또한, 보다 긴 인큐베이션 시간을 사용하는 것은 CD8⁺ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하도록 하는 시간을 단순히 단축시키거나 연장시킴으로써 및/또는 비드 대 T 세포의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써 (본원에

추가로 기재된 바와 같음), T 세포의 하위집단을 배양 개시 시에 또는 과정 동안 다른 시점에 우선적으로 선택할 수 있다. 추가적으로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단을 배양 개시 시에 또는 다른 목적하는 시점에 우선적으로 선택할 수 있다. 통상의 기술자는 다중 라운드의 선택이 또한 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 특정 실시양태에서, 선택 절차를 수행하고 활성화 및 확장 과정에서 "비선택된" 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. "비선택된" 세포는 또한 추가의 선택 라운드에 적용될 수 있다.

[0455] 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 풍부화는 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 지시된 항체의 조합에 의해 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 지시된 모노클로날 항체의 각테일을 사용하는, 음성 자기 면역부착 또는 유동 세포측정법을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 $CD4^+$ 세포를 풍부화하기 위해, 모노클로날 항체 각테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 전형적으로 $CD4^+$, $CD25^+$, $CD62L^{hi}$, $GITR^+$, 및 $FoxP3^+$ 를 발현하는 조절 T 세포를 풍부화하거나 또는 양성 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, T 조절 세포는 항-CD25 접합된 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈된다.

[0456] 양성 또는 음성 선택에 의한 목적하는 세포 집단의 단리를 위해, 세포 및 표면 (예를 들어, 입자, 예컨대 비드)의 농도는 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는 (즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 20억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 한 실시양태에서, 10억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가 실시양태에서, 1억개 초과인 세포/ml가 사용된다. 추가 실시양태에서, 1천만, 1천5백만, 2천만, 2천5백만, 3천만, 3천5백만, 4천만, 4천5백만, 또는 5천만개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 7천5백만, 8천만, 8천5백만, 9천만, 9천5백만 또는 1억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가 실시양태에서, 1억2천5백만 또는 1억2천만개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화 및 세포 확장을 유발할 수 있다. 추가로, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의, 또는 많은 중앙 세포가 존재하는 샘플 (즉, 백혈병성 혈액, 중앙 조직 등)로부터의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 고농도의 세포를 사용하는 것은 정상적으로 보다 약한 CD28 발현을 갖는 $CD8^+$ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0457] 관련 실시양태에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면 (예를 들어, 입자, 예컨대 비드)의 혼합물을 유의하게 희석함으로써, 입자와 세포 사이의 상호작용이 최소화된다. 이것으로 입자에 결합될 다량의 목적하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어, $CD4^+$ T 세포는 보다 높은 수준의 CD28을 발현하고, 희석 농도에서 $CD8^+$ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 한 실시양태에서, 사용되는 세포의 농도는 5×10^6 개/ml이다. 다른 실시양태에서, 사용되는 농도는 약 1×10^5 개/ml 내지 1×10^6 개/ml, 및 그 사이의 임의의 정수 값일 수 있다.

[0458] 다른 실시양태에서, 세포를 2-10°C 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 시간 길이 동안 회전기 상에서 인큐베이션할 수 있다.

[0459] 자극을 위한 T 세포는 또한 세척 단계 후에 동결될 수 있다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포는 동결 용액 중에 현탁될 수 있다. 많은 동결 용액 및 파라미터가 관련 기술분야에 공지되어 있고 이러한 맥락에서 유용할 것이지만, 하나의 방법은 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% 플라스마라이트-A, 31.25% 텍스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민, 및 7.5% DMSO를 함유하는 배양 배지, 또는 예를 들어 헤스판 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 배지를 사용하는 것을 수반하고, 이어서 세포는 분당 1°의 속도로 -80°C로 동결되고, 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에서 저장된다. 다른 제어 동결 방법뿐만 아니라 -20°C에서 또는 액체 질소에서의 즉시 비제어 동결이 사용될 수 있다.

[0460] 특정 실시양태에서, 동결보존된 세포는 본원에 기재된 바와 같이 해동 및 세척되고, 본 개시내용의 방법을 사용

한 활성화 전에 실온에서 1시간 동안 휴지되도록 한다.

[0461] 또한, 본 개시내용과 관련하여, 본원에 기재된 바와 같은 확장된 세포가 필요할 수 있는 기간 전에 대상체로부터의 혈액 샘플 또는 분리반출물 생성물의 수집이 고려된다. 따라서, 확장된 세포의 공급원은 필요한 임의의 시점에 수집될 수 있고, 목적하는 세포, 예컨대 T 세포가 단리될 수 있고, 본원에 기재된 것과 같은 T 세포 요법으로부터 이익을 얻을 임의의 수의 질환 또는 상태를 위한 T 세포 요법에 추후 사용하기 위해 동결될 수 있다. 한 실시양태에서, 혈액 샘플 또는 분리반출물은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취된다. 특정 실시양태에서, 혈액 샘플 또는 분리반출물은 질환이 발생할 위험이 있지만 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취되고, 관심 세포는 단리되고, 추후 사용을 위해 동결된다. 특정 실시양태에서, T 세포는 확장되고, 동결되고, 추후 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 특정한 질환의 진단 직후에, 그러나 임의의 치료 전에 환자로부터 수집된다. 추가 실시양태에서, 세포는 작용제, 예컨대 나탈리주맙, 에팔리주맙, 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제 예컨대 캄파트, 항-CD3 항체, 시톡산, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 방사선조사에 의한 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 수의 관련 치료 양식 전에 대상체로부터의 혈액 샘플 또는 분리반출물로부터 단리된다. 이들 약물은 칼슘 의존성 포스파타제 칼시뉴린 (시클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장 인자 유도된 신호전달에 중요한 p70S6 키나제 (라파마이신)를 억제한다. (Liu et al., Cell 66:807-815, 1991; Henderson et al., Immun. 73:316-321, 1991; Bierer et al., Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993). 추가 실시양태에서, 세포는 환자를 위해 단리되고, 골수 또는 줄기 세포 이식, 또는 어느 하나의 화학요법제, 예컨대 플루다라빈, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 시클로포스파미드를 사용하는 T 세포 절제 요법과 함께 (예를 들어, 그 전에, 그와 동시에 또는 그 후에) 추후 사용을 위해 동결된다.

[0462] 본 개시내용의 추가 실시양태에서, T 세포는 치료 직후에 환자로부터 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물로의 치료 후에, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복될 기간 동안의 치료 직후에, 수득된 T 세포의 품질은 생체의 확장되는 그의 능력이 최적이거나 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용한 생체의 조작 후에, 이들 세포는 증진된 생체 및 생체내 확장을 위해 바람직한 상태일 수 있다. 따라서, 이러한 회복기 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함한 혈액 세포를 수집하는 것이 본 개시내용의 맥락 내에서 고려된다. 또한, 특정 실시양태에서, 특히 요법 후의 규정된 시간 윈도우 동안 대상체에서 특정한 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 확장이 유리한 상태를 생성하기 위해 가동화 (예를 들어, GM-CSF를 사용한 가동화) 및 조건화 요법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0463] 5.7.1.2 T 세포의 활성화 및 확장

[0464] T 세포는 일반적으로, 예를 들어 미국 특허 번호 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 미국 특허 출원 공개 번호 20060121005에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화되고 확장된다.

[0465] 일반적으로, 본 개시내용의 T 세포는 CD3/TCR 복합체 연관 신호를 자극하는 작용제 및 T 세포의 표면 상의 공동-자극 분자를 자극하는 리간드가 부착된 표면과의 접촉에 의해 확장된다. 특히, T 세포 집단은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 표면 상에 고정화된 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제 (예를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상의 보조 분자의 공동-자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포의 집단은 T 세포의 증식을 자극하는 데 적절한 조건 하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. $CD4^{+}$ T 세포 또는 $CD8^{+}$ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28 (디아클론(Diacclone), 프랑스 베산콘)을 포함하고, 관련 기술분야에 통상적으로 공지된 다른 방법과 같이 사용될 수 있다 (Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):1319-1328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999).

[0466] 특정 실시양태에서, T 세포에 대한 1차 자극 신호 및 공동-자극 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어, 각각의 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 또는 표면에 커플링될 수 있다. 표면에 커플링되는 경우에, 작용제는 동일한 표면에 (즉, "시스" 형태로) 또는 별개의 표면에 (즉, "트랜스" 형태

로) 커플링될 수 있다. 대안적으로, 하나의 작용제는 표면에 커플링되고 다른 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 세포 표면에 결합되고, 1차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 또는 표면에 커플링된다. 특정 실시양태에서, 둘 다의 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 작용제는 가용성 형태일 수 있고, 이어서 작용제에 결합할 표면, 예컨대 Fc 수용체 또는 항체 또는 다른 결합제를 발현하는 세포에 가교될 수 있다. 이와 관련하여, 본 개시내용에서 T 세포를 활성화 및 확장시키는 데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포 (APC)에 대해, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 번호 20040101519 및 20060034810을 참조한다.

[0467]

한 실시양태에서, 2종의 작용제는 비드 상에, 동일한 비드 상에, 즉 "시스"로, 또는 개별 비드에, 즉 "트랜스"로 고정화된다. 예로서, 1차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 공동-자극 신호를 제공하는 작용제는 항-CD28 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고; 둘 다의 작용제는 동일한 비드에 동등한 분자량으로 공동-고정화된다. 한 실시양태에서, $CD4^+$ T 세포 확장 및 T 세포 성장을 위해 비드에 결합된 각각의 항체의 1:1 비가 사용된다. 본 개시내용의 특정 측면에서, 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비는 1:1의 비를 사용하여 관찰된 확장과 비교하여 T 세포 확장의 증가가 관찰되도록 사용된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 1:1의 비를 사용하여 관찰된 확장과 비교하여 약 1 내지 약 3배의 증가가 관찰된다. 한 실시양태에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비는 100:1 내지 1:100 및 그 사이의 모든 정수 값의 범위이다. 본 개시내용의 한 측면에서, 항-CD3 항체보다 더 많은 항-CD28 항체가 입자에 결합되고, 즉 CD3:CD28의 비는 1 미만이다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체의 비는 2:1 초과이다. 하나의 특정한 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:100 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:75 CD3:CD28 비가 사용된다. 추가 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:50 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:30 CD3:CD28 비가 사용된다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:10 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:3 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 비드에 결합된 항체의 3:1 CD3:CD28 비가 사용된다.

[0468]

1:500 내지 500:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 입자 대 세포의 비가 T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 용이하게 인지할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비는 표적 세포에 대한 입자 크기에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 작은 크기의 비드는 단지 몇몇 세포에만 결합할 수 있는 반면, 보다 큰 비드는 많은 세포에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서 세포 대 입자의 비는 1:100 내지 100:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 범위이고, 추가 실시양태에서 비는 1:9 내지 9:1 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함하며, 또한 T 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. T 세포 자극을 발생시키는 항-CD3- 및 항-CD28-커플링된 입자 대 T 세포의 비는 상기 언급된 바와 같이 달라질 수 있지만, 특정의 바람직한 값은 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 및 15:1을 포함하고, 하나의 바람직한 비는 적어도 1:1의 T 세포당 입자이다. 한 실시양태에서, 1:1 이하의 입자 대 세포의 비가 사용된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 바람직한 입자:세포 비는 1:5이다. 추가 실시양태에서, 입자 대 세포의 비는 자극일에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 입자 대 세포의 비는 제1일에 1:1 내지 10:1이고, 추가의 입자가 그 후 최대 10일 동안 매일 또는 격일로 1:1 내지 1:10의 최종 비로 세포에 첨가된다 (첨가일의 세포 수에 기초함). 하나의 특정한 실시양태에서, 입자 대 세포의 비는 자극 제1일에 1:1이고, 자극 제3일 및 제5일에 1:5로 조정된다. 또 다른 실시양태에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극 제1일에 1:1, 및 제3일 및 제5일에 1:5의 최종 비로 첨가된다. 또 다른 실시양태에서, 입자 대 세포의 비는 자극 제1일에 2:1이고, 자극 제3일 및 제5일에 1:10으로 조정된다. 또 다른 실시양태에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극 제1일에 1:1, 및 제3일 및 제5일에 1:10의 최종 비로 첨가된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다양한 다른 비가 본 개시내용에 사용하기에 적합할 수 있음을 인지할 것이다. 특히, 비는 입자 크기 및 세포 크기 및 유형에 따라 달라질 것이다.

[0469]

본 개시내용의 추가 실시양태에서, 세포, 예컨대 T 세포는 작용제-코팅된 비드와 조합되고, 비드 및 세포는 후속적으로 분리된 다음, 세포가 배양된다. 대안적 실시양태에서, 배양 전에, 작용제-코팅된 비드 및 세포는 분리되지 않고 함께 배양된다. 추가 실시양태에서, 비드 및 세포는 먼저 힘, 예컨대 자기력의 적용에 의해 농축되어, 세포 표면 마커의 증가된 라이게이션이 발생하여 세포 자극을 유도한다.

[0470]

예로서, 세포 표면 단백질은 항-CD3 및 항-CD28이 부착된 상자성 비드 (3 x 28 비드)가 T 세포와 접촉하도록 함으로써 라이게이션될 수 있다. 한 실시양태에서, 세포 (예를 들어, 10^4 내지 10^9 개 T 세포) 및 비드 (예를 들어, 1:1 비의 디나비즈(DYNABEADS)® M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드)는 완충제, 바람직하게는 PBS (2가 양이

온, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 무함유) 중에서 조합된다. 다시, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 임의의 세포 농도가 사용될 수 있음을 용이하게 인지할 수 있다. 예를 들어, 표적 세포는 샘플에서 매우 희박할 수 있고, 샘플의 0.01%만을 차지할 수 있거나, 또는 전체 샘플 (즉, 100%)을 관심 표적 세포가 차지할 수 있다. 따라서, 임의의 세포 수는 본 개시내용의 맥락 내에 있다. 특정 실시양태에서, 세포 및 입자의 최대 접촉을 보장하기 위해 입자 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는 (즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 약 20억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 1억개 초과인 세포/ml가 사용된다. 추가 실시양태에서, 1천만, 1천5백만, 2천만, 2천5백만, 3천만, 3천5백만, 4천만, 4천5백만, 또는 5천만개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 7천5백만, 8천만, 8천5백만, 9천만, 9천5백만 또는 1억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가 실시양태에서, 1억2천5백만 또는 1억5천만개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화 및 세포 확장을 유발할 수 있다. 추가로, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 특정 실시양태에서 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 고농도의 세포를 사용하는 것은 정상적으로 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0471] 본 개시내용의 한 실시양태에서, 혼합물은 수시간 (약 3시간) 내지 약 14일 또는 그 사이의 임의의 시간단위의 정수 값 동안 배양될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 혼합물은 21일 동안 배양될 수 있다. 본 개시내용의 한 실시양태에서, 비드 및 T 세포는 약 8일 동안 함께 배양된다. 또 다른 실시양태에서, 비드 및 T 세포는 2-3일 동안 함께 배양된다. T 세포의 배양 시간이 60일 이상일 수 있도록 여러 사이클의 자극이 또한 바람직할 수 있다. T 세포 배양에 적절한 조건은 혈청 (예를 들어, 소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2 (IL-2), 인슐린, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF β , 및 TNF- α 또는 통상의 기술자에게 공지된 세포의 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함한, 증식 및 생존에 필요한 인자를 함유할 수 있는 적절한 배지 (예를 들어, 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640 또는 엑스-비보 15 (론자))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트, 및 환원제, 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-메르캅토에탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 배지는 RPMI 1640, AIM-V, DMEM, MEM, α -MEM, F-12, 엑스-비보 15, 및 엑스-비보 20, 옵티마이저를 포함할 수 있고, 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 첨가되며, 무혈청이거나 또는 적절한 양의 혈청 (또는 혈장) 또는 규정된 세트의 호르몬, 및/또는 T 세포의 성장 및 확장에 충분한 양의 시토카인 (들)이 보충된다. 항생제, 예를 들어 페니실린 및 스트렙토마이신은 대상체 내로 주입될 세포의 배양물이 아닌 실험 배양물에만 포함된다. 표적 세포는 성장을 지지하는 데 필요한 조건, 예를 들어 적절한 온도 (예를 들어, 37°C) 및 분위기 (예를 들어, 공기 플러스 5% CO₂) 하에 유지된다.

[0472] 다양한 자극 시간에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 전형적인 혈액 또는 분리반출물 말초 혈액 단핵 세포 생성물은 세포독성 또는 억제 T 세포 집단 (T_C, CD8⁺)보다 더 큰 헬퍼 T 세포 집단 (T_H, CD4⁺)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체를 자극하는 것에 의한 T 세포의 생체의 확장은 약 8-9일 전에는 T_H 세포로 우세하게 이루어진 T 세포의 집단을 생산하고, 약 8-9일 후에 T 세포의 집단은 점점 더 큰 T_C 세포의 집단을 포함한다. 따라서, 치료 목적에 따라, T_H 세포를 우세하게 포함하는 T 세포 집단을 대상체에게 주입하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, T_C 세포의 항원-특이적 하위세트가 단리된 경우에, 이러한 하위세트를 보다 큰 정도로 확장시키는 것이 유익할 수 있다.

[0473] 추가로, CD4 및 CD8 마커에 더하여, 다른 표현형 마커는 세포 확장 과정 동안 유의하게, 그러나 대부분 재현가능하게 달라진다. 따라서, 이러한 재현성은 특정 목적을 위해 활성화된 T 세포 생성물을 조정하는 능력을 가능하게 한다.

[0474] 5.8 조성물

[0475] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체, 융합 단백질 및/또는 항-글리코-cMET ADC는 항-글리코-cMET 항체, 융합 단백질 및/또는 ADC 및 1종 이상의 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는 조성물의 형태일 수 있다. 조성물은 특정 용도, 예컨대 수의학적 용도 또는 인간에서의 제약 용도를 위해 제제화될 수 있다. 사용되는 조성물의 형태 (예를 들어, 건조 분말, 액체 제제 등) 및 부형제, 희석제 및/또는 담체는 항체, 융합 단백질 및/또는 ADC의 의도된 용도, 및 치료 용도, 투여 방식에 좌우될 것이다.

[0476] 치료 용도를 위해, 조성물은 제약상 허용되는 담체를 포함하는 멸균, 제약 조성물의 일부로서 공급될 수 있다.

이러한 조성물은 (환자에게 이를 투여하는 목적하는 방법에 따라) 임의의 적합한 형태일 수 있다. 제약 조성물은 다양한 경로에 의해, 예컨대 경구로, 경피로, 피하로, 비강내로, 정맥내로, 근육내로, 종양내로, 척수강내로, 국소로 또는 국부로 환자에게 투여될 수 있다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여 경로는 특정한 항체 및/또는 ADC, 대상체, 및 질환의 성질 및 중증도 및 대상체의 신체 상태에 좌우될 것이다. 전형적으로, 제약 조성물은 정맥내로 또는 피하로 투여될 것이다.

[0477] 제약 조성물은 편리하게는 용량당 미리 결정된 양의 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 및/또는 항-글리코-cMET ADC를 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 단위 용량에 포함되는 항체 및/또는 ADC의 양은 치료될 질환, 뿐만 아니라 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 다른 인자에 좌우될 것이다. 이러한 단위 투여량은 단일 투여에 적합한 양의 항체 및/또는 ADC를 함유하는 동결건조된 건조 분말의 형태, 또는 액체의 형태일 수 있다. 건조 분말 단위 투여 형태는 시린지, 적합한 양의 희석제 및/또는 투여에 유용한 다른 성분을 갖는 키트에 포장될 수 있다. 액체 형태의 단위 투여량은 단일 투여에 적합한 양의 항체 및/또는 ADC로 사전-충전된 시린지의 형태로 편리하게 공급될 수 있다.

[0478] 제약 조성물은 또한 다중 투여에 적합한 양의 ADC를 함유하는 벌크 형태로 공급될 수 있다.

[0479] 제약 조성물은 목적하는 정도의 순도를 갖는 항체, 용합 단백질, 및/또는 ADC를 관련 기술분야에서 전형적으로 사용되는 임의적인 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제 (이들 모두는 본원에서 "담체"로 지칭됨), 즉, 완충제, 안정화제, 보존제, 등장화제, 비-이온성 세제, 항산화제, 및 다른 기타 첨가제와 혼합함으로써 동결건조 제제 또는 수용액으로서의 저장을 위해 제조될 수 있다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)]을 참조한다. 이러한 첨가제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이어야 한다.

[0480] 완충제는 pH를 생리학 적 조건과 근사화된 범위로 유지시키는 것을 돕는다. 이는 매우 다양한 농도로 존재할 수 있지만, 전형적으로 약 2 mM 내지 약 50 mM 범위의 농도로 존재할 것이다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 완충제는 둘 다의 유기 및 무기 산 및 그의 염, 예컨대 시트레이트 완충제 (예를 들어, 시트르산일나트륨-시트르산이나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산삼나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산일나트륨 혼합물 등), 숙시네이트 완충제 (예를 들어, 숙신산-숙신산일나트륨 혼합물, 숙신산-수산화나트륨 혼합물, 숙신산-숙신산이나트륨 혼합물 등), 타르테이트 완충제 (예를 들어, 타르타르산-타르타르산나트륨 혼합물, 타르타르산-타르타르산칼륨 혼합물, 타르타르산-수산화나트륨 혼합물 등), 푸마레이트 완충제 (예를 들어, 푸마르산-푸마르산일나트륨 혼합물, 푸마르산-푸마르산이나트륨 혼합물, 푸마르산일나트륨-푸마르산이나트륨 혼합물 등), 글루코네이트 완충제 (예를 들어, 글루콘산-글리콘산나트륨 혼합물, 글루콘산-수산화나트륨 혼합물, 글루콘산-글리콘산칼륨 혼합물 등), 옥살레이트 완충제 (예를 들어, 옥살산-옥살산나트륨 혼합물, 옥살산-수산화나트륨 혼합물, 옥살산-옥살산칼륨 혼합물 등), 락테이트 완충제 (예를 들어, 락트산-락트산나트륨 혼합물, 락트산-수산화나트륨 혼합물, 락트산-락트산칼륨 혼합물 등) 및 아세테이트 완충제 (예를 들어, 아세트산-아세트산나트륨 혼합물, 아세트산-수산화나트륨 혼합물 등)를 포함한다. 추가적으로, 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제 및 트리메틸아민 염, 예컨대 트리스가 사용될 수 있다.

[0481] 보존제는 미생물 성장을 지연시키기 위해 첨가될 수 있고, 약 0.2%-1% (w/v) 범위의 양으로 첨가될 수 있다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 보존제는 페놀, 벤질 알콜, 메타-크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤즈알코늄 할라이드 (예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드), 헥사메토늄 클로라이드, 및 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레조르시놀, 시클로헥산을, 및 3-펜탄올을 포함한다. 때때로 "안정화제"로 공지되어 있는 등장화제는 본 개시내용의 액체 조성물의 등장성을 보장하기 위해 첨가될 수 있고, 다가 당 알콜, 예를 들어 3가 이상의 당 알콜, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 크실리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다. 안정화제는 기능상 증량제 내지 치료제를 가용화하거나 변성 또는 용기 벽에 대한 부착을 방지하는 것을 돕는 첨가제의 범위일 수 있는 넓은 카테고리의 부형제를 지칭한다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알콜 (상기 열거됨); 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등, 유기당 또는 당 알콜, 예컨대 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 리비톨, 미오이니시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등, 예컨대 시클리톨 예컨대 이노시톨; 폴리에틸렌 글리콜; 아미노산 중합체; 황 함유 환원제, 예컨대 우레아, 글루타티온, 티옥트산, 소듐 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, α-모노티오글리세롤 및 소듐 티오 술페이트; 저분자량 폴리펩티드 (예를 들어, 10개 이하의 잔기의 펩티드); 단백질 예컨대 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 모노사카라이드, 예컨대 크실로스, 만노스, 프룩토스, 글루코스; 디사카라이드 예컨대 락토스, 말토스, 수

크로스 및 트레할로스; 및 트리사카라이드 예컨대 라피노스; 및 폴리사카라이드 예컨대 텍스트란일 수 있다. 안정화제는 ADC의 wt 당 0.5 내지 10 wt% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0482] 비-이온성 계면활성제 또는 세제 (또한 "습윤제"로도 공지됨)를 첨가하여 당단백질을 가용화하는 것을 도울 수 있을 뿐만 아니라 교반-유도된 응집에 대해 당단백질을 보호할 수 있고, 이는 또한 단백질의 변성을 유발하지 않으면서 제제가 응력이 가해지는 진단 표면에 노출되는 것을 허용한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 (20, 80 등), 폴록사머 (184, 188 등), 및 플루로닉 폴리올을 포함한다. 비-이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/mL 내지 약 1.0 mg/mL, 예를 들어 약 0.07 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 범위로 존재할 수 있다.

[0483] 추가의 기타 부형제는 벌크제 (예를 들어, 전분), 킬레이트화제 (예를 들어, EDTA), 항산화제 (예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E) 및 공용매를 포함한다.

[0484] 5.9 사용 방법

[0485] 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편은 다양한 진단 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법 (예를 들어, 섹션 5.9.1에 기재된 바와 같음)을 사용하여 암으로 진단될 수 있고, 후속적으로 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법 (예를 들어, 섹션 5.9.2에 기재된 바와 같음)을 사용하여 치료될 수 있다. 본원에 기재된 진단 방법 (예를 들어, 섹션 5.9.1에 기재된 바와 같음)은 암 요법 (섹션 5.9.2에 기재된 바와 같은 암 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않음) 동안 또는 그 후에 환자의 암 상태를 모니터링하는 데 이용될 수 있다.

[0486] 5.9.1. 진단 방법

[0487] 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편 (면역접합체 및 표지된 항체 및 결합 단편 포함)은 진단 검정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체 및 결합 단편은 면역검정, 예컨대 경쟁적 결합 검정, 직접 및 간접 샌드위치 검정, 및 면역침전 검정, 예컨대 면역조직화학, 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 형광-활성화 세포 분류 (FACS) 및 웨스턴 블롯에서 사용될 수 있다.

[0488] 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편은 1종 이상의 EV를 포함하는 샘플 (예를 들어, 액체 생검)에서 바이오마커를 검출하는 방법에서 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, EV 표면 바이오마커는 본 개시내용의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편에 의해 인식된다. 바이오마커를 검출하는 예시적인 방법은 포획 검정, 면역검정, 예컨대 면역침전; 웨스턴 블롯; ELISA; 면역조직화학; 면역세포화학; 유동 세포측정법; 및 면역-PCR을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 면역검정은 화학발광 면역검정일 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역검정은 고처리량 및/또는 자동화 면역검정 플랫폼일 수 있다.

[0489] 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편은 방사선촬영 생체내 영상화에 또한 유용하며, 여기서 검출 가능한 모이어티 예컨대 방사선-비투과성 체제 또는 방사성동위원소로 표지된 항체가 대상체에게, 바람직하게는 혈류 내로 투여되고, 숙주 내의 표지된 항체의 존재 및 위치가 검정된다. 이러한 영상화 기술은 악성종양의 병기결정 및 치료에 유용하다.

[0490] 5.9.2. 치료 방법

[0491] 본원에 기재된 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편, 융합 단백질, ADC 및 CAR, 및 키메라 TCR은 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종을 비롯한 글리코-cMET 발현 암의 치료에 유용하다.

[0492] 따라서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한, 예를 들어, 암, 예를 들어, 이전 단락에서 확인된 암 중 임의의 것의 치료에 사용하기 위한, 진단 검정에 사용하기 위한, 및 방사선촬영 생체내 영상화에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 항-글리코-cMET 항체, 결합 단편, 융합 단백질, ADC, CAR, 및 키메라 TCR을 제공한다. 본 개시내용은 추가로, 예를 들어 암, 예를 들어, 이전 단락에서 확인된 암 중 임의의 것의 치료를 위한 의약의 제작에서의 본원에 기재된 바와 같은 항-글리코-cMET 항체, 결합 단편, 융합 단백질, ADC, CAR 및 키메라 TCR의 용도를 제공한다.

[0493] 요법을 위해 본 개시내용의 CAR 또는 키메라 TCR을 사용하는 경우, 본 개시내용의 치료 방법은 글리코-cMET-발현 종양을 갖는 대상체에게 본 개시내용의 CAR 또는 키메라 TCR, 예를 들어 섹션 5.3 또는 넘버링된 실시양태 689 내지 724에 기재된 바와 같은 CAR, 섹션 5.4 또는 넘버링된 실시양태 735 내지 834에 기재된 바와 같은 키메라 TCR, 또는 섹션 5.6에 기재된 바와 같은 MicA마디를 발현하도록 조작된 유전자 변형된 세포의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. CAR 또는 키메라 TCR을 발현하도록 세포, 특히 T 세포를 변형시키는 방법은 섹션 5.7.1

에 기재되어 있다.

- [0494] 요법을 위해 본 개시내용의 MicA바디를 사용하는 경우, 본 개시내용의 치료 방법은 글리코-cMET-발현 종양을 갖는 대상체에게 본 개시내용의 MicA바디, 예를 들어 섹션 5.6에 기재된 MicA바디, 및 MicA바디에 특이적으로 결합할 수 있는 NKG2D 수용체를 포함하는 CAR을 발현하도록 조작된 유전자 변형된 T-세포의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0495] 5.10 cMET 펩티드
- [0496] 또한, 아미노산 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)을 포함하는 단리된 cMET 글리코펩티드, 또는 글리코-cMET 펩티드, 또는 그의 단편이 제공된다. 일부 실시양태에서, cMET 글리코펩티드는 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)의 아미노산 위치 10의 세린 잔기 및 아미노산 위치 11의 트레오닌 잔기 상에서 O-연결된 GalNAc에 의해 글리코실화된다. 일부 실시양태에서, cMET 글리코펩티드는 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 O-연결된 GalNAc를 갖는, 아미노산 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285) 또는 그의 단편을 포함한다. 예시적인 단리된 cMET 글리코펩티드는 넘버링된 실시양태 894 내지 920에 기재되어 있다.
- [0497] 본 개시내용은 단리된 cMET 당단백질의 합성적 합성 및 단리된 cMET 당단백질을 생산하는 제조합 방법을 포괄한다.
- [0498] 특정 실시양태에서, 단리된 cMET 펩티드는 고체-상 펩티드 합성 (SPPS) 전략을 사용하여 합성된다. SPPS 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. SPPS는 고체 지지체 상의 아미노산 유도체의 연속 반응을 통해 폴리펩티드의 신속한 어셈블리를 제공한다. 교대되는 N-말단 탈보호 및 커플링 반응의 반복 사이클을 통해, 연속 아미노산 유도체가 폴리펩티드에 부가된다. 다른 실시양태에서, 단리된 cMET 펩티드는 용액-상 펩티드 합성 전략을 사용하여 합성된다. 용액-상 펩티드 합성 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0499] 서열식별번호: 285의 아미노산 위치 10의 세린 및 서열식별번호: 285의 아미노산 위치 11의 트레오닌 상에서의 GalNAc에 의한 적절한 O-연결된 글리코실화를 보장하기 위해, 사전-합성한 글리코실화된 아미노산을 신장 반응에 사용할 수 있다.
- [0500] 본 개시내용의 단리된 cMET 글리코펩티드를 코딩하는 핵산 분자, 이러한 핵산을 포함하는 벡터, 및 단리된 cMET 글리코펩티드를 생산할 수 있는 숙주 세포가 제공된다. 특정 측면에서, 핵산 분자는 cMET 글리코펩티드뿐만 아니라 cMET 당단백질을 포함하는 융합 단백질을 코딩하고, 숙주 세포는 이를 발현할 수 있다.
- [0501] 본 개시내용의 단리된 cMET 글리코펩티드는 숙주 세포에서의 제조합 발현에 의해 제조될 수 있다. cMET 글리코펩티드를 제조합적으로 발현시키기 위해, 글리코펩티드를 코딩하는 DNA를 보유하는 제조합 발현 벡터로 숙주 세포를 형질감염시켜 글리코펩티드가 숙주 세포에서 발현되도록 하고, 임의로 숙주 세포가 배양되는 배지 내로 분비되도록 하며, 이러한 배지로부터 당단백질을 회수 (즉, 단리)할 수 있다. 표준 제조합 DNA 방법론, 예컨대 문헌 [Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch 및 Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), 122 Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. et al., eds., Greene Publishing Associates, 1989)] 및 미국 특허 번호 4,816,397에 기재된 것을 사용하여 cMET 당단백질 유전자를 수득하고, 유전자를 제조합 발현 벡터 내로 혼입시키고, 벡터를 숙주 세포 내로 도입한다.
- [0502] 본 개시내용의 cMET 당단백질을 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현시키는 것이 가능하다. 특정 실시양태에서, cMET 당단백질의 발현은 진핵 세포, 예를 들어, 포유동물 숙주 세포에서 수행된다. 본 개시내용의 단리된 cMET 당단백질을 생산하기 위해, 숙주 세포는 서열식별번호: 285의 아미노산 위치 10의 세린 및 서열식별번호: 285의 아미노산 위치 10 및 11의 트레오닌을 글리코실화하는 그의 능력에 기초하여 선택된다. 예시적인 숙주 세포는 COSMC HEK293 세포이다.
- [0503] 5.10.1. cMET 펩티드 조성물
- [0504] 본 개시내용의 cMET 글리코펩티드는 cMET 글리코펩티드 및 1종 이상의 담체, 부형제, 희석제 및/또는 아주반트를 포함하는 조성물의 형태일 수 있다. 조성물은 특정 용도, 예컨대 수의학적 용도 또는 인간에서의 제약 용도를 위해 제제화될 수 있다. 사용되는 조성물의 형태 (예를 들어, 건조 분말, 액체 제제 등) 및 부형제, 희석제 및/또는 담체는 cMET 글리코펩티드의 의도된 용도, 및 치료 용도, 투여 방식에 좌우될 것이다.
- [0505] 치료 용도를 위해, 조성물은 제약상 허용되는 담체 및/또는 제약상 허용되는 아주반트를 포함하는 멸균, 제약 조성물의 일부로서 공급될 수 있다. 이러한 조성물은 (환자에게 이를 투여하는 목적하는 방법에 따라) 임의의

적합한 형태일 수 있다. 제약 조성물은 다양한 경로에 의해, 예컨대 경구로, 경피로, 피하로, 비강내로, 정맥내로, 근육내로, 종양내로, 척수강내로, 국소로 또는 국부로 환자에게 투여될 수 있다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여 경로는 투여될 특정한 cMET 글리코펩티드, 대상체, 및 질환의 성질 및 중증도 및 대상체의 신체 상태에 좌우될 것이다. 전형적으로, 제약 조성물은 정맥내로 또는 피하로 투여될 것이다.

[0506] 제약 조성물은 편리하게는 용량당 미리 결정된 양의 본 개시내용의 cMET 글리코펩티드를 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 단위 용량에 포함되는 cMET 글리코펩티드의 양은 치료될 질환, 뿐만 아니라 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 다른 인자에 좌우될 것이다. 이러한 단위 투여량은 단일 투여에 적합한 양의 cMET 글리코펩티드를 함유하는 동결건조된 건조 분말의 형태, 또는 액체의 형태일 수 있다. 건조 분말 단위 투여 형태는 시린지, 적합한 양의 희석제 및/또는 투여에 유용한 다른 성분을 갖는 키트에 포장될 수 있다. 액체 형태의 단위 투여량은 단일 투여에 적합한 양의 cMET 글리코펩티드로 사전-충전된 시린지의 형태로 편리하게 공급될 수 있다.

[0507] 제약 조성물은 또한 다중 투여에 적합한 양의 cMET 글리코펩티드를 함유하는 벌크 형태로 공급될 수 있다.

[0508] 제약 조성물은 목적하는 정도의 순도를 갖는 cMET 글리코펩티드를 관련 기술분야에서 전형적으로 사용되는 임의의 적인 제약상 허용되는 담체, 부형제, 아주반트 또는 안정화제 (이들 모두는 본원에서 "담체"로 지칭됨), 즉, 완충제, 안정화제, 보존제, 등장화제, 비-이온성 세제, 항산화제, 및 다른 기타 첨가제와 혼합함으로써 동결건조 제제 또는 수용액으로서의 저장을 위해 제조될 수 있다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)]을 참조한다. 이러한 첨가제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이어야 한다.

[0509] 일부 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 아주반트를 포함한다. 아주반트는, 예를 들어, 알루미늄 염 (예를 들어, 무정형 알루미늄 히드록시포스페이트 술페이트 (AAHS), 수산화알루미늄, 인산알루미늄, 칼륨 황산알루미늄 (명반)), dsRNA 유사체, 지질 A 유사체, 플라젤린, 이미다조퀴놀린, CpG ODN, 사포닌 (예를 들어, QS21), C-유형 렉틴 리간드 (예를 들어, TDB), CD1d 리간드 (α-갈락토실세라미드), M F59, AS01, AS02, AS03, AS04, AS15, AF03, GLA-SE, IC31, CAF01, 및 비로솜을 포함한다. 화학적 아주반트, 유전자적 아주반트, 단백질 아주반트, 및 지질 아주반트를 포함한, 관련 기술분야에 공지된 다른 아주반트가 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0510] 완충제는 pH를 생리학적 조건과 근사화된 범위로 유지시키는 것을 돕는다. 이는 매우 다양한 농도로 존재할 수 있지만, 전형적으로 약 2 mM 내지 약 50 mM 범위의 농도로 존재할 것이다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 완충제는 둘 다의 유기 및 무기 산 및 그의 염, 예컨대 시트레이트 완충제 (예를 들어, 시트르산일나트륨-시트르산이나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산삼나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산일나트륨 혼합물 등), 숙시네이트 완충제 (예를 들어, 숙신산-숙신산일나트륨 혼합물, 숙신산-수산화나트륨 혼합물, 숙신산-숙신산이나트륨 혼합물 등), 타르타레이트 완충제 (예를 들어, 타르타르산-타르타르산나트륨 혼합물, 타르타르산-타르타르산칼륨 혼합물, 타르타르산-수산화나트륨 혼합물 등), 푸마레이트 완충제 (예를 들어, 푸마르산-푸마르산일나트륨 혼합물, 푸마르산-푸마르산이나트륨 혼합물, 푸마르산일나트륨-푸마르산이나트륨 혼합물 등), 글루코네이트 완충제 (예를 들어, 글루콘산-글리콘산나트륨 혼합물, 글루콘산-수산화나트륨 혼합물, 글루콘산-글리콘산칼륨 혼합물 등), 옥살레이트 완충제 (예를 들어, 옥살산-옥살산나트륨 혼합물, 옥살산-수산화나트륨 혼합물, 옥살산-옥살산칼륨 혼합물 등), 락테이트 완충제 (예를 들어, 락트산-락트산나트륨 혼합물, 락트산-수산화나트륨 혼합물, 락트산-락트산칼륨 혼합물 등) 및 아세테이트 완충제 (예를 들어, 아세트산-아세트산나트륨 혼합물, 아세트산-수산화나트륨 혼합물 등)를 포함한다. 추가적으로, 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제 및 트리메틸아민 염, 예컨대 트리스가 사용될 수 있다.

[0511] 보존제는 미생물 성장을 지연시키기 위해 첨가될 수 있고, 약 0.2%-1% (w/v) 범위의 양으로 첨가될 수 있다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 보존제는 페놀, 벤질 알콜, 메타-크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤즈알코늄 할라이드 (예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드), 헥사메토늄 클로라이드, 및 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레조르시놀, 시클로헥산올, 및 3-펜탄올을 포함한다. 때때로 "안정화제"로 공지되어 있는 등장화제는 본 개시내용의 액체 조성물의 등장성을 보장하기 위해 첨가될 수 있고, 다가 당 알콜, 예를 들어 3가 이상의 당 알콜, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 크실리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다. 안정화제는 기능상 증량제 내지 치료제를 가용화하거나 변성 또는 용기 벽에 대한 부착을 방지하는 것을 돕는 첨가제의 범위일 수 있는 넓은 카테고리의 부형제를 지칭한다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알콜 (상기 열거됨); 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신, 글리

신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등, 유기당 또는 당 알콜, 예컨대 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 리비톨, 미오이니시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등, 예컨대 시클리톨 예컨대 이노시톨; 폴리에틸렌 글리콜; 아미노산 중합체; 황 함유 환원제, 예컨대 우레아, 글루타티온, 티옥트산, 소듐 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, α-모노티오글리세롤 및 소듐 티오 술페이트; 저분자량 폴리펩티드 (예를 들어, 10개 이하의 잔기의 펩티드); 단백질 예컨대 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 모노사카라이드, 예컨대 크실로스, 만노스, 프룩토스, 글루코스; 디사카라이드 예컨대 락토스, 말토스, 수크로스 및 트레할로스; 및 트리스카라이드 예컨대 라피노스; 및 폴리사카라이드 예컨대 텍스트란일 수 있다. 안정화제는 cMET 펩티드의 wt당 0.5 내지 10 wt% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0512] 비-이온성 계면활성제 또는 세제 (또한 "습윤제"로도 공지됨)를 첨가하여 당단백질을 가용화하는 것을 도울 수 있을 뿐만 아니라 교반-유도된 응집에 대해 당단백질을 보호할 수 있고, 이는 또한 단백질의 변성을 유발하지 않으면서 제제가 응력이 가해지는 전단 표면에 노출되는 것을 허용한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 (20, 80 등), 폴록사머 (184, 188 등), 및 플루로닉 폴리올을 포함한다. 비-이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/mL 내지 약 1.0 mg/mL, 예를 들어 약 0.07 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 범위로 존재할 수 있다.

[0513] 추가의 기타 부형제는 벌킹제 (예를 들어, 전분), 킬레이트화제 (예를 들어, EDTA), 항산화제 (예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E) 및 공용매를 포함한다.

[0514] 본 개시내용의 예시적인 cMET 펩티드 조성물은 넘버링된 실시양태 921 및 922에 기재되어 있다.

[0515] 5.10.2. cMET 펩티드의 사용 방법

[0516] 본원에 기재된 cMET 펩티드는 cMET의 종양-연관 형태에 대한 항체의 생산에 사용될 수 있다. cMET 펩티드는 동물에게 투여될 수 있다. 투여된 펩티드의 양은 동물이 펩티드에 대한 항체를 생산하도록 하는 데 효과적일 수 있다. 본원에 사용된 "동물"은 생물학적 계 동물계로부터의 다세포 진핵 유기체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 동물은 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 동물은 마우스 또는 토끼이다. 이어서, 생성된 항체를 동물로부터 수집할 수 있다. cMET 펩티드는 정제된 펩티드로서 또는 본원에 제공된 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.

[0517] 본원에 기재된 cMET 펩티드는 cMET의 종양-연관 형태에 대한 면역 반응을 도출하는 데 사용될 수 있다. cMET 펩티드는 동물이 펩티드에 대한 면역 반응을 개시하도록 (예를 들어, 항체를 생산하도록) 하는 데 효과적인 양으로 동물에게 투여될 수 있다.

[0518] 본 개시내용의 cMET 펩티드를 사용하는 예시적인 방법은 넘버링된 실시양태 923 내지 926에 기재되어 있다.

[0519] 6. 실시예

[0520] 6.1 실시예 1: 항-글리코-cMET 항체의 확인 및 특징화

[0521] 6.1.1. 개관

[0522] 글리칸은 필수 막 성분이고, 인간 세포의 신생물 형질전환은 사실상 항상 단백질 및 지질의 이상 글리코실화와 연관된다. N-글리코실화 및 많은 유형의 O-글리코실화를 포함한 여러 유형의 단백질 글리코실화가 존재하지만, 가장 다양한 유형 중 하나는 뮤신 유형 GalNAc 유형 O-글리코실화 (이하 O-글리코실화로 불림)이다. O-글리칸에서의 암 연관 변화가 특히 관심 대상이고, 가장 빈번하게 관찰되는 이상 당표현형은 Tn (GalNAc α1-O-Ser/Thr), STn (NeuAc α2-6GalNAc α1-O-Ser/Thr), 및 T (Gal β1-3GalNAc α1-O-Ser/Thr) 항원으로 지정된, 가장 미성숙한 말단절단된 O-글리칸 구조의 발현이다. 말단절단된 O-글리칸은 거의 모든 상피암 세포에서 관찰되고, 불량한 예후와 강하게 상관된다. 또한, 글리칸이 또한 암 발생에서 중추적 역할을 가지며, 말단절단된 O-글리칸이 분화, 세포-세포 및 세포-매트릭스 상호작용에 영향을 미치고, 소인이 있는 세포에서 종양원성 특색을 직접적으로 유도한다는 것이 점점 명백해지고 있다.

[0523] 본 발명자들은 인간 암 세포에서 cMET 글리코펩티드 에피토프를 확인하였고, 정의된 글리코-펩티드를 사용하여 암 특이적 항-글리코-cMET 모노클로날 항체를 개발하였다.

[0524] 6.1.2. 물질 및 방법

[0525] 6.1.2.1 Tn cMET 글리코펩티드의 합성

- [0526] 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 O-연결된 GalNAc를 갖는 cMET 글리코펩티드, PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)을 표준 Fmoc 펩티드 합성 전략을 사용하여 합성하였다. 사전-합성한 글리코실화된 아미노산을 신장 펩티드에 특정 위치에서 고체 또는 용액 상 펩티드 화학을 사용하여 단계적 방식으로 커플링시켰다. 전체 서열을 완성하고 모든 보호기를 제거한 후, 생성된 글리코펩티드를 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 정제하고, 질량 분광측정법 (양성 모드의 전기분무 이온화)에 의해 특징화하였다.
- [0527] 6.1.2.2 제조합 Tn-글리코실화된 cMET의 합성
- [0528] 30 mL Opti-MEM 중 1×10^6 개의 COSMC KO HEK293 세포를 his-태그부착된 인간 cMET를 코딩하는 플라스미드 30 μ g 및 293펙틴™ 형질감염 시약 (김코(Gibco)) 60 μ L를 사용하여 형질감염시켰다. 48시간의 배양 후에, 세포를 스핀 다운시키고, his-태그부착된 제조합 cMET 단백질을 상청액으로부터 50% Ni-NTA 아가로스 슬러리 칼럼 (인비트로젠(Invitrogen))을 사용하여 250mM 이미다졸로 용리시키면서 정제하였다. 순도를 증가시키기 위해, 이러한 정제 단계를 반복하였다. 제조합 SC-cMET 단백질을 아미콘 울트라 원심분리 필터를 사용하여 PBS 중에서 농축시켰다.
- [0529] 6.1.2.3 마우스 면역화 프로토콜
- [0530] 말레이미드 링커를 통해 KLH (키홀 램펫 헤모시아닌)에 접합된 Tn-글리코실화된 cMET 글리코펩티드를 사용하여 암컷 Balb/c 마우스를 피하로 면역화시켰다. 마우스를 제0일, 제14일 및 제35일에 각각 50 μ g, 45 μ g 및 45 μ g의 KLH-글리코펩티드로 면역화시켰다. 제1 면역화는 프로인트 완전 아주반트를 사용하였다. 모든 후속 면역화는 프로인트 불완전 아주반트를 사용하였다. 제45일에, 꼬리 채혈하여 폴리클로날 반응을 평가하였다. 제56일 또는 그 후에, 융합시킬 마우스를 하이브리도마 융합의 3 내지 5일 전에 프로인트 불완전 아주반트 중 15 μ g의 KLH-글리코펩티드를 사용하여 부스팅하였다. 마우스로부터의 비장세포를 BTX 하버드 어패러투스(BTX Harvard Apparatus)로부터의 일렉트로 셀 매니퓰레이터(Electro Cell Manipulator) (ECM2001)를 사용하여 SP2/0-Ag14 (ATCC, cat# CRL-1581) 골수종 세포와 융합시켰다. 하이브리도마를 96-웰 플레이트에 시딩하고, 배양하고, 스케일링하고, ELISA, 유동 세포측정법 및 면역형광을 사용하여 cMET-Tn에 대한 특이성에 대해 평가 및 선택하여 cMET-Tn에 대한 특이성을 갖는 모노클로날 항체를 수득하였다.
- [0531] 6.1.2.4 토끼 면역화 프로토콜
- [0532] 말레이미드 링커를 통해 KLH에 접합된 Tn-글리코실화 cMET 글리코펩티드를 사용하여 뉴질랜드 백색 토끼를 면역화시켰다. 토끼를 제0일, 제28일 및 제47일에 50-200 μ g의 KLH-글리코펩티드로 면역화시켰다. 제58일에, 꼬리 채혈하여 폴리클로날 반응을 평가하였다. 66일 후에, B 세포 수거를 위한 최종 채혈 12일 전에 50-200 μ g의 KLH-글리코펩티드를 사용하여 관심 토끼를 부스팅하였다. B 세포를 풍부화하고, 96-웰 플레이트에 시딩하고, 배양하고, ELISA 및 유동 세포측정법을 사용하여 cMET-Tn에 대한 특이성에 대해 평가하였다. 관심 B 세포를 클로닝하고, 발현시키고, ELISA, 유동 세포측정법 및 면역형광으로 스크리닝하여 cMET-Tn에 대한 특이성을 갖는 모노클로날 항체를 수득하였다.
- [0533] 6.1.2.5 ELISA
- [0534] 96-웰 코닝 높은 결합 마이크로플레이트 (피셔(Fisher))를 0.2 M 비카르보네이트-카르보네이트 완충제 (pH 9.4) 중 다양한 농도의 단백질, 펩티드 또는 글리코펩티드로 4°C에서 밤새 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 2.5% BSA를 함유하는 포스페이트-완충 염수 (PBS) (pH 7.4)로 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 플레이트의 내용물을 폐기하고, 정제된 항체, 또는 하이브리도마 상청액, 또는 폴리클로날 반응을 위한 혈액 혈청을 다양한 농도로 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 0.05% 트윈-20을 함유하는 트리스-완충 염수로 세척한 다음, HRP 접합된 염소 항-마우스 IgG Fc γ (시그마(Sigma))의 1:3000 희석물과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 다시 세척하고, TMB 발색원 기질로 발색시켰다. 적절한 발색 (대략 2-3분) 후, 반응을 0.2 N H₂SO₄로 정지시키고, 흡광도를 450 nm에서 판독하였다. 데이터를 그래프패드 프리즘 소프트웨어에서 분석하였다.
- [0535] 6.1.2.6 유동 세포측정법
- [0536] 부착 세포를 TrypLE 셀렉트 (김코)로 해리시키고, 세포 배양 배지 (L-글루타민, 1% PenStrep, 1x 글루타맥스 & 10% FBS 함유 RPMI)로 플라스크 표면으로부터 세척하였다. 세포를 300*g에서 5분 동안 4°C에서 원심분리하여

수회 세척하고, 이어서 1% BSA를 함유하는 PBS (PBS/1% BSA) 중에 재현탁시켰다. 세포를 5×10^5 개 세포/ml 내지 2×10^6 개 세포/ml로 재현탁시킨 다음, 96 웰 U-바닥 플레이트에 분배하였다. 희석된 상업용 항체 ($0.25\text{--}2 \mu\text{g/ml}$), 또는 하이브리도마 상청액, 또는 폴리클로날 반응을 위한 혈액 혈청을 세포에 첨가하고, 얼음 상에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. PBS/1% BSA로 수회 세척한 후, 세포를 얼음 상에서 30분 동안 알렉사플루오르647 접합된 $F(ab)_2$ 염소 항-마우스 IgG Fcγ (잭슨이뮤노리서치(JacksonImmunoResearch))의 1:1600 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 세포를 PBS/1% BSA로 다시 세척한 다음, PBS/1% BSA 중 1% 포름알데히드로 고정시켰다. 세포를 2 또는 4 레이저 애튜 NXT(Attune NXT) 유동 세포측정기 상에서 분석하였다. 데이터를 플로우조 소프트웨어에서 프로세싱하였다.

[0537] 6.1.2.7 면역형광

[0538] 세포를 유리 바닥 96 웰 플레이트 (그라이너 바이오(Greiner Bio))에서 50% 전면생장물로 시딩하고, 37°C 5% CO_2 에서 12-18시간 인큐베이션하였다. 밤새 성장시킨 후, 슬라이드로부터 배지를 제거하고, 세포를 실온에서 10분 동안 PBS (pH 7.4) 중 4% 포름알데히드로 고정시켰다. 슬라이드를 PBS에서 세척하였다. 희석된 상업용 항체 ($1\text{--}4 \mu\text{g/ml}$), 또는 하이브리도마 상청액, 또는 폴리클로날 반응을 위한 혈액 혈청을 슬라이드에 첨가하고, 슬라이드를 4°C 에서 밤새 인큐베이션하였다. 슬라이드를 PBS 중에서 세척하고, 알렉사플루오르488 접합된 $F(ab)_2$ 토끼 항-마우스 IgG (H+L) (인비트로젠)의 1:800 희석물로 실온에서 45분 동안 염색하였다. 슬라이드를 PBS 중에서 세척하고, $4 \mu\text{g/ml}$ DAPI와 함께 인큐베이션하였다. DAPI를 제거하고, PBS를 첨가한 후, 니콘 Ti LTL 현미경 상에서 영상화하였다.

[0539] 6.1.3. 결과

[0540] 6.1.3.1 Tn-cMET에 대한 글리코펩티드 특이적 항체

[0541] 글리코펩티드 반응성 항체를 Tn-글리코실화된 cMET 글리코펩티드를 사용하여 생성하였다. 마우스 항체 15C4, 8H3, 및 16E12, 및 토끼 항체 14E9, 19H2, 및 39A3은 우수한 선택성을 나타내었다. 이들 6가지의 항체를 추가의 특징화를 위해 진행시켰다.

[0542] 5.1.3.2 mAb 14E9, 19H2, 및 39A3 결합 특이성의 특징화

[0543] 14E9, 19H2, 및 39A3의 결합 특이성을 특징화하기 위해, Tn-글리코실화된 cMET 및 Tn-글리코실화된 신데칸2 펩티드에 대한 ELISA를 수행하였다. ELISA와 관련하여, 모든 3종의 토끼 cMET mAb가 Tn-글리코실화된 cMET 펩티드와만 반응한 것으로 발견되었다 (도 1).

[0544] 6.2 실시예 2: 옥테트 및 비아코어에 의한 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3 항체의 기능적 특징화

[0545] 6.2.1. 개관

[0546] 15C4, 8H3, 및 16E12를 적정된 cMET 펩티드에 대한 항-cMET mAb의 반응성을 시험하기 위해 비아코어에 의해 특징화하였다. 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3을 또한 표 6에 제시된 바와 같은 상이한 글리코실화 잔기를 갖는 펩티드 (비-글리코실화된 펩티드 포함)에 대한 항-cMET mAb의 반응성을 시험하기 위해 옥테트에 의해 특징화하였다.

표 6	
펩티드	서열 (볼드체 및 밑줄표시된 것 = GalNAc 부위)
cMET-Tn	PTKSFISGG <u>S</u> TITGVGKNLN (SEQ ID NO:285)
cMET-Tn (S)	PTKSFISGG <u>S</u> TITGVGKNLN (SEQ ID NO:334)
cMET-Tn (T)	PTKSFISGG <u>S</u> TITGVGKNLN (SEQ ID NO:335)
cMET	PTKSFISGGSTITGVGKNLN (SEQ ID NO:286)

[0547] 6.2.2. 물질 및 방법

[0549] 6.2.2.1 표면 플라즈몬 공명

[0550] 항체 친화도 검정은 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 (예를 들어, 비아코어 시스템 (시티바)을 사용하여) 수행할 수 있다. 표면 플라즈몬 공명 검정에서, 1종 이상의 항체는 바이오센서 상에 고정화될 수 있고, 분석물 (예를

들어, cMET-Tn 펩티드 비오틴-PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (그의 아미노산 부분은 서열식별번호: 285이고; 볼드체 및 밑줄표시된 잔기는 GalNAc 글리코실화 부위를 나타냄) 또는 음성 대조군 분석물, 예컨대 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (비오틴-PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (그의 아미노산 부분은 서열식별번호: 286임))와 함께 제시될 수 있다. 항체를 상이한 농도의 분석물, 예를 들어 2.5 nM, 7.4 nM, 22 nM, 66 nM 및 200 nM의 농도와 접촉시킨다. 1분 회합 및 5분 해리로 각각의 분석물 농도에 대해 삼중으로 다중-사이클 동역학을 사용하여 친화도를 측정한다. 2개의 항체의 결합 친화도를 비교할 경우, 둘 다의 항체의 동일한 농도를 사용하였다 (예를 들어, 각각의 항체의 1 μ M 농도를 사용하여 측정함). 결합 곡선을 특이적 모델: 동역학적 피트 (1:1 모델) 또는 적용가능한 경우에 이중 리간드 결합 모델에 피팅함으로써 친화도를 결정한다. 오차 (>95% 신뢰도)는 생성된 곡선이 모델에 얼마나 가깝게 매칭되는지에 의해 계산하였다.

[0551] 6.2.2.2 생물층 간섭측정법 (옥테트)

[0552] 모노클로날 항체의 항체 친화도 및 에피토프 비닝은 생물층 간섭측정법 (BLI)을 사용하여 특이적 항원에 대해 평가될 수 있다. BLI 검정에서, 항원은 바이오센서 상에 고정화될 수 있고 (예를 들어, cMET-Tn 펩티드 비오틴-PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (그의 아미노산 부분은 서열식별번호: 285임) 또는 음성 대조군 분석물, 예컨대 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (비오틴-PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (그의 아미노산 부분은 서열식별번호: 286임))), 친화도 측정을 위해 1종의 항체에 대해 또는 에피토프 비닝을 위해 2종의 경쟁 항체에 대해 탠덤으로 (또는 연속 단계로) 제시될 수 있다. 비-중첩 에피토프에 대한 결합은 제1 항체에 의한 포화가 제2 항체의 결합을 차단하지 않는 경우에 발생한다. 결합 곡선을 특이적 모델: 1:1 1가 모델 또는 2:1 2가 모델에 피팅함으로써 친화도를 결정한다. 오차 (>95% 신뢰도)는 생성된 곡선이 모델에 얼마나 가깝게 매칭되는지에 의해 계산한다.

[0553] 6.2.2.1 유동 세포측정법

[0554] 부착 세포를 TrypLE 셀렉트 (깁코)로 해리시키고, 세포 배양 배지 (L-글루타민, 1% PenStrep, & 10% FBS 함유 RPMI)로 플라스크 표면으로부터 세척하였다. 세포를 300*g에서 5분 동안 4℃에서 원심분리하여 수회 세척하고, 이어서 1% BSA를 함유하는 PBS (PBS/1% BSA) 중에 재현탁시켰다. 세포를 5×10^5 개 세포/ml 내지 2×10^6 개 세포/ml로 재현탁시킨 다음, 96 웰 U-바닥 플레이트에 분배하였다. 희석된 상업용 항체 (0.25-2 μ g/ml), 또는 하이브리도마 상청액, 또는 폴리클로날 반응을 위한 혈액 혈청을 세포에 첨가하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBS/1% BSA로 수회 세척한 후, 세포를 얼음 상에서 30분 동안 알렉사플루오르647 접합된 F(ab)₂ 염소 항-마우스 IgG Fc γ (잭슨이뮤노리서치)의 1:1600 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 세포를 PBS/1% BSA로 다시 세척한 다음, PBS/1% BSA 중 1% 포르말데히드로 고정시켰다. 세포를 2 또는 4 레이저 애틀 NXT 유동 세포 측정기 상에서 분석하였다. 데이터를 플로우조 소프트웨어에서 프로세싱하였다.

[0555] 6.2.2.2 면역형광

[0556] 세포를 유리 챔버 슬라이드 (눈크(nunc))에서 50% 전면생장물로 시딩하고, 37℃, 5% CO₂에서 12-18시간 인큐베이션하였다. 밤새 성장시킨 후, 슬라이드로부터 배지를 제거하고, 세포를 실온에서 10분 동안 PBS (pH 7.4) 중 4% 포르말데히드로 고정시켰다. 슬라이드를 PBS 중에서 세척하고, PBS/2% BSA로 1시간 동안 차단하였다. 희석된 상업용 항체 (1-4 μ g/ml), 또는 하이브리도마 상청액, 또는 폴리클로날 반응을 위한 혈액 혈청을 슬라이드에 첨가하고, 슬라이드를 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 슬라이드를 PBS 중에서 세척하고, 알렉사플루오르 488 접합된 F(ab)₂ 토끼 항-마우스 IgG (H+L) (인비트로젠)의 1:800 희석물로 실온에서 45분 동안 염색하였다. 슬라이드를 PBS 중에서 세척하고, DAPI를 함유하는 프로롱 골드 안티페이드 마운탄트(Prolong Gold Antifade Mountant) (씨모피셔)를 사용하여 마운팅하고, 올림푸스 FV3000 공초점 현미경을 사용하여 검사하였다.

[0557] 6.2.3. 결과

[0558] 6.2.3.1 Tn-cMET에 대한 글리코펩티드 특이적 항체

[0559] 글리코펩티드 반응성 항체를 Tn-글리코실화된 cMET 글리코펩티드를 사용하여 생성하였다. 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2 및 39A3을 비롯한, cMET 글리코펩티드를 사용하여 생성된 항체는 선택성이 우월한 것으로 입증되었다.

[0560] 6.2.3.2 mAb 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3의 결합 특이성

[0561] 다양한 cMET 글리코펩티드에 대한 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2 및 39A3의 친화도를 비아코어 및 옥테트에 의해 결정하였다. 표 7은 cMET 펩티드의 상이한 당형태, 뿐만 아니라 비-글리코실화된 cMET 및 MUC1-Tn에 대한

15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2 및 39A3에 대한 해리 상수 (K_d)를 요약한다.

표 7: 모노클로날 cMET 항체에 대한 해리 상수								
항체	친화도 (비야코어)			결보기 친화도 (유크테)				
	cMET-Tn	cMET	MUC1-Tn	cMET-Tn	cMET-Tn (S)	cMET-Tn (T)	cMET	MUC1-Tn
15C4	7.00 nM	>400 nM	>400 nM	2.83 nM	>10 uM	>10 uM	>10 uM	>10uM
8H3	6.26 nM	>400 nM	>400 nM	7 nM	>10 uM	>10 uM	>10 uM	>10uM
16E12	1.43 nM	>400 nM	>400 nM	19.2 nM	>10 uM	>1.6 uM	>10 uM	2 uM
14E9	NA	NA	NA	1.5 nM	NA	NA	>10 uM	>10 uM
19H2	NA	NA	NA	>10 uM	NA	NA	>10 uM	>10 uM
39A3	NA	NA	NA	52 nM	NA	NA	>10 uM	>10 uM
NA는 친화도가 주어진 기술을 사용하여 측정되지 못하였음을 나타냄, ND (결정되지 않음)는 친화도가 검출 한계 미만임을 나타냄.								

[0562]

[0563]

보다 친연의 입체형태적 맥락에서 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3의 특이성을 추가로 평가하기 위해, 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3을 사용하여 유동 세포측정법을 위해 A549 세포를, 면역형광을 위해 A549 및 T47D 세포를 염색하였다. T47D 및 A549 세포주는 본래 Tn-음성이지만, COSMC 샤페론의 KO에 의해 Tn-항원을 발현하도록 유도될 수 있다. 유동 세포측정법을 위한 염색을 위해 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3을 사용하는 경우에, 둘 다의 세포가 CMET에 대해 양성으로 염색됨에도 불구하고, 각각의 항체는 COSMC KO A549 세포를 선택적으로 염색하였지만, 그의 야생형 대응물은 염색하지 않는 것으로 밝혀졌다 (도 2a-3b-5). 이들 결과와 일치하게, 면역형광은 단지 CMET⁺ Tn⁺ T47D COSMC KO 및 CMET⁺ Tn⁺ T47D COSMC KO A549 세포만이 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 또는 39A3으로 염색된 반면, CMET⁺ Tn⁻ T47D WT 세포는 염색되지 않았음을 보여주었다 (도 4a-4c).

[0564]

6.3 실시예 3: 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3에 의해 인식되는 Tn-글리코실화된 CMET 에피토프의 조직 발현

[0565]

6.3.1. 개관

[0566]

15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3을 다양한 정상 및 암 조직에 대한 면역조직화학에 의해 특징화하였다.

[0567]

6.3.2. 물질 및 방법

[0568]

파라핀 포매 조직 마이크로 어레이 (TMA) 또는 조직 절편을 크실렌 및 에탄올로 탈파라핀화한 후, 시트레이트 완충제 (pH 6.0)로 항원을 회수하고, 마이크로웨이브에서 18분 동안 가열하였다. TMA는 유에스바이오맥스 (USBIOMAX)로부터 획득하였고, 울트라 비손 퀀토 검출 시스템(Ultra Vison Quanto Detection System) HRP DAB로 염색하였다. 간략하게, TMA를 TBS 중에서 세척하고, mAb 상청액과 함께 2시간 동안 인큐베이션하였다. TBS에서 x 2 세척한 후, TMA를 1차 항체 증폭기 퀀토와 함께 10분 동안 인큐베이션하였다. TBS에서 세척한 후, TMA를 HRP 중합체 퀀토 (10분)에 이어서 DAB 발색원과 함께 인큐베이션하였다. 슬라이드를 헤마톡실린으로 대조염색하고, 탈수시키고, 마운팅하였다.

[0569]

6.3.3. 결과

[0570]

면역조직화학을 위해 포르말린-고정된 파라핀 포매된 조직 절편을 염색한 경우, 양성 염색이 15C4, 8H3, 16E12, 4E9, 19H2, 및 39A3에 의해 관찰되었고, 8/8 결장에서 염색되었고 (도 5a-5b), 8H3은 난소암 (17%), 췌장암 (13%), 폐암 (14%), 및 담관암 (11%; 도 6a-1-6a-2) 상에서 양성 세포 표면 염색을 보였다. 이러한 염색 패턴은 정상 CMET 발현에 대한 염색과 상관되었고, 이는 이들 암종에서의 CMET 발현이 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3에 대한 반응성을 예측하게 한다는 것을 나타낸다. 중요하게는, 건강한 인접 조직을 염색하기 위해 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3을 사용한 경우에 세포의 표면 상에서 반응성이 관찰되지 않았다 (도 5a-5b 및 도 6b-1 내지 6b-2). 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3은 여러 암 조직 절편과 양으로 반

응하는 것으로 발견되었지만, 그의 건강한 대응물은 그렇지 않았다.

TMA에서의 각각의 조직의 정체를 표 8-14에 제시한다.

표 8 (T051b; 결장암 어레이)									
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM	등급	병기	유형
A1	1	F	58	결장	선암종	T3N1M0	2	IIIB	악성
A2	2	F	58	결장	선암종	T3N1M0	2	IIIB	악성
A3	3	F	72	결장	선암종	T3N0M0	2	IIA	악성
A4	4	F	72	결장	선암종 (회박)	T3N0M0	2	IIA	악성
A5	5	F	58	결장	선암종	T3N1M0	2	IIIB	악성
A6	6	F	58	결장	선암종	T3N1M0	2	IIIB	악성
A7	7	F	72	결장	선암종	T3N0M0	2	IIA	악성
A8	8	F	72	결장	선암종	T3N0M0	2	IIA	악성
B1	9	M	45	결장	점액성 선암종	T4N2M0	3	IIIC	악성
B2	10	M	45	결장	점액성 선암종	T4N2M0	3	IIIC	악성
B3	11	M	22	결장	점액성 선암종	T3N1M0	3	IIIB	악성
B4	12	M	22	결장	점액성 선암종	T3N1M0	3	IIIB	악성
B5	13	M	45	결장	점액성 선암종	T4N2M0	3	IIIC	악성
B6	14	M	45	결장	점액성 선암종	T4N2M0	3	IIIC	악성
B7	15	M	22	결장	점액성 선암종	T3N1M0	3	IIIB	악성
B8	16	M	22	결장	점액성 선암종	T3N1M0	3	IIIB	악성
C1	17	M	48	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C2	18	M	48	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C3	19	M	52	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C4	20	M	52	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C5	21	M	48	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C6	22	M	48	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C7	23	M	52	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT
C8	24	M	52	결장	암 인접 결장 조직	-	-	-	AT

표 9 (BN114; 정상 조직 어레이)						
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM
A1	1	2	F	간	정상 간 조직	정상
A2	2	50	F	간	정상 간 조직	정상
A3	3	14	F	간	정상 간 조직	정상
A4	4	35	F	간	정상 간 조직	정상
A5	5	24	M	간	정상 간 조직	정상
A6	6	21	F	간	정상 간 조직	정상
A7	7	태아	F	간	정상 태아 간 조직	정상
A8	8	35	M	간	정상 간 조직	정상
B1	9	35	M	간	정상 간 조직	정상
B2	10	40	M	간	정상 간 조직	정상
B3	11	40	M	간	정상 간 조직	정상
B4	12	38	M	간	정상 간 조직	정상
B5	13	34	M	간	정상 간 조직	정상
B6	14	27	M	간	정상 간 조직	정상
B7	15	25	F	간	정상 간 조직	정상
B8	16	42	F	췌장	정상 췌장 조직	정상
C1	17	35	F	췌장	정상 췌장 조직	정상
C2	18	1개월	M	췌장	정상 췌장 조직	정상
C3	19	35	M	췌장	정상 췌장 조직	정상
C4	20	38	F	췌장	정상 췌장 조직	정상
C5	21	56	M	위	정상 위 조직	정상
C6	22	35	F	위	정상 위 조직	정상
C7	23	35	M	위	정상 위 조직	정상
C8	24	22	M	위	정상 위점막 조직	정상
D1	25	40	M	위	정상 위 조직	정상
D2	26	38	F	위	정상 위 조직	정상
D3	27	35	M	위	정상 위 조직	정상
D4	28	48	M	위	정상 위 조직	정상
D5	29	52	F	위	정상 위 조직	정상
D6	30	24	M	식도	정상 식도 조직	정상
D7	31	21	F	식도	정상 식도 조직 (섬유성 및 결합 조직)	정상
D8	32	26	M	식도	정상 식도 조직	정상
E1	33	22	M	식도	정상 식도 조직	정상
E2	34	48	M	식도	정상 식도 조직	정상
E3	35	59	M	식도	정상 식도 조직	정상
E4	36	50	F	결장	정상 결장 조직	정상
E5	37	49	M	결장	정상 결장 조직	정상
E6	38	21	F	결장	정상 결장 조직 (섬유성 및 평활근 조직)	정상
E7	39	35	M	결장	정상 결장 조직	정상
E8	40	49	M	장	정상 소장 조직 (회박)	정상
F1	41	35	F	장	정상 소장 조직	정상
F2	42	40	M	장	정상 소장 조직	정상
F3	43	38	F	장	정상 소장 조직	정상
F4	44	42	F	장	정상 소장 조직, 괴사 존재	정상
F5	45	57	F	장	정상 소장 조직	정상
F6	46	37	M	장	정상 소장 조직	정상
F7	47	61	F	장	정상 소장 조직	정상
F8	48	27	M	장	정상 소장 조직	정상

[0573]

표 10 (OV1502; 난소암 어레이)						
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM
A1	1	37	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
A2	2	56	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
A3	3	30	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
A4	4	51	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
A5	5	81	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
A6	6	34	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
A7	7	56	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
A8	8	39	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
A9	9	54	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
A10	10	66	F	난소	장액성 유두상 선암종	-
A11	11	56	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
A12	12	30	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
A13	13	66	F	난소	장액성 유두상 선암종	T3aN0M0
A14	14	69	F	난소	장액성 선암종	T2N0M0
A15	15	49	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
B1	16	37	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
B2	17	56	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
B3	18	30	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
B4	19	51	F	난소	장액성 유두상 선암종 (난소 조직)	T1aN0M0
B5	20	81	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
B6	21	34	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
B7	22	56	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
B8	23	39	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
B9	24	54	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
B10	25	66	F	난소	장액성 유두상 선암종	-
B11	26	56	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
B12	27	30	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
B13	28	66	F	난소	장액성 유두상 선암종	T3aN0M0
B14	29	69	F	난소	장액성 선암종	T2N0M0
B15	30	49	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
C1	31	59	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
C2	32	48	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
C3	33	58	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aN0M0
C4	34	70	F	난소	장액성 선암종	T2N0M0
C5	35	54	F	난소	장액성 선암종	T1cN0M0
C6	36	47	F	난소	장액성 선암종	T1N0M0
C7	37	55	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
C8	38	46	F	난소	장액성 선암종	T1N0M0
C9	39	79	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
C10	40	56	F	난소	장액성 선암종	T1bN0M0
C11	41	35	F	난소	장액성 선암종	T1N0M0
C12	42	56	F	난소	장액성 선암종	T1N0M0
C13	43	49	F	난소	장액성 선암종	T1aN0M0
C14	44	54	F	난소	장액성 선암종	T2N0M0
C15	45	71	F	난소	장액성 선암종	T1cN0M0
D1	46	59	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0
D2	47	48	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1N0M0

[0574]

D3	48	58	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1aNOM0
D4	49	70	F	난소	장액성 선암종	T2NOM0
D5	50	54	F	난소	장액성 선암종	T1cNOM0
D6	51	47	F	난소	장액성 선암종	T1NOM0
D7	52	55	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
D8	53	46	F	난소	장액성 선암종	T1NOM0
D9	54	79	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
D10	55	56	F	난소	장액성 선암종	T1bNOM0
D11	56	35	F	난소	장액성 선암종	T1NOM0
D12	57	56	F	난소	장액성 선암종	T1NOM0
D13	58	49	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
D14	59	54	F	난소	장액성 선암종	T2NOM0
D15	60	71	F	난소	장액성 선암종	T1cNOM0
E1	61	72	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1NOM0
E2	62	55	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1bNOM0
E3	63	52	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1cNOM0
E4	64	41	F	난소	장액성 선암종	T1bNOM0
E5	65	77	F	난소	장액성 선암종	T1bNOM0
E6	66	50	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
E7	67	55	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
E8	68	60	F	난소	점액성 선암종	T1aNOM0
E9	69	52	F	난소	점액성 선암종	T1NOM0
E10	70	63	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
E11	71	66	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1cNOM0
E12	72	58	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
E13	73	48	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1bNOM0
E14	74	25	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
E15	75	52	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
F1	76	72	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1NOM0
F2	77	55	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1bNOM0
F3	78	52	F	난소	장액성 유두상 선암종	T1cNOM0
F4	79	41	F	난소	장액성 선암종, 피사 존재 (희박)	T1bNOM0
F5	80	77	F	난소	장액성 선암종 (종양 피사)	T1bNOM0
F6	81	50	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
F7	82	55	F	난소	장액성 선암종	T1aNOM0
F8	83	60	F	난소	점액성 선암종	T1aNOM0
F9	84	52	F	난소	점액성 선암종	T1NOM0
F10	85	63	F	난소	점액성 유두상 선암종 (점막 및 피사 조직)	T1aNOM0
F11	86	66	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1cNOM0
F12	87	58	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
F13	88	48	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1bNOM0
F14	89	25	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
F15	90	52	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
G1	91	34	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1bNOM0
G2	92	63	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0
G3	93	48	F	난소	점액성 선암종	T1NOM0
G4	94	61	F	난소	점액성 선암종	T1aNOM0
G5	95	39	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1bNOM0
G6	96	32	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1NOM0
G7	97	50	F	난소	점액성 유두상 선암종 (점액성 암종 희박)	T1aNOM0
G8	98	40	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1cNOM0
G9	99	45	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aNOM0

[0575]

G10	100	46	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1N0M0
G11	101	44	F	난소	자궁내막양 선암종	T1bN0M0
G12	102	48	F	난소	자궁내막양 선암종	T1N0M0
G13	103	41	F	난소	자궁내막양 선암종	T1N0M0
G14	104	70	F	난소	자궁내막양 선암종	T1aN0M0
G15	105	47	F	난소	자궁내막양 선암종	T1N0M0
H1	106	34	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1bN0M0
H2	107	63	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aN0M0
H3	108	48	F	난소	점액성 선암종	T1N0M0
H4	109	61	F	난소	점액성 선암종	T1aN0M0
H5	110	39	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1bN0M0
H6	111	32	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1N0M0
H7	112	50	F	난소	점액성 유두상 선암종 (점액성 암종 회박)	T1aN0M0
H8	113	40	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1cN0M0
H9	114	45	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1aN0M0
H10	115	46	F	난소	점액성 유두상 선암종	T1N0M0
H11	116	44	F	난소	자궁내막양 선암종	T1bN0M0
H12	117	48	F	난소	자궁내막양 선암종	T1N0M0
H13	118	41	F	난소	자궁내막양 선암종	T1N0M0
H14	119	70	F	난소	자궁내막양 선암종	T1aN0M0
H15	120	47	F	난소	자궁내막양 선암종	T1N0M0
I1	121	39	F	난소	투명 세포 암종	T1N0M0
I2	122	49	F	난소	투명 세포 암종	T1N0M0
I3	123	25	F	난소	내배엽동 암종	T1bN0M0
I4	124	56	F	난소	내배엽동 암종	T1aN0M0
I5	125	25	F	난소	내배엽동 암종	T1cN0M0
I6	126	56	F	난소	내배엽동 암종	T1cN0M0
I7	127	49	F	난소	과립 세포 종양	T1N0M0
I8	128	50	F	난소	과립 세포 종양	T1aN0M0
I9	129	36	F	난소	미분화배세포종	T1bN0M0
I10	130	11	F	난소	미분화배세포종	T1N0M0
I11	131	34	F	난소	정상 난소 조직	-
I12	132	19	F	난소	정상 난소 조직	-
I13	133	41	F	난소	암 인접 정상 난소 조직	-
I14	134	53	F	난소	암 인접 정상 난소 조직	-
I15	135	48	F	난소	암 인접 정상 난소 조직	-
J1	136	39	F	난소	투명 세포 암종	T1N0M0
J2	137	49	F	난소	투명 세포 암종	T1N0M0
J3	138	25	F	난소	내배엽동 암종	T1bN0M0
J4	139	56	F	난소	내배엽동 암종	T1aN0M0
J5	140	25	F	난소	내배엽동 암종	T1cN0M0
J6	141	56	F	난소	내배엽동 암종	T1cN0M0
J7	142	49	F	난소	과립 세포 종양	T1N0M0
J8	143	50	F	난소	과립 세포 종양	T1aN0M0
J9	144	36	F	난소	미분화배세포종	T1bN0M0
J10	145	11	F	난소	미분화배세포종	T1N0M0
J11	146	34	F	난소	정상 난소 조직	-
J12	147	19	F	난소	정상 난소 조직	-
J13	148	41	F	난소	암 인접 정상 난소 조직	-
J14	149	53	F	난소	암 인접 정상 난소 조직	-
J15	150	48	F	난소	암 인접 정상 난소 조직	-

[0576]

표 11 (PA807; 웨장암 어레이)						
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM
A1	1	46	F	웨장	선암종 (희박)	T3N0M0
A2	2	46	F	웨장	선암종	T3N0M0
A3	3	77	M	웨장	선암종	T2N0M0
A4	4	77	M	웨장	선암종	T2N0M0
A5	5	67	F	웨장	선암종	T3N1bM0
A6	6	67	F	웨장	선암종	T3N1bM0
A7	7	42	M	웨장	선암종	T2N0M0
A8	8	42	M	웨장	선암종 (섬유성 조직 및 혈관)	T2N0M0
A9	9	41	F	웨장	선암종 (희박)	T3N0M0
A10	10	41	F	웨장	선암종 (희박)	T3N0M0
A11	11	42	F	웨장	선암종	T3N0M0
A12	12	42	F	웨장	선암종	T3N0M0
A13	13	57	M	웨장	선암종	T3N0M0
A14	14	57	M	웨장	암종 조직 (희박)	T3N0M0
A15	15	51	M	웨장	선암종	T3N0M0
A16	16	51	M	웨장	선암종	T3N0M0
B1	17	60	M	웨장	선암종	T3N0M0
B2	18	60	M	웨장	선암종	T3N0M0
B3	19	52	M	웨장	점액성 선암종 (희박), 괴사 존재	T3N0M0
B4	20	52	M	웨장	선암종	T3N0M0
B5	21	54	F	웨장	선암종	T3N0M0
B6	22	54	F	웨장	선암종	T3N0M0
B7	23	62	F	웨장	점액성 선암종	T4N0M0
B8	24	62	F	웨장	점액성 선암종	T4N0M0
B9	25	47	F	웨장	점액성 선암종	T3N0M0
B10	26	47	F	웨장	점액성 선암종	T3N0M0
B11	27	50	M	웨장	선암종	TxN0M0
B12	28	50	M	웨장	선암종	TxN0M0
B13	29	43	F	웨장	암종 조직 (희박)	T3N0M0
B14	30	43	F	웨장	선암종	T3N0M0
B15	31	66	F	웨장	선암종 (희박)	T2N0M0
B16	32	66	F	웨장	선암종 (웨장 조직)	T2N0M0
C1	33	50	F	웨장	선암종	T2N0M0
C2	34	50	F	웨장	선암종	T2N0M0
C3	35	55	F	웨장	선암종	T2N0M0
C4	36	55	F	웨장	선암종 (웨장 조직)	T2N0M0
C5	37	60	M	웨장	선암종 (웨장 조직)	T3N0M0
C6	38	60	M	웨장	선암종 (섬유지방 조직)	T3N0M0
C7	39	66	M	웨장	선암종	TxN0M0
C8	40	66	M	웨장	선암종	TxN0M0
C9	41	52	M	웨장	선암종	T3N0M0
C10	42	52	M	웨장	선암종	T3N0M0
C11	43	47	M	웨장	선암종	T3N0M0
C12	44	47	M	웨장	선암종	T3N0M0
C13	45	51	F	웨장	선암종	T4N0M0
C14	46	51	F	웨장	선암종	T4N0M0
C15	47	57	M	웨장	선암종	T3N0M0
C16	48	57	M	웨장	선암종	T3N0M0

[0577]

D1	49	47	M	채장	선암종 (희박)	T3N0M0
D2	50	47	M	채장	선암종 (만성 채장염)	T3N0M0
D3	51	61	M	채장	선암종	T3N0M0
D4	52	61	M	채장	선암종	T3N0M0
D5	53	57	F	채장	선암종	T3N0M0
D6	54	57	F	채장	선암종	T3N0M0
D7	55	50	M	채장	선암종	T3N0M0
D8	56	50	M	채장	선암종	T3N0M0
D9	57	52	F	채장	선암종	T2N0M0
D10	58	52	F	채장	선암종 (희박)	T2N0M0
D11	59	75	M	채장	선암종, 피사 존재	TxNxMx
D12	60	75	M	채장	선암종	TxNxMx
D13	61	64	F	채장	선암종, 피사 존재	T3N0M0
D14	62	64	F	채장	선암종 (희박), 피사 존재	T3N0M0
D15	63	68	F	채장	선암종 (희박)	TxN0M0
D16	64	68	F	채장	선암종	TxN0M0
E1	65	75	F	채장	선암종	T3N0M0
E2	66	75	F	채장	선암종	T3N0M0
E3	67	65	M	채장	선암종	T3N0M0
E4	68	65	M	채장	선암종	T3N0M0
E5	69	61	M	채장	선암종	TxN0M0
E6	70	61	M	채장	선암종	TxN0M0
E7	71	55	M	채장	선암종, 피사 존재	T3N0M0
E8	72	55	M	채장	선암종, 피사 존재	T3N0M0
E9	73	47	M	채장	선암종 (섬유지방 조직 및 혈관)	T3N0M0
E10	74	47	M	채장	선암종	T3N0M0
E11	75	49	M	채장	선암종	T2N0M0
E12	76	49	M	채장	선암종	T2N0M0
E13	77	49	M	채장	선암종	T3N0M0
E14	78	49	M	채장	선암종	T3N0M0
E15	79	48	F	채장	선암종	T3N0M0
E16	80	48	F	채장	선암종 (섬유성 조직 및 혈관)	T3N0M0
F1	81	48	F	채장	선암종	T3N0M0
F2	82	48	F	채장	선암종	T3N0M0
F3	83	64	M	채장	선암종	T3N0M0
F4	84	64	M	채장	선암종 (희박)	T3N0M0
F5	85	65	M	채장	선암종	T2N0M0
F6	86	65	M	채장	선암종	T2N0M0
F7	87	48	M	채장	선암종	T2N0M0
F8	88	48	M	채장	선암종, 피사 존재	T2N0M0
F9	89	46	F	채장	선암종	T2N0M0
F10	90	46	F	채장	선암종	T2N0M0
F11	91	39	F	채장	선암종	TxNxMx
F12	92	39	F	채장	선암종 (희박)	TxNxMx
F13	93	57	M	채장	선암종, 피사 존재	T3N0M0
F14	94	57	M	채장	선암종, 피사 존재	T3N0M0
F15	95	44	F	채장	선암종	T2N0M0
F16	96	44	F	채장	선암종	T2N0M0
G1	97	64	M	채장	선암종 (희박)	TxN0M0
G2	98	64	M	채장	선암종 (희박)	TxN0M0
G3	99	66	M	채장	선암종	T2N0M0

[0578]

G4	100	66	M	채장	선암종	T2N0M0
G5	101	74	M	채장	선암종	T2N0M0
G6	102	74	M	채장	선암종	T2N0M0
G7	103	49	M	채장	선암종	T2N0M0
G8	104	49	M	채장	선암종	T2N0M0
G9	105	51	F	채장	선암종	T3N0M0
G10	106	51	F	채장	선암종	T3N0M0
G11	107	54	F	채장	선암종	T2N0M0
G12	108	54	F	채장	선암종	T2N0M0
G13	109	47	F	채장	선암종	T3N1M0
G14	110	47	F	채장	선암종 (희박)	T3N1M0
G15	111	44	M	채장	선암종 (희박)	T3N0M0
G16	112	44	M	채장	선암종	T3N0M0
H1	113	60	M	채장	선암종	T3N0M0
H2	114	60	M	채장	선암종	T3N0M0
H3	115	64	M	채장	선암종 (희박)	T3N0M0
H4	116	64	M	채장	선암종 (희박)	T3N0M0
H5	117	52	M	채장	선암종	TxN0M0
H6	118	52	M	채장	선암종	TxN0M0
H7	119	52	M	채장	선암종 (종양 피사)	T3N0M0
H8	120	52	M	채장	선암종 (종양 피사)	T3N0M0
H9	121	49	M	채장	선암종 (섬유지방 조직)	T2N0M0
H10	122	49	M	채장	선암종	T2N0M0
H11	123	42	F	채장	선암종	T2N0M0
H12	124	42	F	채장	선암종	T2N0M0
H13	125	76	F	채장	선암종	T3N0M0
H14	126	76	F	채장	선암종	T3N0M0
H15	127	59	M	채장	선암종	TxNxM0
H16	128	59	M	채장	선암종	TxNxM0
I1	129	76	F	채장	선암종	T3N0M0
I2	130	76	F	채장	선암종	T3N0M0
I3	131	64	F	채장	선암종 (종양 피사)	TxN0M0
I4	132	64	F	채장	선암종 (종양 피사)	TxN0M0
I5	133	58	F	채장	선암종	T2N0M0
I6	134	58	F	채장	선암종	T2N0M0
I7	135	52	M	채장	선암종	T2N0M0
I8	136	52	M	채장	선암종	T2N0M0
I9	137	76	M	채장	선암종	T3N0M0
I10	138	76	M	채장	선암종	T3N0M0
I11	139	53	F	채장	선암종	T2N0M0
I12	140	53	F	채장	선암종	T2N0M0
I13	141	55	M	채장	선암종	T3N0M0
I14	142	55	M	채장	선암종	T3N0M0
I15	143	47	M	채장	선암종	T3N0M0
I16	144	47	M	채장	선암종	T3N0M0
J1	145	46	F	채장	선암종	T4N0M0
J2	146	46	F	채장	선암종 (채장 조직)	T4N0M0
J3	147	67	M	채장	선암종	T3N0M0
J4	148	67	M	채장	선암종	T3N0M0
J5	149	61	M	채장	선암종	T3N0M0
J6	150	61	M	채장	선암종	T3N0M0
J7	151	60	M	채장	선암종	T2N0M0

[0579]

J8	152	60	M	채장	선암종	T2N0M0
J9	153	78	M	채장	선암종	T3N0M0
J10	154	78	M	채장	선암종	T3N0M0
J11	155	45	M	채장	선암종	T2N1M0
J12	156	45	M	채장	선암종	T2N1M0
J13	157	49	M	채장	선암종	T1N0M0
J14	158	49	M	채장	선암종	T1N0M0
J15	159	69	M	채장	선암종 (만성 채장염)	T2N0M0
J16	160	69	M	채장	선암종	T2N0M0
K1	161	57	F	채장	선암종	T2N0M0
K2	162	57	F	채장	선암종	T2N0M0
K3	163	50	M	채장	선암종	T2N0M0
K4	164	50	M	채장	선암종	T2N0M0
K5	165	50	M	채장	선암종	T2N0M0
K6	166	50	M	채장	선암종	T2N0M0
K7	167	41	M	채장	선암종	T4N1M0
K8	168	41	M	채장	선암종	T4N1M0
K9	169	62	M	채장	선암종	T3N0M0
K10	170	62	M	채장	선암종	T3N0M0
K11	171	52	M	채장	선암종 (희박)	T2N0M0
K12	172	52	M	채장	선암종 (희박)	T2N0M0
K13	173	62	M	채장	선암종	T3NxM0
K14	174	62	M	채장	선암종	T3NxM0
K15	175	49	F	채장	선편평상피 암종	T3N1M0
K16	176	49	F	채장	선편평상피 암종	T3N1M0
L1	177	60	F	채장	선편평상피 암종	T4N0M0
L2	178	60	F	채장	선편평상피 암종	T4N0M0
L3	179	50	M	채장	편평 세포 암종	T3N0M0
L4	180	50	M	채장	편평 세포 암종	T3N0M0
L5	181	62	M	채장	편평 세포 암종	T3N0M0
L6	182	62	M	채장	편평 세포 암종	T3N0M0
L7	183	66	F	채장	선방 세포 암종	TxN0M0
L8	184	66	F	채장	선방 세포 암종	TxN0M0
L9	185	53	M	채장	선방 세포 암종	T2N0M0
L10	186	53	M	채장	선방 세포 암종, 석회화 존재	T2N0M0
L11	187	42	M	채장	신경내분비 암종	T2N0M0
L12	188	42	M	채장	신경내분비 암종	T2N0M0
L13	189	56	F	채장	암 인접 정상 채장 조직	-
L14	190	56	F	채장	암 인접 정상 채장 조직	-
L15	191	52	M	채장	No. 119의 암 인접 정상 채장 조직	-
L16	192	52	M	채장	No. 119의 암 인접 정상 채장 조직	-
M1	193	74	F	채장	암 인접 정상 채장 조직	-
M2	194	74	F	채장	암 인접 정상 채장 조직	-
M3	195	55	F	채장	No. 35의 암 인접 정상 채장 조직	-
M4	196	55	F	채장	No. 35의 암 인접 정상 채장 조직	-
M5	197	65	M	채장	No. 67의 암 인접 정상 채장 조직 (섬유성 조직 및 혈관)	-
M6	198	65	M	채장	No. 67의 암 인접 정상 채장 조직	-

M7	199	14	F	채장	정상 채장 조직	-
M8	200	14	F	채장	정상 채장 조직	-
M9	201	38	F	채장	정상 채장 조직	-
M10	202	38	F	채장	정상 채장 조직	-
M11	203	33	M	채장	정상 채장 조직	-
M12	204	33	M	채장	정상 채장 조직	-
M13	205	40	F	채장	정상 채장 조직	-
M14	206	40	F	채장	정상 채장 조직	-
M15	207	19	M	채장	정상 채장 조직 (희박)	-
M16	208	19	M	채장	정상 채장 조직	-

표 12 (GA802a; 답관암종 암 어레이)						
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM
A1	1	57	M	담관	선암종	T3N0M0
A2	2	53	M	담관	선암종 (희박)	T2N0M0
A3	3	62	M	담관	선암종	T2N0M0
A4	4	42	F	담관	선암종	T2N0M0
A5	5	78	M	담관	선암종	T1N0M0
A6	6	59	F	담관	선암종 (희박)	T3N1M0
A7	7	53	M	담관	선암종	T3N0M0
A8	8	70	F	총담관	유두상 선암종	T1N0M0
A9	9	51	F	총담관	선암종	T3N0M0
A10	10	67	M	총담관	선암종	T3N0M0
B1	11	52	F	총담관	선암종	T2N0M0
B2	12	58	M	총담관	선암종	T3N0M0
B3	13	64	F	담관	선암종	T3N0M0
B4	14	68	M	총담관	선암종	T2N0M0
B5	15	62	M	담관	선암종	T3N1M0
B6	16	65	M	총담관	선암종	T2N0M0
B7	17	60	M	담관	선암종	T2N0M0
B8	18	69	M	총담관	선암종	T3N1M0
B9	19	74	F	총담관	선암종	T2N0M0
B10	20	71	M	담관	선암종	T2N0M0
C1	21	62	M	담관	선암종	T3N0M0
C2	22	66	F	총담관	선암종 (희박)	T3N0M0
C3	23	78	F	담관	선암종	T3N1M0
C4	24	53	F	담관	선암종	T1N0M0
C5	25	28	F	총담관	선암종 (희박)	T2N0M0
C6	26	29	M	담관	선암종	T1N1M0
C7	27	70	F	총담관	선암종	T2N0M0
C8	28	65	F	총담관	선암종	T3N0M0
C9	29	53	M	총담관	선암종	T3N0M0
C10	30	58	F	총담관	선암종	T3N1M0
D1	31	65	F	총담관	선암종	T2N0M0
D2	32	70	F	총담관	선암종	T3N1M0
D3	33	62	F	담관	선암종	T2N0M0
D4	34	60	M	총담관	유두상 선암종	T2N1M0
D5	35	52	M	총담관	유두상 선암종	T3N1M0
D6	36	47	M	총담관	선암종	T2N1M0
D7	37	70	F	총담관	선암종	T3N0M0
D8	38	53	F	총담관	선암종	T3N0M0
D9	39	50	M	총담관	선암종	T2N0M0
D10	40	49	M	총담관	선암종	T2N0M0
E1	41	75	F	총담관	선암종	T2N0M0
E2	42	50	M	총담관	선암종	T2N0M0
E3	43	73	F	담관	선암종 (희박)	T3N1M0
E4	44	41	M	총담관	선암종	T2N1M0
E5	45	72	M	담관	선암종 (희박)	T3N0M0
E6	46	60	F	담관	선암종	T2N1M0

[0582]

E7	47	69	F	답관	선암종	T3N1M0
E8	48	74	M	총담관	선암종	T2N0M0
E9	49	36	F	간	간내 담관암종	T2N0M0
E10	50	66	M	간	간내 담관암종	T2N0M0
F1	51	52	M	간	간내 담관암종	T3N1M0
F2	52	51	F	간	간내 담관암종	T3N0M0
F3	53	45	M	간	간내 담관암종	T3N0M0
F4	54	64	M	간	간내 담관암종	T4N0M0
F5	55	65	F	간	간내 담관암종	T2N1M0
F6	56	34	M	간	간내 담관암종	T2N0M0
F7	57	52	M	간	간내 담관암종	T2N0M0
F8	58	66	F	간	간내 담관암종	T1N0M0
F9	59	58	F	간	간내 담관암종	T2N0M0
F10	60	76	M	간	간내 담관암종	T3N0M0
G1	61	49	M	간	간내 담관암종	T2N0M0
G2	62	62	F	간	간내 담관암종	T2N0M0
G3	63	45	M	간	간내 담관암종	T2N0M0
G4	64	40	F	간	간내 담관암종	T3N0M0
G5	65	52	F	간	간내 담관암종	T3N0M0
G6	66	63	M	간	간내 담관암종	T3N0M0
G7	67	69	F	간	간내 담관암종	T1N0M0
G8	68	49	M	간	간내 담관암종	T4N0M0
G9	69	26	M	간	간내 담관암종	T3N0M0
G10	70	46	M	간	간내 담관암종	T2N0M0
H1	71	45	F	간	간내 담관암종	T2N0M0
H2	72	65	F	간	간내 담관암종	T4N0M0
H3	73	48	F	간	간내 담관암종	T2N0M0
H4	74	32	M	간	간내 담관암종	T3N0M0
H5	75	55	F	간	간내 담관암종	T3N1M0
H6	76	47	M	간	인접 정상 간 조직	-
H7	77	40	M	간	인접 정상 간 조직 및 문맥 영역	-
H8	78	44	F	간	인접 정상 간 조직 및 문맥 영역	-
H9	79	60	M	간	인접 정상 간 조직 및 문맥 영역	-
H10	80	50	M	간	인접 정상 간 조직 및 문맥 영역	-

[0583]

표 13 (FDA999x; 정상 조직 어레이)						
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM
A1	1	42	M	대뇌	대뇌 조직	정상
A2	2	53	M	대뇌	대뇌 조직	정상
A3	3	37	M	대뇌	대뇌 조직	정상
A4	4	26	M	소뇌	소뇌 조직	정상
A5	5	45	M	소뇌	소뇌 조직	정상
A6	6	35	M	소뇌	소뇌 조직	정상
A7	7	43	M	부신	부신 조직	정상
A8	8	18	F	부신	부신 조직	정상
A9	9	23	M	부신	부신 조직	정상
A10	10	25	F	난소	난소 조직	정상
A11	11	19	F	난소	난소 조직	정상
A12	12	40	F	난소	난소 조직	정상
B1	13	23	M	췌장	췌장 조직 (자가분해)	정상
B2	14	21	F	췌장	췌장 조직	정상
B3	15	29	M	췌장	췌장 조직	정상
B4	16	30	M	림프절	림프절 조직	정상
B5	17	27	M	림프절	림프절 조직	정상
B6	18	30	M	림프절	림프절 조직	정상
B7	19	32	F	뇌하수체	뇌하수체 조직	정상
B8	20	40	F	뇌하수체	뇌하수체 조직	정상
B9	21	28	F	뇌하수체	뇌하수체 조직	정상
B10	22	28	M	고환	고환 조직	정상
B11	23	35	M	고환	고환 조직	정상
B12	24	34	M	고환	고환 조직	정상
C1	25	40	F	갑상선	갑상선 조직	정상
C2	26	27	M	갑상선	갑상선 조직	정상
C3	27	45	M	갑상선	갑상선 조직	정상
C4	28	50	F	유방	유방 조직	정상
C5	29	58	F	유방	유방 조직	정상
C6	30	42	F	유방	유방 조직	정상
C7	31	23	M	비장	비장 조직	정상
C8	32	45	M	비장	비장 조직	정상
C9	33	21	F	비장	비장 조직	정상
C10	34	10	M	편도	편도 조직 (점액선)	정상
C11	35	7	F	편도	편도 조직	정상
C12	36	34	M	편도	편도 조직 (선유성 조직)	정상
D1	37	21	F	흉선	흉선 조직	정상
D2	38	15	F	흉선	흉선 조직	정상
D3	39	23	M	흉선	흉선 조직	정상
D4	40	21	F	골수	골수 조직	정상
D5	41	22	M	골수	골수 조직	정상
D6	42	21	F	골수	골수 조직	정상
D7	43	47	M	폐	폐 조직	정상
D8	44	19	M	폐	폐 조직	정상
D9	45	21	F	폐	폐 조직	정상
D10	46	35	M	심장	심장 근육 조직	정상
D11	47	40	M	심장	심장 근육 조직	정상
D12	48	21	F	심장	심장 근육 조직	정상

[0584]

E1	49	19	M	식도	식도 조직	정상
E2	50	47	M	식도	식도 조직(평활근)	정상
E3	51	35	M	식도	식도 조직	정상
E4	52	45	M	위	위 조직	정상
E5	53	24	M	위	위 조직	정상
E6	54	37	M	위	위 조직	정상
E7	55	45	M	소장	소장 조직	정상
E8	56	30	M	소장	소장 조직	정상
E9	57	32	M	소장	소장 조직	정상
E10	58	32	M	결장	결장 조직	정상
E11	59	21	F	결장	결장 조직	정상
E12	60	35	M	결장	결장 조직	정상
F1	61	38	M	간	간 조직	정상
F2	62	45	M	간	간 조직	정상
F3	63	23	M	간	간 조직	정상
F4	64	30	M	타액선	타액선 조직	정상
F5	65	21	F	타액선	타액선 조직	정상
F6	66	21	F	타액선	타액선 조직	정상
F7	67	27	M	신장	신장 조직	정상
F8	68	2	F	신장	신장 조직	정상
F9	69	47	M	신장	신장 조직	정상
F10	70	30	M	전립선	전립선 조직	정상
F11	71	38	M	전립선	전립선 조직	정상
F12	72	36	M	전립선	전립선 조직	정상
G1	73	54	F	자궁	자궁내막 조직	정상
G2	74	40	F	자궁	자궁내막 조직	정상
G3	75	42	F	자궁	자궁내막 조직	정상
G4	76	46	F	자궁경부	자궁경부 관 조직	정상
G5	77	54	F	자궁경부	자궁경부 관 조직	정상
G6	78	37	F	자궁경부	자궁경부 관 조직	정상
G7	79	32	M	방광	방광 조직	정상
G8	80	35	M	방광	방광 조직	정상
G9	81	34	M	방광	방광 조직	정상
G10	82	21	M	골격근	골격근 조직	정상
G11	83	25	M	골격근	골격근 조직	정상
G12	84	40	M	골격근	골격근 조직	정상
H1	85	21	M	피부	피부 조직(희박)	정상
H2	86	27	F	피부	피부 조직	정상
H3	87	25	M	피부	피부 조직	정상
H4	88	30	M	신경	말초 신경 조직	정상
H5	89	33	M	신경	말초 신경 조직	정상
H6	90	35	M	신경	말초 신경 조직	정상
H7	91	30	M	동맥	중피 조직	정상
H8	92	23	M	심막	중피 조직	정상
H9	93	45	M	심막	중피 조직	정상
H10	94	62	F	눈	암 인접 안구벽 (맥락막)	AT
H11	95	42	M	눈	암 인접 안구벽 (맥락막)	AT
H12	96	54	F	눈	암 인접 안구벽	AT
I1	97	10	M	후두	후두 조직	정상
I2	98	28	F	후두	후두 조직	정상
I3	99	18	F	후두	후두 조직	정상

[0585]

표 14 (LC121b; 폐암 어레이)						
위치	No.	연령	성별	기관/해부학적 부위	병리상태 진단	TNM
A1	1	63	F	폐	편평 세포 암종	T3N1M0
A2	2	68	M	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A3	3	66	M	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A4	4	66	M	폐	편평 세포 암종	T3N1M0
A5	5	63	F	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A6	6	65	M	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A7	7	60	M	폐	편평 세포 암종	T4N0M0
A8	8	68	M	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A9	9	71	M	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A10	10	66	M	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
A11	11	56	M	폐	편평 세포 암종	T3N2M0
A12	12	70	M	폐	편평 세포 암종	T4N2M0
B1	13	77	M	폐	편평 세포 암종	T4N1M0
B2	14	56	F	폐	편평 세포 암종	T4N0M0
B3	15	53	M	폐	편평 세포 암종	T4N0M0
B4	16	64	M	폐	편평 세포 암종	T3N2M0
B5	17	46	M	폐	편평 세포 암종	T2N0M0
B6	18	64	M	폐	편평 세포 암종	T4N0M0
B7	19	42	M	폐	편평 세포 암종	T3N1M0
B8	20	60	F	폐	편평 세포 암종	T2N2M0
B9	21	54	F	폐	대세포 암종	T2N1M0
B10	22	69	F	폐	대세포 암종	T3N0M0
B11	23	46	F	폐	대세포 암종	T2N0M0
B12	24	58	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
C1	25	44	M	폐	대세포 암종	T1N0M0
C2	26	61	M	폐	대세포 암종	T4N0M0
C3	27	64	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
C4	28	65	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
C5	29	68	M	폐	대세포 암종 (희박)	T4N0M0
C6	30	31	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
C7	31	58	M	폐	대세포 암종	T2N1M0
C8	32	58	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
C9	33	60	M	폐	대세포 암종	T3N2M0
C10	34	40	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
C11	35	60	M	폐	대세포 암종	T2N1M0
C12	36	49	M	폐	대세포 암종	T3N0M0
D1	37	65	F	폐	대세포 암종 (희박)	T2N1M0
D2	38	60	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
D3	39	45	F	폐	대세포 암종	T2N0M0
D4	40	45	M	폐	대세포 암종	T1N0M0
D5	41	69	F	폐	대세포 암종	T2N0M0
D6	42	64	F	폐	대세포 암종	T2N0M0
D7	43	57	F	폐	대세포 암종	T2N0M0
D8	44	62	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
D9	45	54	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
D10	46	39	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
D11	47	40	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
D12	48	70	M	폐	대세포 암종	T3N1M0

[0586]

E1	49	56	M	폐	대세포 암종	T2N1M0
E2	50	54	M	폐	대세포 암종	T2N1M0
E3	51	51	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
E4	52	65	M	폐	대세포 암종	T2N0M0
E5	53	30	F	폐	대세포 암종	T2N1M0
E6	54	47	F	폐	대세포 암종	T2N2M0
E7	55	73	M	폐	대세포 암종 (희박)	T3N1M0
E8	56	51	M	폐	대세포 암종	T4N0M0
E9	57	60	M	폐	선암종	T2N2M0
E10	58	49	M	폐	선암종	T2N0M0
E11	59	52	M	폐	선암종	T3N1M0
E12	60	46	F	폐	선암종	T4N0M0
F1	61	62	F	폐	선암종	T4N0M0
F2	62	56	M	폐	선암종	T2N2M0
F3	63	54	F	폐	선암종	T3N0M0
F4	64	61	M	폐	선암종	T2N2M0
F5	65	62	M	폐	선암종	T3N0M0
F6	66	36	F	폐	선암종	T2N2M0
F7	67	41	M	폐	선암종	T4N0M0
F8	68	66	M	폐	선암종	T2N2M0
F9	69	64	M	폐	선암종	T3N1M0
F10	70	68	F	폐	선암종	T2N2M0
F11	71	60	M	폐	선암종	T2N0M0
F12	72	42	M	폐	선암종	T3N1M0
G1	73	35	M	폐	선암종	T3N2M0
G2	74	62	M	폐	선암종	T3N1M0
G3	75	65	F	폐	선암종	T3N1M0
G4	76	54	F	폐	선암종	T3N1M0
G5	77	46	M	폐	선암종	T3N2M0
G6	78	72	M	폐	선암종	T2N2M0
G7	79	56	M	폐	선암종	T4N0M0
G8	80	30	F	폐	선암종	T4N1M1
G9	81	48	M	폐	선암종	T2N0M0
G10	82	47	F	폐	선암종	T2N0M0
G11	83	69	M	폐	선암종	T2N0M0
G12	84	65	M	폐	선암종	T3N0M0
H1	85	60	F	폐	선암종	T3N0M0
H2	86	22	F	폐	선암종	T3N0M0
H3	87	55	F	폐	선암종	T2N0M0
H4	88	43	F	폐	선암종	T2N0M0
H5	89	50	F	폐	선암종	T3N0M0
H6	90	49	F	폐	선암종	T2N0M0
H7	91	47	F	폐	선암종	T2N0M0
H8	92	50	M	폐	선암종	T2N1M0
H9	93	82	M	폐	선암종	T4N1M0
H10	94	54	F	폐	선암종	T4N1M0
H11	95	38	M	폐	선암종	T4N1M0
H12	96	57	M	폐	선암종	T4N0M0
I1	97	42	M	폐	선암종	T3N1M0
I2	98	65	M	폐	선암종	T3N2M0
I3	99	59	M	폐	선암종	T4N3M0
I4	100	62	M	폐	선암종	T4N0M0

I5	101	49	F	폐	선암종	T2N0M0
I6	102	39	M	폐	선암종	T4N0M0
I7	103	42	F	폐	선암종	T3N1M0
I8	104	60	F	폐	선암종	T4N0M0
I9	105	42	F	폐	선암종	T4N1M0
I10	106	54	F	폐	선암종	T2N0M0
I11	107	50	M	폐	유두상 선암종	T3N1M0
I12	108	51	M	폐	유두상 선암종	T2N0M0
J1	109	47	F	폐	유두상 선암종	T3N1M0
J2	110	53	F	폐	유두상 선암종	T2N0M0
J3	111	56	M	폐	인접 정상 폐 조직	-
J4	112	57	M	폐	인접 정상 폐 조직	-
J5	113	51	F	폐	인접 정상 폐 조직	-
J6	114	68	M	폐	인접 정상 폐 조직	-
J7	115	53	F	폐	인접 정상 폐 조직	-
J8	116	45	M	폐	인접 정상 폐 조직	-
J9	117	27	M	폐	폐 조직	-
J10	118	15	F	폐	폐 조직	-
J11	119	48	M	폐	폐 조직	-
J12	120	16	F	폐	폐 조직	-

6.4 실시예 4: Tn-CMET 기반 CAR

[0590]

6.4.1. 개관

[0591]

15C4, 8H3, 및 16E12의 VH 및 VL 도메인을 갖는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 설계하였다. 이어서, CAR을 표적-특이적 세포독성 검정에서 평가하였다.

[0592]

6.4.2. 물질 및 방법

[0593]

6.4.2.1 벡터 설계

[0594]

15C4, 8H3, 및 16E12의 VH 및 VL 도메인을 갖는 scFv를 갖는 다양한 CAR 구축물을 설계하였다 (도 9a-9c). 구축물에서, VH 및 VL은 1개의 긴 링커 (GGGS)₃ (서열식별번호: 346)와 함께 CD8a 힌지, 이어서 제2 세대 CAR-T (CD28 세포내 신호 도메인, 및 CD3-제타 세포내 쇄)에 부착된다. scFv의 N-말단을 CD8a 신호 서열에 부착시켰다. CMET CAR-T를 비라콰워 렌티바이러스 벡터 pLENTI6.3-V5-DEST (인비트로젠) 내로 서브클로닝하였다.

[0595]

CAR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 표 15에 제공된다. CAR의 아미노산 서열은 표 16에 제공된다.

표 15: CAR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열			
구축물	뉴클레오티드 서열	핵산 설명	SEQ ID No.
15C4-CART	ATGGCTCTGCCCCGTACAGCTCTGCTGCTGCTCTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCCAGACC TAACATCGTGATGACACAGAGCCCCAAGAGC ATGAGCATGTCCGTGGGCGAGAGAGTGACCC TGAGCTGTAAAGCCAGCGAGAACGTGGGCAT CTACGTGTCTGGTATCAGCAGAAGCCCGAG CAGAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCCCA GCAACAGATACACCGGCGTGCCCGATAGATT CACAGGCAGCGGAAGCGCCACCGACTTCACC CTGACAATCAGCTCTGTGCAGGCGGAGGACC TGGCCGATTACTGTGGCCAGAGCTACAG CTACCCCTTCACATTTGGCAGCGGCACCAAG CTGGAAATCAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCG GAGGTGGAAGTGCGGAGGCGGATCTCAAGT TCAGCTGCAGCAGTCCGATGCCGAGCTGGTT AAGCCTGGCGCCTCTGTGAAGATCAGCTGCA AGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGATCACGC CATCCACTGGGTCAAGCAGAAACCTGAGCAG GGCCTCGAGTGGATCGGCTACTTTTCTCCCG GCAACGGCGCATCAAGTACAACGAGAAGTT CAAGGGCAAAGCCCACTGACCGCCGACAAG AGCAGCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACA GCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTAATT CTGCAAGAGAAGCCTGCCTGGACCTATGGAC TGTTGGGGCCAGGGAACAAGCGTGACCGTGT CCAGCACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCT ACACCAGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCT GTCTCTGCGGCTGAGGCTTGTAGACCTGCT GCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGACTGG ATTTGCGCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTT GTTGGCGGAGTGCTGGCCTGTACTCTCTGC TGGTCAACCGTGGCCTTCATCATCTTTGGGTC CGAAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGC GACTACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCG GACCTACCAAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCT CCTCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCCA GAGTGAAGTTCAAGAGATCCGCCGATGCTCC CGCCTATCAGCAGGACAGAAACAGCTGTAC AATGAGCTGAACCTGGGGCGCAGAGAAGAGT ACGACGTGCTGGATAAGCGGAGAGGCGAGAGA TCCTGAGATGGGCGCAAGCCAGACGGAAG AATCCTCAAGAGGGCCTGTATAACGAGCTGC AGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGA GATCGGAATGAAGGGCGAAGCGCAGAAGAGGC AAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGA GCACCGCCACCAAGGATACCTATGATGCCCT GCACATGCAGGCCCTGCCCTCAAGAAGAAAG AGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGTAGCCTGC TGACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGG ACCAATGGTGTCCAAGGGCGAAGAGGACAAC ATGGCCATCATCAAAGAATTCATGCGGTTCAA GGTGACATGGAAGGCAGCGTGAACGGCCAC GAGTTCGAGATTGAAGGCGAAGGCGAGGGCA GACCTTACAGGGGAACACAGACCGCCAAGCT GAAAGTGACCAAAGGCGGACCCCTGCCCTTC	1-63=CD8A 신호 서열 64-384=15C4 LC 385-429=링커 430-780=15C4 HC 781-915=CD8a 힌지 916- 996=CD28 막횡단 도메인 997-1118=세포내 신호 도메인 1120-1455=CD3-제타 세포내 쇄 1456-2238=T2A-mCherry	336

[0596]

표 15: CAR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열			
	GCCTGGGATATCCTGTCTCCTCAGTTTATGTA CGGCAGCAAGGCCTACGTGAAGCACCCCGCC GATATTCCCGACTACCTGAAGCTGAGCTTCCC CGAGGGCTTCAAGTGGGAAAGAGTGATGAAC TTCGAGGACGGCGGCGTGGTCACAGTGACAC AAGATAGCAGTCTGCAGGACGGCGAGTTCAT CTACAAAGTGAAGCTGCGGGGCACCAACTTT CCCTCTGATGGCCCCGTGATGCAGAAAAAGA CCATGGGCTGGGAAGCCAGCAGCGAGAGAAT GTATCCTGAGGATGGCGCCCTGAAAGGCAG ATCAAGCAGCGGCTGAAACTGAAGGATGGCG GCCACTACGACGCCGAAGTGAAGAACACCTA CAAGGCCAAGAAACCCGTGCAGCTGCCAGGC GCCTACAACGTGAACATCAAGCTGGACATTAC CAGCCACAACGAGGACTACACCATCGTGGAA CAGTACGAGAGAGCCGAAGGCAGGCACTCTA CAGGCGGAATGGACGAGCTGTATAAGTAG		
16E12-CART	ATGGCTCTGCCCCGTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCTAGACC CGACGTGCAGATCAGCCAGTCTCCTAGCTAT CTGCGCCGCTCTCCTGGCGAGACAATCACCA TCAACTGCCGGGCCAGCAAGAGCATCAACAA CTACCTCGTGTGGTATCAAGAGAAGCCCGGC AAGACCATCAAGCCCCTGATCTACAGCGGCA GCACACTGCAGACAGGCACCCCTAGCAGATT TTCCGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTTCAGC CTGACAATCAGCAGCCTGGAACCTGAGGACT TCGCCATGTACTACTGCCAGCAGCACAAACGA GTACCCCTTACCTTTGGAGCCGGCACCAAG CTGGAAGTGAAGGCGGCGGAGGATCTGGC GGAGGTGGAAGTGGCGGAGGCGGATCTCAA GTTCAAGTGCAGCAGTCCGATGCCGAGCTGG TTAAGCCTGGCGCCTCTGTGAAGATCAGCTG CAAGGCCAGCGGCTACACCTTACCGATCAC GCCATCCACTGGGTCAAGCAGAAAGCCTGAGC AGGGCCTCGAGTGGATCGGCTACTTTAGCCC CGGCAACGACGATGTGCGGTACAGCGAGAAG TTCAAGGGCAAAGCCACACTGACCGCCGACA AGAGCAGCAGCACTGCCTACATGCAGCTCAA CAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTAC TTCTGCAAGAGATCCCTGCCTGGCGACTTCG ACTATTGGGGCCAGGGAACAACCTGACCGT GTCCAGCACACAACCCCTGCTCCTAGACCT CCTACACCAGCTCCTACAATCGCCTCTCAACC ACTGAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTAGACCA GCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGAC TGGATTTGCGCTGCGACTTCTGGGTGCTCGT GGTTGTTGGCGGAGTGCTGGCCTGTTACTCT CTGCTGGTCACCGTGGCCTTCATCATCTTTTG GGTCCGAAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCA CAGCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGG CCCGGACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTT ACGCTCCTCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCG GTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGATCCGCCGAT GCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAACCAGC TGTACAACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGA AGAGTACGACGTGCTGGATAAGCGGAGAGGC AGAGATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGAC GGAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGA GCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTAC TCCGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAGAA	1-63=CD8A 신호 서열 64-384=16E12 LC 385-429=펄커 430-780=16E12 HC 781-915=CD8a 힌지 916-996=CD28 막횡단 도메인 997-1119=세포내 신호 도메인 1120-1455=CD3-제타 세포내 헤 1456-2238=T2A-mCherry	337

[0597]

표 15: CAR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열			
	GAGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCAGGG CCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTATGAT GCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAA GAAAGAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGTAG CCTGCTGACATGTGGCGACGTGGAAGAGAAC CCCGGACCAATGGTGTCCAAGGGCGAAGAGG ACAACATGGCCATCATCAAAGAATTCATGCGG TTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGTGAACG GCCACGAGTTTCGAGATTGAAGGCGAAGGCGA GGGCAGACCTTACGAGGGAACACAGACCGCC AAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGCCCTCTGC CATTTCCTGGGACATTCTGAGCCCTCAGTTT ATGTACGGCAGCAAGGCCTACGTGAAGCACC CCGCCGATATTCCCGACTACCTGAAGCTGAG CTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGAGAGTG ATGAACTTCGAGGACGGCGGCGTGTGACCCG TGACTCAAGATAGCTCTCTGCAGGACGCGGA GTTCATCTACAAAGTGAAGCTGCGGGGCACC AACTTTCCCTCTGATGGCCCCGTGATGCAGAA AAAGACCATGGGCTGGGAAGCCAGCAGCGAG AGAATGTACCCTGAAGATGGCGCCCTGAAAG GGGAGATCAAGCAGCGGCTGAAACTGAAGGA TGGCGGCCACTACGACGCCGAAGTGAAAACC ACCTACAAGGCCAAGAAACCCGTGCAGCTGC CAGGCGCCTACAACGTGAACATCAAGCTGGA CATCACCAGCCACAACGAGGACTACACCATC GTGGAACAGTACGAGAGAGCCGAAGGCAGG CACTCTACAGCGGAATGGACGAGCTGTATA AGTAG		
8H3-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCTAGACC CGACATCCAGATGACCCAGACCACCAGCAGC CTGAGCGCCAGCCTGGGCGACAGAGTGACCA TCAGCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCAGCCA CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGAC GGGCGCGTGAAGCTGCTGATCTACAGCACCA GCAGACTGCACAGCGGCGTGCCTCAGCAGATT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTACAG CCTGACCATCAGCAACCTGGAGCAGGAGGAC ATCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGGGCTACA CCCTGCCCTTACCTTCGGCAGCGGCACCAA GCTGGAGATCAAGGGCGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTGGCGGAGGCGGATCTGA GGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCCT GGTGAAGCCCGCGGCGGAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGC TACGCCATGAGCTGGGTGAGACAGAGCCCCG AGAGAAGACTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAG CAGCGGCGGCAGCTACACCTACTACCCCGAC ACCGTGACCGGCAGATTACCATCAGCAGAG ACAACGCCAAGAACACCTGTACCTGGAGAT GAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCATG TACTACTGCGCCAGAACCGTGGGCGAGGACT GGTACTTCGACGTGTGGGCGCGCGCACCCAC CGTGACCGGTGAGCAGCAGCGGCACAAACC CCTGCTCCTAGACCTCCTACACCAGCTCCTAC AATCGCCTCTCAACCTCTGTCTCTGCGGCCCTG AGGCTTGTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGT GCATACAAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC TTCTGGGTGCTCGTGGTTGTTGGCGGAGTGC TGGCTGTTACTCTCTGCTGGTCACCGTGCC	1-63=CD8A 신호 서열 64-384=8H3 LC 385-429=링크 430-786=8H3 HC 787-921=CD8a 힌지 922-1002=CD28 막횡단 도메인 1003-1125=세포내 신호 도메인 1126-1460=CD3-제타 세포내 체 1462-2244=T2A-mCherry	338

[0598]

표 15: CAR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열

CTTCATCATCTTTTGGGTCCGAAGCAAGCGGA GCCGGCTGCTGCACAGCGACTACATGAACAT GACCCCTAGACGGCCCGGACCTACCAGAAAG CACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAGACTT CGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGC AGATCCGCCGATGCTCCCGCCTATCAGCAGG GACAGAACCAGCTGTACAATGAGCTGAACCT GGGGCGCAGAGAAGAGTACGACGTGCTGGAT AAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGGGC GGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTCAAGAGG GCCTGTATAACGAGCTGCAGAAAGACAAGAT GGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAATGAAG GGCGAACGCAGAAGAGGCAAGGGCCACGAT GGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCGCCACCA AGGATACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGC CCTGCCTCCAAGAAGAAAGAGAGGCTCTGGC GAAGGCAGAGGTAGCCTGCTGACATGTGGCG ACGTGGAAGAGAACCCTCGGACCAATGGTGTC CAAGGGCGAAGAGGACAACATGGCCATCATC AAAGAATTCATGCGGTTCAAGGTGCACATGGA AGGCAGCGTGAACGGCCACGAGTTCGAGATT GAAGGCGAAGGCGAGGGCAGACCTTACGAG GGAACACAGACCGCCAAGCTGAAAGTGACCA AAGGCGGCCCTCTGCCATTTGCCCTGGGACAT TCTGAGCCCTCAGTTTATGTACGGCAGCAAG GCCTACGTGAAGCACCCCGCCGATATCCCG ACTACCTGAAGCTGAGCTTCCCGAGGGCTT CAAGTGGGAGAGAGTGATGAACTTCGAGGAC GGCGGCGTCTGACCGTGACTCAAGATAGCT CTCTGCAGGACGGCGAGTTCATCTACAAAGT GAAGCTGCGGGGCACCAACTTTCCCTCTGAT GGCCCCGTGATGCAGAAAAGACCATGGGCT GGGAAGCCAGCAGCGAGAGAATGTACCCTGA AGATGGCGCCCTGAAAGGGGAGATCAAGCAG CGGCTGAAACTGAAGGATGGCGGCCACTACG ACGCCGAAGTGAAAACCACTACAAGGCCAA GAAACCCGTGCAGCTGCCAGGCGCCTACAAC GTGAACATCAAGCTGGACATCACCAGCCACA ACGAGGACTACCCATCGTGGAACAGTACGA GAGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGGCGG AATGGACGAGCTGTATAAGTAG		
---	--	--

[0599]

표 16: CAR을 코딩하는 아미노산 서열			
구축물	아미노산 서열	아미노산 설명	SEQ ID No.
15C4-CART	MALPVTALLPLALLLHAARPNIIVMTQSPKSMMSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFLTISSVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHWWKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGPMDCWGQGTSTVTSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVWLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGVSNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVDSSLDGGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMDGWEASSERMPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*	1-21=CD8a 신호 서열 22-128=15C4 LC 129-143=링크 144-260=15C4 HC 261-305=CD8a 힌지 306-446=CD28 막횡단 447-387=CD28 세포내 도메인 388-499=CD3z 세포내 도메인 500-753=T2A mcherry	339
16E12-CART	MALPVTALLPLALLLHAARPDVQISQSPSYLAA SPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTPSRFSGSGTDFSLTSSLEPEDFAMYYCQHQHNEYPFTFGAGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHWWKQKPEQGLEWIGYFSPGNDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVWLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGVSNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVDSSLDGGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMDGWEASSERMPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*	1-21=CD8a 신호 서열 22-128=16E12 LC 129-143=링크 144-260=16E12 HC 261-305=CD8a 힌지 306-446=CD28 막횡단 447-387=CD28 세포내 도메인 388-499=CD3z 세포내 도메인 500-753=T2A mcherry	340
8H3-CART	MALPVTALLPLALLLHAARPDVQITQSPSYLAA SPGETITINCRASKSVSEYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGTDFLTITSLAPEDFAMFYCQHQHNEYPFTFGAGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHWWKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVWLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGVSNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVDSSLDGGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMDGWEASSERMPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*	1-21=CD8a 신호 서열 22-128=8H3 LC 129-143=링크 144-262=8H3 HC 263-307=CD8a 힌지 308-446=CD28 막횡단	341

표 16: CAR을 코딩하는 아미노산 서열			
	RDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGVSNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVDSSLDGGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMDGWEASSERMPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*	447-387=CD28 세포내 도메인 388-499=CD3z 세포내 도메인 500-753=T2A mcherry	

6.4.3. 결과

CAR 구축물은 인간 T 세포에서 발현되었다. CAR 구축물의 표면 발현을 알렉사488-단백질L을 사용하여 유동 세포측정법에 의해 확인하였다. 8H3-CART는 Tn+ COSMC-KO HaCaTs 및 Tn+ COSMC-KO A673s를 특이적으로 사멸시켰지만, Tn- HaCaTs도 Tn- A673도 사멸시키지 않았다 (도 7a-7c). 표 17은 50% Tn+ COSMC-KO HaCaTs를 사멸시키는 데까지의 시간을 요약한다. 50% Tn+ COSMC-KO A673을 사멸시키는 데까지의 시간은 8H3-CART의 경우 T 세포 대 HaCaTs의 3:1 비에서 9시간이었다. 50% Tn+ COSMC-KO A673을 사멸시키는 데까지의 시간은 8H3-CART의 경우 5:1 비에서 5.73시간 및 10:1 비에서 4.98시간이었다. 데이터는 8H3-CART가 CMET-Tn을 선택적으로 표적화한다는 것을 나타낸다.

표 17: 세포의 50%를 사멸시키는 데까지의 시간 (KT50)			
표적 세포	T 세포 비	8H3 (KT50)	T 세포 (KT50)
COSMC-KO HaCaT	3:1	9 hrs	N/A
COSMC-KO A673	5:1	5.73 hrs	N/A
COSMC-KO A673	10:1	4.98 hrs	N/A

6.5 실시예 5: 고품 종양 마우스 모델에서의 cMET-CART의 생체내 활성

CDx A549 고품 종양 모델을 측복부 주사에 의해 확립하였다. CART 주사 시 종양 부피는 88 mm^3 이었다. 마우스를 IT 주사에 의해 제2 세대 8H3-CAR-T로 처리하였다 (1×10^7 개 세포로의 2회 용량). 종양 부피를 캘리퍼에 의해 측정하였고, 8H3-CAR-T 처리는 종양 성장의 대략 70% 억제를 유발하였다 (도 8a). 처리된 마우스에서 유해 사건을 나타내는 임상 징후는 관찰되지 않았다.

폐암 고품 종양 모델 (PDx)을 측복부 주사에 의해 확립하였다 (챔피온스 모델 CTG-2823). CART 주사 시 종양 부피는 200 mm^3 이었고, CART를 IV 주사에 의해 전달하였다 (1×10^7 개 세포로의 4회 용량). 종양 부피를 캘리퍼에 의해 측정하였고, 8H3-CAR-T 처리는 종양 성장의 대략 50% 억제를 유발하였다 (도 8b). 처리된 마우스에서 유해 사건을 나타내는 임상 징후는 관찰되지 않았다.

6.6 실시예 6: 항-글리코-CMET 항체의 서열 분석

cDNA 단부의 급속 증폭 (RACE)을 수행하여 15C4, 8H3, 16E12, 14E9, 19H2, 및 39A3에 대한 중쇄 및 경쇄 뉴클레오타이드 서열을 결정하였다. 15C4의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 21 및 서열식별번호: 22에 제시된다. 서열식별번호: 21 및 서열식별번호: 22에 의해 코딩되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 1 및 서열식별번호: 2에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 3-5에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 6-8에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 9-11에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 12-14에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 15-17에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 18-20에 제시된다.

8H3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 43 및 서열식별번호: 44에 제시된다. 서열식별번호: 43 및 서열식별번호: 44에 의해 코딩되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 23 및 서열식별번호: 24에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 25-27에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 28-30에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 31-33에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 34-36에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 37-39에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 40-42에 제시된다.

16E12의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 65 및 서열식별번호: 66에 제시된다. 서열식별번호: 65 및 서열식별번호: 66에 의해 코딩되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 45 및 서열식별번호: 46에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 47-49에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 50-52에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 53-55에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 56-58에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 59-61에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 62-64에 제시된다.

14E9의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 87 및 서열식별번호: 88에 제시된다. 서열식별번호: 87 및 서열식별번호: 88에 의해 코딩되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 67 및 서열식별번호: 68에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 69-71에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 72-74에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 75-77에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 78-80에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 81-83에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 84-86에 제시된다.

- [0613] 19H2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 109 및 서열식별번호: 110에 제시된다. 서열식별번호: 109 및 서열식별번호: 110에 의해 코딩되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 89 및 서열식별번호: 90에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 91-93에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 94-96에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 97-99에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 100-102에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 103-105에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 106-108에 제시된다.
- [0614] 19H2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 131 및 서열식별번호: 132에 제시된다. 서열식별번호: 131 및 서열식별번호: 132에 의해 코딩되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 111 및 서열식별번호: 112에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 113-115에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (IMGT 정의)은 각각 서열식별번호: 116-118에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 119-121에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)은 각각 서열식별번호: 122-124에 제시된다. 예측된 중쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 125-127에 제시되고, 예측된 경쇄 CDR 서열 (코티아 정의)은 각각 서열식별번호: 128-130에 제시된다.
- [0615] 6.7 실시예 7: 인간화 항체
- [0616] 6.7.1. 개관
- [0617] 듀린 항체 8H3을 표준 CDR-그래프팅 기술을 사용하여 인간화하였다. 중쇄에 대해, 4개의 주형, IGHV1-3*01, IGHV5-51*01, IGHV7-4-1*02, 및 IGHV1-69*06을 사용하여 연속적으로 적극적인 수준의 인간화, 즉 인간 수용자 배선에 대해 동일성을 함유하는 CDR-그래프팅된 버전을 생성하였다. 유사하게 경쇄에 대해, 3개의 주형, IGKV1-9*01, IGKV3-15*01, 및 IGKV6-21*01을 사용하여 연속적으로 적극적인 수준의 인간화를 함유하는 CDR-그래프팅된 버전을 생성하였다.
- [0618] 발현 구축물을 Expi-293 세포에서의 발현을 위해 설계하였다. IL2 분비 신호를 중쇄 및 경쇄 구축물 둘 다에 부가하였다. 항체를 통상적인 방법을 사용하여 단백질 A 비드로 정제하였다. 인간화 후보를 ELISA를 사용하여 비-글리코실화 및 Tn-글리코실화된 cMET 펩티드에 결합하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 인간화 후보를 또한 크기 배제 크로마토그래피, 펩티드 항원에 대한 결합 친화도를 결정하기 위한 옥테트, 및 유동 세포측정법을 사용한 표적 양성 세포에 대한 세포 결합에 의해 모 항체와 비교하였다.
- [0619] 6.7.2. 물질 및 방법
- [0620] 6.7.2.1 벡터 설계
- [0621] 각각의 배선에 대해, 3개의 인간화 버전을 생성하였다: 보존적 "A" 서열, 덜 보존적 "B" 서열, 및 "적극적" "C" 서열 (표 4A-4G 참조). 각각의 위치에서 가장 공통인 아미노산 잔기를 반영한, 각각의 배선에 대한 모든 3개의 A, B, 및 C 서열의 컨센서스 서열을 또한 생성하였다.
- [0622] 이들 인간화 주형을 어셈블리하고, 2개의 단계에서 최적의 생물물리학적 및 기능적 특성에 대해 검정하였다. 제1 단계에서, 최대 12쌍의 보존적 "A" 설계를 구축하고, cMET 글리코펩티드에 대한 결합에 대해 검정하였다. "A" 설계에 기초하여 가장 최적의 조합을 선택한 후, 보존적 "A" 설계를 덜 보존적인 "B" 설계로, 궁극적으로는 최소로 보존적인 "C" 설계로 반복적으로 대체하였다.
- [0623] 6.7.2.2 ELISA
- [0624] 96-웰 코닝 높은 결합 ELISA 마이크로플레이트 플레이트를 0.2 M 비카르보네이트 완충제, pH 9.4 중에서 적정된 cMET 펩티드로 4°C에서 밤새 0.08 µg/ml 내지 10 µg/ml 범위의 농도로 코팅하였다. BSA를 대조군/배경 척도로서 사용하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 슈퍼블록™ (써모 피셔)으로 차단하였다. 플레이트 세척 후, 8H3의 인간화 변이체를 ELISA 플레이트 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 모든 시험된 변이체를 통상적인 방법을 사용하여 발현시키고 정제하였다. 간략하게, Expi-293 세포를 중쇄 및 경쇄 구축물로 일시적으로 형질감염시켰고, 항체가 상청액 내로 분비되었고, 단백질 A 아가로스 비드를 사용하여 이를 정제하였다. 이어서, 플레이트를 세척한 다음, 2차 항체 (1/3000 염소 항-마우스 IgG (H+L) HRP (앱캠 62-6520))와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 세척하고, 1-스텝(1-Step)™ 울트라 TMB (써모 피셔)로 2분 동안 색상을 발색시켰다. 이어서, 발색을 2 N 황산으로 정지시켰다. 이어서, 450 nm에서의 흡광도를 측정하였다.

[0625] 6.7.2.3 생물층 간섭측정법 (옥테트)

[0626] 8H3의 인간화 후보의 항체 친화도는 BLI를 사용하여 특이적 항원에 대해 평가될 수 있다. BLI 검정에서, 항원은 바이오센서 상에 고정화될 수 있고 (예를 들어, cMET-Tn 펩티드 비오틴-PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (그의 아미노산 부분은 서열식별번호: 285임) 또는 음성 대조군 분석물, 예컨대 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (비오틴-PTKSFISGGSTITGVGKNLN (그의 아미노산 부분은 서열식별번호: 286임)), 친화도 측정을 위해 1종의 항체 후보에 대해 또는 에피토프 비닝을 위해 2종의 경쟁 항체에 대해 텐덤으로 (또는 연속 단계로) 제시될 수 있다. 비-중첩 에피토프에 대한 결합은 제1 항체에 의한 포화가 제2 항체의 결합을 차단하지 않는 경우에 발생한다. 결합 곡선을 특이적 모델: 1:1 1가 모델 또는 2:1 2가 모델에 피팅함으로써 친화도를 결정한다. 오차 (>95% 신뢰도)는 생성된 곡선이 모델에 얼마나 가깝게 매칭되는지에 의해 계산한다.

[0627] 6.7.2.4 크기 배제 크로마토그래피

[0628] 8H3에 대한 인간화 후보를 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 사용하여 가용성 단백질 응집체의 존재에 대해 시험하였다. 간략하게, 정제된 항체를 HPLC 실리카 TSK-겔 G3000SW 칼럼 (도소 바이오사이언시스(TOSOH Biosciences), 펜실베이니아주 몽고메리빌) 및 회합된 UV 검출기 (166 검출기) 상에 로딩하였다. 이동상 조성물은 PBS였고, 유량은 1.0 mL/분이었다. 280 nm에서 칼럼 용리액의 흡광도를 모니터링함으로써 단백질 중의 농도를 결정하였다.

[0629] 6.8 실시예 8: 인간화 8H3-기반 CAR

[0630] 6.8.1. 개관

[0631] 인간화 8H3의 VH 및 VL 도메인을 갖는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 설계하였다. 이어서, CAR을 표적-특이적 세포독성 검정에서 평가하였다.

[0632] 6.8.2. 물질 및 방법

[0633] 8H3-HV1-3-A VH (서열식별번호: 264) 및 8H3-KV1-A VL (서열식별번호: 276) 도메인을 갖는 scFv를 갖는 CAR 구축물을 설계하였다 (hu8H3-CART). 구축물에서, VH 및 VL은 1개의 긴 링커 (GGGS)₃ (서열식별번호: 346)와 함께 CD8a 힌지, 이어서 제2 세대 CAR-T (CD28 세포내 신호 도메인, 및 CD3-제타 세포내 쇄)에 부착된다. scFv의 N-말단을 CD8a 신호 서열에 부착시켰다. CAR에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 표 18에 제공된다.

표 18: hu8H3-CART의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열			
구축물	서열	설명	SEQ ID No.
hu8H3-CART (뉴클레오타이드 서열)	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCTAGACC CGACGTGCAGATTACCCAGTCTCCTAGCTTT CTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGAGTGACC ATTACATGCAGGGCCAGCAAGAGCGTGTC GAGTACCTGGCCTGGTATCAAGAGAAGCCC GGCAAGGCCAACAAGCTGCTGATCTACAGC GGCAGCACACTGCACAGCGGAGTGCTAGC AGATTTTCCGGCAGCGGCTCTGGCACCCGAG TTCACCCGTACCATATCTAGCCTGCAGCCTG AGGACTTTGCCACCTACTTTTGGCAGCAGCA CAACGAGTACCCCTTACCTTTGGCCAGGGC ACCAAGCTGGAATCAAGGCGGCGGAGGA TCTGGCGGAGGTGGAAGTGGCGGAGGCGG ATCTCAAGTTCAAGCTGGTTCAAGTCTGGCGC GAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAG GTGTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTA CCGATCACGCCATCCACTGGGTCCGACAGG CTCCAGGACAACGGCTGGAATGGATCGGCT ACTTCAGCCCCGGCAACGGCGACATCAAGTA CAACGAGAAGTTCAAGGACCGGGCCACT GACCGCCGATAAGTCTGCCAGCACCGCCTA CATGGAAGTCTCCAGCCTGAGAAGCGAGGA TACCGCCGTGTACTTCTGCAAGAGATCCCTG CCTGGCGACTTCGACTATTGGGCGCAGGGA ACACTGGTCAACCGTGTCCAGCACAACAACC CTGCTCCTAGACCTCTACACAGCTCCTAC AATCGCCTCTCAACCTCTGTCTCTGCGGCC GAGGCTTGTAAGACAGCTGCTGGCGGAGCC GTGCATACAAGAGGACTGGATTTGCGCTGCG ACTTCTGGGTGCTCGTGGTTGTTGGCGGAGT GCTGGCCTGTTACTCTCTGCTGGTCACAGTG GCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGAAGCAAGC GGAGCCGGCTGCTGCACTCCGACTACATGA ACATGACCCCTAGACGGCCCGGACCTACCA GAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAG AGACTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAA GTTCAGCAGATCCGCCGATGCTCCCGCCTAT CAGCAGGGACAGAATCAGCTGTACATGAGC TGAACCTGGGGCGCAGAGAAGGTACGACG TGCTGGATAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTG AGATGGCGGGCAAGCCAGACGGAAGAATC CTCAAGAGGGCCTGTATAACGAGCTGCAGAA AGACAAGATGGCCGAGGCTACAGCGAGAT CGGAATGAAGGGCGAAGCGCAGAAGAGGCAA GGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAG CACCGCCACCAAGGATACCTATGATGCCCTG CACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAAGAAAGA GAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGTAGCCTGC TGACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCG GACCAATGGTGTCCAAGGGCGAAGAGGACA ACATGGCCATCATCAAAGAATTCATGCGGTT CAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGTGAACGG CCACGAGTTCGAGATTGAAGGCGAAGGCGA GGGCAGACCTTACGAGGGAACACAGACCGC	1-63=CD8a 신호 서열 64-384= 8H3-KV1-A LC 385-429=링커 430-780= 8H3-HV1-3-A HC 781-915=CD8a 힌지 916-996=CD28 막횡단 997-1119=CD28 세포내 도메인 1120-1455=CD3z 세포내 도메인 1456-2235=T2A mcherry	347

[0634]

표 18: hu8H3-CART의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열			
	CAAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGACCCCT GCCTTTTGCCTGGGATATCCTGTCTCCTCAG TTTATGTACGGCAGCAAGGCCTACGTGAAGC ACCCCGCCGATATTTCCGACTACCTGAAGCT GAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGAG AGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGCGTCTGT GACCGTGACTCAAGATAGCTCTCTGCAGGAC GGCGAGTTTCATCTACAAAGTGAAGCTGCGG GGCACCACCTTTCCCTCTGATGGCCCCGTGA TGCAGAAAAAGACCATGGGCTGGGAAGCCA GCAGCGAGAGAAATGTACCCTGAAGATGGCG CCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAGCGGCTGA AACTGAAGGATGGCGGCCACTACGACGCTG AAGTGAAACACCTACAAGGCCAAGAAACC CGTGACGCTGCCAGGCGCCTACAACGTGAA CATCAAGCTGGACATTACAGCCACAACGAG GACTACACCATCGTGAACAGTACGAGAGAG CCGAAGGCAGGCACTCTACAGGCGGAATGG ACGAGCTGTATAAGTAG		
hu8H3-CART (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPDVQITQSPSFLSA SVGDRVITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANK LLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSTFTLTISLQ PEDFATYFCQHQHNEYPFTFGQGTLEIKGGGG SGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTDHAHVVWRQAPGQRLEWIGYF SPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMEL SSLRSEDTAVYFCKRSLPGDFDYWGQGLTVTV SSTTTAPRPPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDFWLVVVGGLVACYSLLV TVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPE MGKPRRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPRRKRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPM VSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSGVNGHEFEI EGEGEGRPYEGTQAKLVTKGGPLPFAWDIL SPQFMYGSKAYVKHPADIPDYKLKSFPEGFKW ERVMMFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLR GTNFPDGPVMQKKTMGWEASSERMPEDG ALKGEIKRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPV QLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGR HSTGGMDLYK	1-21=CD8a 신호 서열 22-128= 8H3-KV1-A LC 129-143=링커 144-260= 8H3-HV1-3-A HC 261-305=CD8a 힌지 306-332=CD28 막횡단 333-373=CD28 세포내 도메인 374-485=CD3z 세포내 도메인 486-746=T2A mcherry	348

[0635]

[0636]

hu8H3-CART 세포를 A673 (Tn+) 및 A673 (Tn-) 세포와 함께 2:1의 이펙터 세포:표적 세포 (E:T) 비로 인큐베이션하고, 세포독성을 RTCA 아이셀리젠스(iCELLigence)TM 기기 상에서 비침습적 전기 임피던스를 사용하여 실시간으로 모니터링하였다.

[0637]

6.8.3. 결과

[0638]

Tn+ 세포의 100%는 hu8H3-CART에 의해 6시간에 걸쳐 특이적으로 사멸되었다 (도 10). hu8H3-CART의 경우 A673 (Tn+) 세포에 대한 KT50 (표적 세포의 50%를 사멸시키는 데까지의 시간)은 1시간 15분인 것으로 결정되었다.

[0639]

7. 구체적 실시양태, 참고문헌의 인용

[0640]

다양한 구체적 실시양태가 예시되고 기재되었지만, 본 개시내용(들)의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화가 이루어질 수 있다는 것이 인지될 것이다. 본 개시내용은 하기 제시된 넘버링된 실시양태에 의해 예시된다.

[0641]

1. 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGNLN (서열식별번호: 285) ("cMET 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0642]

2. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드의 결합에 대해 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHVVQKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGPMDCWGQGTSTVSS (서열식별번호: 1)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGTKLEIK (서열식별번호: 2)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0643]

3. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드의 결합에 대해 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAHVVQKRPQEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG

DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSVSEYLAWYQKEKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 24)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0644] 4. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVQKPEQGLEWIGYFSPGNDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG DFDYWQGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQKEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEPEDFAMYCYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 46)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0645] 5. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYVICWVRQAPGKGLEWVGCITYGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS AGYIGATYITVGAFNLWGQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 67)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQISINWLAWYQQKPGQPPKLLIYSASYLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYTCQCTYGSSESGSGSWD FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 68)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0646] 6. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTVDLKMSTLTGADTGTYFCARMGY EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYATSYLESGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYTCQCSYGSYGSWTF GGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 90)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0647] 7. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QSL EYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKGLEWICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL VFNLWGQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 111)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DPVLTQTPPSVSAAGGTVTIKQSSQSVYNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYTCQGIYYIGDWYSA FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0648] 8. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHVVQRAPGQRLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDAVYFCKRSLPG DFDYWQGQGTTLTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0649] 9. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHVVQRAPGQRLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDAVYFCKRSLPG DFDYWQGQGTTLTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYCYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0650] 10. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHVVQRAPGQRLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDAVYFCKRSLPG DFDYWQGQGTTLTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYCYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0651] 11. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQEQPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0652] 12. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0653] 13. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0654] 14. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEQPDQSKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0655] 15. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0656] 16. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0657] 17. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQEQPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0658] 18. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0659] 19. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0660] 20. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0661] 21. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0662] 22. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0663] 23. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0664] 24. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0665] 25. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0666] 26. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코

-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0667] 27. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0668] 28. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0669] 29. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0670] 30. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0671] 31. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0672] 32. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0673] 33. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0674] 34. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHA IHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT

KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0675] 35. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0676] 36. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0677] 37. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0678] 38. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0679] 39. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0680] 40. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0681] 41. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0682] 42. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0683] 43. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0684] 44. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0685] 45. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0686] 46. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0687] 47. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0688] 48. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0689] 49. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWQGGLTVVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0690] 50. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG

DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0691] 51. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNEDIKYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0692] 52. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNEDIKYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0693] 53. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDBAIHWVRQAPQGQLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0694] 54. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDBAIHWVRQAPQGQLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0695] 55. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDBAIHWVRQAPQGQLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0696] 56. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDBAIHWVRQAPQGQLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQEKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK(서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0697] 57. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDBAIHWVRQAPQGQLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0698] 58. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFS DHA IHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0699] 59. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFS DHA IHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0700] 60. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFS DHA IHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0701] 61. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFS DHA IHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0702] 62. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHA IHWVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0703] 63. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHA IHWVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0704] 64. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHA IHWVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSI SEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0705] 65. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHA IHWVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-
cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0706] 66. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0707] 67. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0708] 68. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0709] 69. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0710] 70. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0711] 71. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0712] 72. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0713] 73. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코

-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0714] 74. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK(서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0715] 75. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0716] 76. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0717] 77. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0718] 78. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0719] 79. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0720] 80. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0721] 81. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT

KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0722] 82. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0723] 83. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0724] 84. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0725] 85. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0726] 86. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0727] 87. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0728] 88. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPFTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0729] 89. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGKLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGGLTLVTSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및

DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0730] 90. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0731] 91. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0732] 92. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0733] 93. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0734] 94. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0735] 95. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0736] 96. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0737] 97. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG

DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0738] 98. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPQEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0739] 99. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPQEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0740] 100. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPQEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0741] 101. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0742] 102. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0743] 103. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0744] 104. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0745] 105. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVPKPKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0746] 106. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVPKPKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0747] 107. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0748] 108. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK(서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-
cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0749] 109. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK(서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-
cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0750] 110. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK(서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-
cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0751] 111. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK(서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-
cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0752] 112. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK(서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-
cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0753] 113. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGQTLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0754] 114. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGQTLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0755] 115. 실시양태 1에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGGQTLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0756] 116. 실시양태 1 내지 115 중 어느 하나에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0757] 117. 실시양태 1 내지 115 중 어느 하나에 있어서, COSMC 녹-아웃 A549 세포에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0758] 118. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVQKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG PMDCWGGTSTTVSS (서열식별번호: 1)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCASENVGIYVSWYQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPYPTFGSGT KLEIK (서열식별번호: 2)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0759] 119. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVQKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG DFDYWGGQTLTVSS (서열식별번호: 23)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSYLAASPGTITINCRASKSVSEYLAWYQKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMYYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 24)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0760] 120. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVQKPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG DFDYWGGQTLTVSS (서열식별번호: 45)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQISQSPSYLAASPGTITINCRASKSINNYLVWYQKPGKTIKPLIYSGSTLQTGPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEPDEFAMYYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 46)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0761] 121. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGQTLTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및

DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0762]

122. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0763]

123. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0764]

124. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0765]

125. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0766]

126. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0767]

127. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0768]

128. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG

DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0769] 129. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 264)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0770] 130. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0771] 131. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0772] 132. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0773] 133. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0774] 134. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNIGIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG DFDYWGGTLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYCCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0775] 135. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0776] 136. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0777] 137. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0778] 138. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNQDIKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 265)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0779] 139. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0780] 140. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0781] 141. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0782] 142. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의

결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0783] 143. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0784] 144. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0785] 145. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0786] 146. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0787] 147. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLEWIGYFSPGNADTKYSQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 266)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0788] 148. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWQGGLTLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0789] 149. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0790] 150. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0791] 151. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0792] 152. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0793] 153. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0794] 154. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0795] 155. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
 QQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코

-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0796] 156. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 267)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0797] 157. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0798] 158. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0799] 159. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0800] 160. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0801] 161. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0802] 162. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT

KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0803]

163. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0804]

164. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0805]

165. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 268)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0806]

166. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0807]

167. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0808]

168. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0809]

169. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDHAIIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및

EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKEKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0810] 170. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDAHIIHWVRQAPQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0811] 171. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDAHIIHWVRQAPQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0812] 172. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDAHIIHWVRQAPQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0813] 173. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDAHIIHWVRQAPQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0814] 174. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDAHIIHWVRQAPQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 269)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0815] 175. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIIHWVRQMPGKLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0816] 176. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIIHWVRQMPGKLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG

DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0817] 177. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHVVQRMPGKGLEWIGYFSPGNIGDIYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSI SEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0818] 178. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHVVQRMPGKGLEWIGYFSPGNIGDIYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0819] 179. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHVVQRMPGKGLEWIGYFSPGNIGDIYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0820] 180. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHVVQRMPGKGLEWIGYFSPGNIGDIYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0821] 181. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHVVQRMPGKGLEWIGYFSPGNIGDIYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0822] 182. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHVVQRMPGKGLEWIGYFSPGNIGDIYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0823] 183. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 270)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVPKPKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPKDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0824] 184. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0825] 185. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0826] 186. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSI SEYLAWYQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0827] 187. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVITQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0828] 188. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0829] 189. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
DFDYWGQGLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0830] 190. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의

결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNEDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0831] 191. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNEDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0832] 192. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNEDIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 271)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0833] 193. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVITISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 DVQITQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0834] 194. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVITISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 DIQLTQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0835] 195. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVITISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 DIQLTQSPSFLSASVGDVRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0836] 196. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
 결합에
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGVITISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG
 DFDYWQGTLVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGKANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
 KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0837] 197. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0838] 198. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0839] 199. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0840] 200. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0841] 201. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHAIHWRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 272)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0842] 202. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0843] 203. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코

-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0844] 204. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0845] 205. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0846] 206. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0847] 207. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0848] 208. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0849] 209. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0850] 210. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDRAVLSADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 273)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT

KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0851] 211. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0852] 212. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0853] 213. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0854] 214. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0855] 215. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0856] 216. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0857] 217. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYISTGNGDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및

EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0858] 218. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNQDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0859] 219. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNQDIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 274)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0860] 220. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 276)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0861] 221. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 277)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0862] 222. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQKPGKAPKLLIYASSTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 278)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0863] 223. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG
DFDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPFTFGQGT
KLEIK (서열식별번호: 279)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0864] 224. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의
결합에 대해
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPQGQLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG

DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0865] 225. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0866] 226. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0867] 227. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, COSMC 녹-아웃 T47D 세포 또는 COSMC 녹-아웃 A549 세포에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0868] 228. 실시양태 116 또는 실시양태 117에 있어서, cMET 글리코펩티드에의 결합에 대해 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHAIHWRQAPGQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 275)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 경쇄 가변 (VL) 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코 -cMET 항체 또는 항원 결합 단편.

[0869] 229. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:

[0870] (a) 표 1G, 1H, 1I, 2G, 및 3G 중 어느 하나의 상보성 결정 영역 (CDR)-H1의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열 식별번호: 133, 서열식별번호: 139, 서열식별번호: 145, 서열식별번호: 205, 또는 서열식별번호: 253)을 포함하는 CDR H1;

[0871] (b) 표 1G, 1H, 1I, 2G, 및 3G 중 어느 하나의 CDR-H2의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 134, 서열 식별번호: 140, 서열식별번호: 146, 서열식별번호: 206, 또는 서열식별번호: 254)을 포함하는 CDR-H2;

[0872] (c) 표 1G, 1H, 1I, 2G, 및 3G 중 어느 하나의 CDR-H3의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열 식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207, 또는 서열식별번호: 255)을 포함하는 CDR-H3;

[0873] (d) 표 1G, 1H, 1I, 2G, 및 3G 중 어느 하나의 CDR-L1의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열 식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208, 또는 서열식별번호: 256)을 포함하는 CDR-L1;

[0874] (e) 표 1G, 1H, 1I, 2G, 및 3G 중 어느 하나의 CDR-L2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 (예를 들어, 서열식 별번호: 137, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 149, 서열식별번호: 209, 또는 서열식별번호: 257); 및

[0875] (f) 표 1G, 1H, 1I, 2G, 및 3G 중 어느 하나의 CDR-L3의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 138, 서열 식별번호: 144, 서열식별번호: 150, 서열식별번호: 210, 또는 서열식별번호: 258)을 포함하는 CDR-L3.

- [0876] 230. 실시양태 229에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 134, 서열식별번호: 140, 서열식별번호: 146, 서열식별번호: 206 및/또는 서열식별번호: 254)에서 X_1 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0877] 231. 실시양태 229에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 134, 서열식별번호: 140, 서열식별번호: 146, 서열식별번호: 206 및/또는 서열식별번호: 254)에서 X_1 로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0878] 232. 실시양태 229 내지 231 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 134, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_2 로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0879] 233. 실시양태 229 내지 231 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 134, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_2 로 지정된 아미노산이 V인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0880] 234. 실시양태 229 내지 233 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_3 으로 지정된 아미노산이 K인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0881] 235. 실시양태 229 내지 233 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_3 으로 지정된 아미노산이 R인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0882] 236. 실시양태 229 내지 235 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_4 로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0883] 237. 실시양태 229 내지 235 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_4 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0884] 238. 실시양태 229 내지 237 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_5 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0885] 239. 실시양태 229 내지 237 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 140 및/또는 서열식별번호: 206)에서 X_5 로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0886] 240. 실시양태 229 내지 239 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207 및/또는 서열식별번호: 255)에서 X_6 으로 지정된 아미노산이 P인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0887] 241. 실시양태 229 내지 239 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207 및/또는 서열식별번호: 255)에서 X_6 으로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0888] 242. 실시양태 229 내지 241 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207 및/또는 서열식별번호: 255)에서 X_7 로 지정된 아미노산이 M인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0889] 243. 실시양태 229 내지 241 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207 및/또는

서열식별번호: 255)에서 X_7 로 지정된 아미노산이 F인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0890] 244. 실시양태 229 내지 243 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207 및/또는 서열식별번호: 255)에서 X_8 로 지정된 아미노산이 C인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0891] 245. 실시양태 229 내지 243 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 135, 서열식별번호: 141, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 207 및/또는 서열식별번호: 255)에서 X_8 로 지정된 아미노산이 Y인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0892] 246. 실시양태 229 내지 245 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_9 로 지정된 아미노산이 K인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0893] 247. 실시양태 229 내지 245 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_9 로 지정된 아미노산이 R인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0894] 248. 실시양태 229 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{10} 으로 지정된 아미노산이 E인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0895] 249. 실시양태 229 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{10} 으로 지정된 아미노산이 K인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0896] 250. 실시양태 229 내지 249 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{11} 로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0897] 251. 실시양태 229 내지 249 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{11} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0898] 252. 실시양태 229 내지 251 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{12} 로 지정된 아미노산이 V인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0899] 253. 실시양태 229 내지 251 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{12} 로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0900] 254. 실시양태 229 내지 253 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{13} 으로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0901] 255. 실시양태 229 내지 253 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{13} 으로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0902] 256. 실시양태 229 내지 253 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{13} 으로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0903] 257. 실시양태 229 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예

를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{14} 로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0904] 258. 실시양태 229 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{14} 로 지정된 아미노산이 E인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0905] 259. 실시양태 229 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 136, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 208 및/또는 서열식별번호: 256)에서 X_{14} 로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0906] 260. 실시양태 229 내지 259 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_{15} 로 지정된 아미노산이 V인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0907] 261. 실시양태 229 내지 259 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_{15} 로 지정된 아미노산이 L인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0908] 262. 실시양태 229 내지 261 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_{16} 으로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0909] 263. 실시양태 229 내지 261 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_{16} 으로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0910] 264. 실시양태 229 내지 261 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 142, 서열식별번호: 148 및/또는 서열식별번호: 208)에서 X_{16} 으로 지정된 아미노산이 V인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0911] 265. 실시양태 229 내지 264 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 137, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 209 및/또는 서열식별번호: 257)에서 X_{17} 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0912] 266. 실시양태 229 내지 264 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 137, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 209 및/또는 서열식별번호: 257)에서 X_{17} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0913] 267. 실시양태 229 내지 266 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 137, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 209 및/또는 서열식별번호: 257)에서 X_{18} 로 지정된 아미노산이 P인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0914] 268. 실시양태 229 내지 266 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 137, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 209 및/또는 서열식별번호: 257)에서 X_{18} 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0915] 269. 실시양태 229 내지 268 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 149 및/또는 서열식별번호: 209)에서 X_{19} 로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0916] 270. 실시양태 229 내지 268 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 143, 서열식별번호: 149 및/또는 서열식별번호: 209)에서 X_{19} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [illegible]

서열식별번호: 258)에서 X_{26} 으로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0931] 285. 실시양태 229 내지 283 중 어느 하나에 있어서, 표 1G, 1H, 1I, 2G 및 3G 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 138, 서열식별번호: 144, 서열식별번호: 150, 서열식별번호: 210 및/또는 서열식별번호: 258)에서 X_{26} 으로 지정된 아미노산이 E인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0932] 286. 실시양태 229 내지 285 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 GYTFTDHA (서열식별번호: 133)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0933] 287. 실시양태 229 내지 285 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 DHAIH (서열식별번호: 139)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0934] 288. 실시양태 229 내지 285 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 GYTFTDH (서열식별번호: 145)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0935] 289. 실시양태 229 내지 285 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 GYTFTDHAIH (서열식별번호: 205)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0936] 290. 실시양태 229 내지 285 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 DH (서열식별번호: 253)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0937] 291. 실시양태 229 내지 290 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 FSPGNX₁DX₂ (서열식별번호: 134)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0938] 292. 실시양태 229 내지 290 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 YFSPGNX₁DX₂X₃YX₄EKF₅KX₅ (서열식별번호: 140)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0939] 293. 실시양태 229 내지 290 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 SPGNX₁D (서열식별번호: 146)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0940] 294. 실시양태 229 내지 290 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 YFSPGNX₁DX₂X₃YX₄EKF₅KX₅ (서열식별번호: 206)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0941] 295. 실시양태 229 내지 290 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 SPGNX₁D (서열식별번호: 254)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0942] 296. 실시양태 229 내지 295 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 KRSLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 135)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0943] 297. 실시양태 229 내지 295 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 SLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 141)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0944] 298. 실시양태 229 내지 295 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 SLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 147)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0945] 299. 실시양태 229 내지 295 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 KRSLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 207)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0946] 300. 실시양태 229 내지 295 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 SLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 255)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0947] 301. 실시양태 229 내지 300 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄Y (서열식별번호: 136)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0948] 302. 실시양태 229 내지 300 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 X₉ASX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄YX₁₅X₁₆ (서열식별번호: 142)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0949] 303. 실시양태 229 내지 300 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 X₉ASX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄YX₁₅X₁₆ (서열식별번호: 148)의

아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0950] 304. 실시양태 229 내지 300 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $X_9ASX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YX_{15}X_{16}$ (서열식별번호: 208)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0951] 305. 실시양태 229 내지 300 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}Y$ (서열식별번호: 256)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0952] 306. 실시양태 229 내지 305 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{17}X_{18}S$ (서열식별번호: 137)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0953] 307. 실시양태 229 내지 305 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{17}X_{18}SX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$ (서열식별번호: 143)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0954] 308. 실시양태 229 내지 305 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{17}X_{18}SX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$ (서열식별번호: 149)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0955] 309. 실시양태 229 내지 305 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{17}X_{18}SX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$ (서열식별번호: 209)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0956] 310. 실시양태 229 내지 305 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{17}X_{18}S$ (서열식별번호: 257)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0957] 311. 실시양태 229 내지 310 중 어느 하나에 있어서, CDR-L3이 $X_{23}QX_{24}X_{25}X_{26}YPFT$ (서열식별번호: 138)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0958] 312. 실시양태 229 내지 310 중 어느 하나에 있어서, CDR-L3이 $X_{23}QX_{24}X_{25}X_{26}YPFT$ (서열식별번호: 144)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0959] 313. 실시양태 229 내지 310 중 어느 하나에 있어서, CDR-L3이 $X_{23}QX_{24}X_{25}X_{26}YPFT$ (서열식별번호: 150)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0960] 314. 실시양태 229 내지 310 중 어느 하나에 있어서, CDR-L3이 $X_{23}QX_{24}X_{25}X_{26}YPFT$ (서열식별번호: 210)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0961] 315. 실시양태 229 내지 310 중 어느 하나에 있어서, CDR-L3이 $X_{23}QX_{24}X_{25}X_{26}YPFT$ (서열식별번호: 258)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0962] 316. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 15C4의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 3-5)을 포함하는 VH 및 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 15C4의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 6-8)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0963] 317. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 15C4의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 9-11)을 포함하는 VH 및 카바트에 의해 정의된 바와 같은 15C4의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 12-14)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0964] 318. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 15C4의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 15-17)을 포함하는 VH 및 코티아에 의해 정의된 바와 같은 15C4의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 18-20)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0965] 319. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 8H3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 25-27)을 포함하는 VH 및 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 8H3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 28-30)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0966] 320. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 8H3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 31-33)을 포함하는 VH 및 카바트에 의해 정의된 바와 같은 8H3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 34-36)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0967] 321. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 8H3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 37-39)을 포함하는 VH 및 코티아에 의해 정의된 바와 같은 8H3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 40-42)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0968] 322. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 16E12의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 47-49)을 포함하는 VH 및 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 16E12의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 50-52)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0969] 323. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 16E12의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 53-55)을 포함하는 VH 및 카바트에 의해 정의된 바와 같은 16E12의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 56-58)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0970] 324. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 16E12의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 59-61)을 포함하는 VH 및 코티아에 의해 정의된 바와 같은 16E12의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 62-64)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0971] 325. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GYTFTDHAIIH (서열식별번호: 169), YFSPGNNGDIKYNEKFKG (서열식별번호: 170), 및 KRSPLPGMDC (서열식별번호: 171)의 CDR을 포함하는 VH; 및 KASENVGIYVS (서열식별번호: 172), GPSNRYT (서열식별번호: 173), 및 GQSYSPFT (서열식별번호: 174)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0972] 326. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GYTFTDHAIIH (서열식별번호: 175), YFSPGNNGDIKYNEKFKD (서열식별번호: 176) 및 KRSPLPGDFDY (서열식별번호: 177)의 CDR을 포함하는 VH; 및 RASKSVSEYLA (서열식별번호: 178), SGSTLHS (서열식별번호: 179) 및 QQHNEYPFT (서열식별번호: 180)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0973] 327. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GYTFTDHAIIH (서열식별번호: 181), YFSPGNDDVRYSEKFKG (서열식별번호: 182) 및 KRSPLPGDFDY (서열식별번호: 183)의 CDR을 포함하는 VH; 및 RASKSINNYLV (서열식별번호: 184), SGSTLQT (서열식별번호: 185) 및 QQHNEYPFT (서열식별번호: 186)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0974] 328. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 DH (서열식별번호: 217), SPGNNG (서열식별번호: 218) 및 SLPGPMDC (서열식별번호: 219)의 CDR을 포함하는 VH; 및 ENVGIY (서열식별번호: 220), GPS (서열식별번호: 221) 및 GQSYSPFT (서열식별번호: 222)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0975] 329. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 DH (서열식별번호: 223), SPGNNG (서열식별번호: 224) 및 SLPGDFDY (서열식별번호: 225)의 CDR을 포함하는 VH; 및 KSVSEY (서열식별번호: 226), SGS (서열식별번호: 227) 및 QQHNEYPFT (서열식별번호: 228)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0976] 330. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 DH (서열식별번호: 229), SPGNDD (서열식별번호: 230) 및 SLPGDFDY (서열식별번호: 231)의 CDR을 포함하는 VH; 및 KSINNY (서열식별번호: 232), SGS (서열식별번호: 233) 및 QQHNEYPFT (서열식별번호: 234)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원

-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0977] 331. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 하기를 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0978] (a) 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 상보성 결정 영역 (CDR)-H1의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211, 또는 서열식별번호: 259)을 포함하는 CDR H1;
- [0979] (b) 표 1J, 1K, 1L, 2H, 및 3H 중 어느 하나의 CDR-H2의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212, 또는 서열식별번호: 260)을 포함하는 CDR-H2;
- [0980] (c) 표 1J, 1K, 1L, 2H, 및 3H 중 어느 하나의 CDR-H3의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213, 또는 서열식별번호: 261)을 포함하는 CDR-H3;
- [0981] (d) 표 1J, 1K, 1L, 2H, 및 3H 중 어느 하나의 CDR-L1의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 154, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166, 서열식별번호: 214, 또는 서열식별번호: 262)을 포함하는 CDR-L1;
- [0982] (e) 표 1J, 1K, 1L, 2H, 및 3H 중 어느 하나의 CDR-L2의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215, 또는 서열식별번호: 263)을 포함하는 CDR-L2; 및
- [0983] (f) 표 1J, 1K, 1L, 2H, 및 3H 중 어느 하나의 CDR-L3의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216, 또는 서열식별번호: 342)을 포함하는 CDR-L3.
- [0984] 332. 실시양태 331에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 163 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{27} 로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0985] 333. 실시양태 331에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 163 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{27} 로 지정된 아미노산이 V인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0986] 334. 실시양태 331에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 163 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{27} 로 지정된 아미노산이 L인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0987] 335. 실시양태 331 내지 335 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 163 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{28} 로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0988] 336. 실시양태 331 내지 335 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 163 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{28} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0989] 337. 실시양태 331 내지 336 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211 및/또는 서열식별번호: 259)에서 X_{29} 로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0990] 338. 실시양태 331 내지 336 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211 및/또는 서열식별번호: 259)에서 X_{29} 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0991] 339. 실시양태 331 내지 338 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211 및/또는 서열식별번호: 259)에서 X_{30} 으로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0992] 340. 실시양태 331 내지 338 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211 및/또는

서열식별번호: 259)에서 X_{30} 으로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [0993] 341. 실시양태 331 내지 340 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211 및/또는 서열식별번호: 259)에서 X_{31} 로 지정된 아미노산이 Y인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0994] 342. 실시양태 331 내지 340 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 151, 서열식별번호: 157, 서열식별번호: 163, 서열식별번호: 211 및/또는 서열식별번호: 259)에서 X_{31} 로 지정된 아미노산이 Q인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0995] 343. 실시양태 331 내지 342 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 157 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{32} 로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0996] 344. 실시양태 331 내지 342 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 157 및/또는 서열식별번호: 211)에서 X_{32} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0997] 345. 실시양태 331 내지 344 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{33} 으로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0998] 346. 실시양태 331 내지 344 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{33} 으로 지정된 아미노산이 M인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0999] 347. 실시양태 331 내지 346 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{34} 로 지정된 아미노산이 Y인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1000] 348. 실시양태 331 내지 346 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{34} 로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1001] 349. 실시양태 331 내지 348 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{35} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1002] 350. 실시양태 331 내지 348 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{35} 로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1003] 351. 실시양태 331 내지 350 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{36} 으로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1004] 352. 실시양태 331 내지 350 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{36} 으로 지정된 아미노산이 R인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1005] 353. 실시양태 331 내지 352 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{37} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1006] 354. 실시양태 331 내지 352 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예

를 들어, 서열식별번호: 152, 서열식별번호: 158, 서열식별번호: 164, 서열식별번호: 212 및/또는 서열식별번호: 260)에서 X_{37} 로 지정된 아미노산이 V인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [illegible]

- [1020] 368. 실시양태 331 내지 367 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{42} 로 지정된 아미노산이 Y인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1021] 369. 실시양태 331 내지 367 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{42} 로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1022] 370. 실시양태 331 내지 369 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{43} 으로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1023] 371. 실시양태 331 내지 369 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{43} 으로 지정된 아미노산이 N인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1024] 372. 실시양태 331 내지 371 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{44} 로 지정된 아미노산이 K인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1025] 373. 실시양태 331 내지 371 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 158 및/또는 서열식별번호: 212)에서 X_{44} 로 지정된 아미노산이 R인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1026] 374. 실시양태 331 내지 373 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{45} 로 지정된 아미노산이 M인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1027] 375. 실시양태 331 내지 373 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{45} 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1028] 376. 실시양태 331 내지 375 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{46} 으로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1029] 377. 실시양태 331 내지 375 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{46} 으로 지정된 아미노산이 E인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1030] 378. 실시양태 331 내지 375 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{46} 으로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1031] 379. 실시양태 331 내지 378 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{47} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1032] 380. 실시양태 331 내지 378 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{47} 로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1033] 381. 실시양태 331 내지 378 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는

서열식별번호: 261)에서 X_{47} 로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [illegible]

를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{53} 으로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1048] 396. 실시양태 331 내지 394 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{53} 으로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1049] 397. 실시양태 331 내지 394 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{53} 으로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1050] 398. 실시양태 331 내지 397 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{54} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1051] 399. 실시양태 331 내지 397 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{54} 로 지정된 아미노산이 I인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1052] 400. 실시양태 331 내지 397 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{54} 로 지정된 아미노산이 L인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1053] 401. 실시양태 331 내지 400 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{55} 로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1054] 402. 실시양태 331 내지 400 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{55} 로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1055] 403. 실시양태 331 내지 402 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{56} 으로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1056] 404. 실시양태 331 내지 402 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 153, 서열식별번호: 159, 서열식별번호: 165, 서열식별번호: 213 및/또는 서열식별번호: 261)에서 X_{56} 으로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1057] 405. 실시양태 331 내지 404 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166 및/또는 서열식별번호: 214)에서 X_{57} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1058] 406. 실시양태 331 내지 404 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166 및/또는 서열식별번호: 214)에서 X_{57} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1059] 407. 실시양태 331 내지 406 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 154, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166, 서열식별번호: 214 및/또는 서열식별번호: 262)에서 X_{58} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1060] 408. 실시양태 331 내지 406 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 154, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166, 서열식별번호: 214 및/또는 서열식별번호: 262)에서 X_{58} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [illegible]

항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1075] 423. 실시양태 331 내지 421 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 160, 서열식별번호: 166 및/또는 서열식별번호: 214)에서 X_{65} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1076] 424. 실시양태 331 내지 423 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215 및/또는 서열식별번호: 263)에서 X_{66} 으로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1077] 425. 실시양태 331 내지 423 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215 및/또는 서열식별번호: 263)에서 X_{66} 으로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1078] 426. 실시양태 331 내지 423 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215 및/또는 서열식별번호: 263)에서 X_{66} 으로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1079] 427. 실시양태 331 내지 426 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215 및/또는 서열식별번호: 263)에서 X_{67} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1080] 428. 실시양태 331 내지 426 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 155, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167, 서열식별번호: 215 및/또는 서열식별번호: 263)에서 X_{67} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1081] 429. 실시양태 331 내지 428 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167 및/또는 서열식별번호: 215)에서 X_{68} 로 지정된 아미노산이 Y인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1082] 430. 실시양태 331 내지 428 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167 및/또는 서열식별번호: 215)에서 X_{68} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1083] 431. 실시양태 331 내지 430 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167 및/또는 서열식별번호: 215)에서 X_{69} 로 지정된 아미노산이 E인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1084] 432. 실시양태 331 내지 430 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 161, 서열식별번호: 167 및/또는 서열식별번호: 215)에서 X_{69} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1085] 433. 실시양태 331 내지 432 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{70} 으로 지정된 아미노산이 C인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1086] 434. 실시양태 331 내지 432 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{70} 으로 지정된 아미노산이 G인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1087] 435. 실시양태 331 내지 434 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{71} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1088] 436. 실시양태 331 내지 434 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예

를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{71} 로 지정된 아미노산이 S인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [illegible]

- [1102] 450. 실시양태 331 내지 449 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{78} 로 지정된 아미노산이 W인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1103] 451. 실시양태 331 내지 449 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{78} 로 지정된 아미노산이 A인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1104] 452. 실시양태 331 내지 451 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{79} 로 지정된 아미노산이 D인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1105] 453. 실시양태 331 내지 451 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{79} 로 지정된 아미노산이 T인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1106] 454. 실시양태 331 내지 451 중 어느 하나에 있어서, 표 1J, 1K, 1L, 2H 및 3H 중 어느 하나의 CDR 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 156, 서열식별번호: 162, 서열식별번호: 168, 서열식별번호: 216 및/또는 서열식별번호: 342)에서 X_{79} 로 지정된 아미노산이 부재하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1107] 455. 실시양태 331 내지 454 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 $GX_{27}X_{28}FSX_{29}X_{30}X_{31}W$ (서열식별번호: 151)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1108] 456. 실시양태 331 내지 454 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 $X_{29}X_{30}X_{31}WX_{32}C$ (서열식별번호: 157)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1109] 457. 실시양태 331 내지 454 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 $GX_{27}X_{28}FSX_{29}X_{30}X_{31}$ (서열식별번호: 163)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1110] 458. 실시양태 331 내지 454 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 $GX_{27}X_{28}FSX_{29}X_{30}X_{31}WX_{32}C$ (서열식별번호: 211)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1111] 459. 실시양태 331 내지 454 중 어느 하나에 있어서, CDR-H1이 $X_{29}X_{30}X_{31}$ (서열식별번호: 259)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1112] 460. 실시양태 331 내지 459 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 $X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}$ (서열식별번호: 152)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1113] 461. 실시양태 331 내지 459 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 $CX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}YAX_{43}WAX_{44}G$ (서열식별번호: 158)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1114] 462. 실시양태 331 내지 459 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 $X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (서열식별번호: 164)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1115] 463. 실시양태 331 내지 459 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 $CX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}YAX_{43}WAX_{44}G$ (서열식별번호: 212)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1116] 464. 실시양태 331 내지 459 중 어느 하나에 있어서, CDR-H2가 $X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (서열식별번호: 260)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1117] 465. 실시양태 331 내지 464 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 $ARX_{45}GYX_{46}X_{47}GX_{48}X_{49}GX_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}VX_{55}X_{56}FNL$ (서열식별번호: 153)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1118] 466. 실시양태 331 내지 464 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 $X_{45}GYX_{46}X_{47}GX_{48}X_{49}GX_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}VX_{55}X_{56}FNL$ (서열식별번호: 159)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1119] 467. 실시양태 331 내지 464 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 $X_{45}GYX_{46}X_{47}GX_{48}X_{49}GX_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}VX_{55}X_{56}FNL$ (서열식별번호: 165)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1120] 468. 실시양태 331 내지 464 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 $ARX_{45}GYX_{46}X_{47}GX_{48}X_{49}GX_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}VX_{55}X_{56}FNL$ (서열식별번호: 213)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1121] 469. 실시양태 331 내지 464 중 어느 하나에 있어서, CDR-H3이 $X_{45}GYX_{46}X_{47}GX_{48}X_{49}GX_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}VX_{55}X_{56}FNL$ (서열식별번호: 261)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1122] 470. 실시양태 331 내지 469 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $QX_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (서열식별번호: 154)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1123] 471. 실시양태 331 내지 469 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $QX_{57}SQX_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}LX_{65}$ (서열식별번호: 160)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1124] 472. 실시양태 331 내지 469 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $QX_{57}SQX_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}LX_{65}$ (서열식별번호: 166)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1125] 473. 실시양태 331 내지 469 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $QX_{57}SQX_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}LX_{65}$ (서열식별번호: 214)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1126] 474. 실시양태 331 내지 469 중 어느 하나에 있어서, CDR-L1이 $QX_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (서열식별번호: 262)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1127] 475. 실시양태 331 내지 474 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{66}X_{67}S$ (서열식별번호: 155)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1128] 476. 실시양태 331 내지 474 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{66}X_{67}SX_{68}LX_{69}S$ (서열식별번호: 161)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1129] 477. 실시양태 331 내지 474 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{66}X_{67}SX_{68}LX_{69}S$ (서열식별번호: 167)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1130] 478. 실시양태 331 내지 474 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{66}X_{67}SX_{68}LX_{69}S$ (서열식별번호: 209)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1131] 479. 실시양태 331 내지 474 중 어느 하나에 있어서, CDR-L2가 $X_{66}X_{67}S$ (서열식별번호: 263)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1132] 480. 실시양태 331 내지 480 중 어느 하나에 있어서, CDR-L3이 $QX_{70}X_{71}YX_{72}X_{73}X_{74}GX_{75}X_{76}X_{77}SX_{78}X_{79}$ (서열식별번호: 156)의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1133] 481. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 14E9의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 69-71)을 포함하는 VH 및 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 14E9의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 72-74)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1134] 482. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 14E9의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 75-77)을 포함하는 VH 및 카바트에 의해 정의된 바와 같은 14E9의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 78-80)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1135] 483. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 14E9의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 81-83)을 포함하는 VH 및 코티아에 의해 정의된 바와 같은 14E9의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 84-86)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1136] 484. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 19H2의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 91-93)을 포함하는 VH 및 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 19H2의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 94-96)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1137] 485. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 19H2의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 97-99)을 포함하는 VH 및 카바트에 의해 정의된 바와 같은 19H2의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 100-102)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1138] 486. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 19H2의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 103-105)을 포함하는 VH 및 코티아에 의해 정의된 바와 같은 19H2의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 106-108)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1139] 487. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 39A3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 113-115)을 포함하는 VH 및 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 39A3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 116-118)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1140] 488. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 39A3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 119-121)을 포함하는 VH 및 카바트에 의해 정의된 바와 같은 39A3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 122-124)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1141] 489. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 39A3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 125-127)을 포함하는 VH 및 코티아에 의해 정의된 바와 같은 39A3의 CDR (예를 들어, 서열식별번호: 128-130)을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1142] 490. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GIDFSSYWIC (서열식별번호: 187), CIYTGSGGNTYYATWAKG (서열식별번호: 188), 및 ARMGYSAGYIGATYITVGAFNL (서열식별번호: 189)의 CDR을 포함하는 VH; 및 QASQSISNWL (서열식별번호: 190), SASYLES (서열식별번호: 191), 및 QCTYGSSGDSGSWD (서열식별번호: 192)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1143] 491. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GVAFSGSQWIC (서열식별번호: 193), CIYTGSATDYANWARG (서열식별번호: 194) 및 ARMGYEDGYVGGVYITVGAFNL (서열식별번호: 195)의 CDR을 포함하는 VH; 및 QASQTISSYLA (서열식별번호: 196), ATSYLES (서열식별번호: 197) 및 QCSYSGYSGSWT (서열식별번호: 198)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1144] 492. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GLDFSGIYWAC (서열식별번호: 199), CMDNRVTYATWAKG (서열식별번호: 200), 및 ARGGYGGRGLVFN (서열식별번호: 201)의 CDR을 포함하는 VH; 및 QSSQSVYNNELS (서열식별번호: 202), DASTLAS (서열식별번호: 203), 및 QGIYYIGDWYSA (서열식별번호: 204)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1145] 493. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 SY (서열식별번호: 235), YTGSGGN (서열식별번호: 236) 및 MGYSAGYIGATYITVGAFNL (서열식별번호: 237)의 CDR을 포함하는 VH; 및 QSISNW (서열식별번호: 238), SAS (서열식별번호: 239) 및 QCTYGSSGDSGSWD (서열식별번호: 240)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1146] 494. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 GSQ (서열식별번호: 241), YTGSSAT (서열식별번호: 242) 및 MGYEDGYVGGVYITVGAFNL (서열식별번호: 243)의 CDR을 포함하는 VH; 및 QTISSY (서열식별번호: 244), ATS (서열식별번호: 245) 및 QCSYSGYSGSWT (서열식별번호: 246)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1147] 495. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로GIY (서열식별번호: 247), DNR (서열식별번호: 248) 및 GGYGRGLVFNL (서열식별번호: 249)의 CDR을 포함하는 VH; 및 QSVYNNNE (서열식별번호: 250), DAS (서열식별번호: 251) 및 QGIYYIGDWYSA (서열식별번호: 252)의 CDR을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1148] 496. 실시양태 1 내지 495 중 어느 하나에 있어서, 키메라 또는 인간화 항체 또는 키메라 또는 인간화 항체의 항원-결합 단편인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1149] 497. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG PMDCWGQGTSTVTVSS (서열식별번호: 1)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT KLEIK (서열식별번호: 2)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1150] 498. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG PMDCWGQGTSTVTVSS (서열식별번호: 1)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT KLEIK (서열식별번호: 2)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1151] 499. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG PMDCWGQGTSTVTVSS (서열식별번호: 1)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT KLEIK (서열식별번호: 2)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1152] 500. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG PMDCWGQGTSTVTVSS (서열식별번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT KLEIK (서열식별번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1153] 501. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQITQSPSYLAASPGTITINCRASKSVSEYLAWEYQKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 24)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1154] 502. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQITQSPSYLAASPGTITINCRASKSVSEYLAWEYQKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 24)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1155] 503. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQITQSPSYLAASPGTITINCRASKSVSEYLAWEYQKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 24)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-

글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1156] 504. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQRPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSVSEYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQQHNEYPTFGAGTKLELK (서열식별번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1157] 505. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTSPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPTFGAGTKLELK (서열식별번호: 46)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1158] 506. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTSPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPTFGAGTKLELK (서열식별번호: 46)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1159] 507. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTSPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPTFGAGTKLELK (서열식별번호: 46)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1160] 508. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPGDFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTSPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPTFGAGTKLELK (서열식별번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1161] 509. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYIWVVRQAPGKGLEWVGCIYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYSAGYIGATYITVGAFNLWGQGTTLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 67)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQSI SNWLAWYQQKPGQPPLL IYSASYLESVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYTCQTYGSSGDSGSDWFGGGTEVVKGPDPV (서열식별번호: 68)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1162] 510. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYIWVVRQAPGKGLEWVGCIYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYSAGYIGATYITVGAFNLWGQGTTLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 67)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQSI SNWLAWYQQKPGQPPLL IYSASYLESVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYTCQTYGSSGDSGSDWFGGGTEVVKGPDPV (서열식별번호: 68)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1163] 511. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYIWVVRQAPGKGLEWVGCIYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS

AGYIGATYITVGAFNLWGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 67)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQSI SNWLAWYQQKPGQPPLLIYSASYLESGVPSRFGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGSSGDSGSWD FGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 68)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1164] 512. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYICWVRQAPGKGLEWVGC IYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS AGYIGATYITVGAFNLWGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 67)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQSI SNWLAWYQQKPGQPPLLIYSASYLESGVPSRFGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGSSGDSGSWD FGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 68)의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1165] 513. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTVDLKMSTLTGADTGTYFCARMGY EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTASPVSAAGGTVTIKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPLLIYATSYLESGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGSYSGSWTF GGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 90)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1166] 514. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTVDLKMSTLTGADTGTYFCARMGY EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTASPVSAAGGTVTIKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPLLIYATSYLESGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGSYSGSWTF GGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 90)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1167] 515. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTVDLKMSTLTGADTGTYFCARMGY EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTASPVSAAGGTVTIKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPLLIYATSYLESGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGSYSGSWTF GGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 90)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1168] 516. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTVDLKMSTLTGADTGTYFCARMGY EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DVVMTQTASPVSAAGGTVTIKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPLLIYATSYLESGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGSYSGSWTF GGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 90)의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1169] 517. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QSLEEYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKGLEWICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL VFNWLGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 111)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 DPVLTQTTPSVSAAGGTVTIKQSSQSVYNNNELSWYQQKPGQPPLLIYDASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA FGGTEVVVKGDPV (서열식별번호: 112)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1170] 518. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 QSLEEYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKGLEWICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL VFNWLGQGLTLTVSSGQPK (서열식별번호: 111)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH

및

DPVLTQTTPPSVSAAVGGTVTIKCQSSQSVYNNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포
함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1171] 519. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로
QSLEEYGGDLVKPGASLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKLEWIACMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL
VFNLWGQGLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 111)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH
및
DPVLTQTTPPSVSAAVGGTVTIKCQSSQSVYNNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포
함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1172] 520. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로
QSLEEYGGDLVKPGASLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKLEWIACMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL
VFNLWGQGLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 111)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및
DPVLTQTTPPSVSAAVGGTVTIKCQSSQSVYNNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항
원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1173] 521. 실시양태 1 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 임의로 서열식별번호: 264-275 ("VH 참조 서열") 중 어느
하나에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 276-284 ("VL 참조
서열") 중 어느 하나에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리
코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1174] 522. 실시양태 521에 있어서, VH 참조 서열에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하
는 VH 및 VL 참조 서열에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-
글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1175] 523. 실시양태 521에 있어서, VH 참조 서열에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하
는 VH 및 VL 참조 서열에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-
글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1176] 524. 실시양태 521에 있어서, VH 참조 서열에 대해 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및
VL 참조 서열에 대해 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-글리코-cMET 항체
또는 항원-결합 단편.

[1177] 525. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 264인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1178] 526. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 265인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1179] 527. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 266인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1180] 528. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 267인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1181] 529. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 268인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1182] 530. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 269인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1183] 531. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 270인 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.

[1184] 532. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 271인 항-글리코-cMET 항

체 또는 항원-결합 단편.

- [1185] 533. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 272인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1186] 534. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 273인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1187] 535. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 274인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1188] 536. 실시양태 521 내지 524 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 275인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1189] 537. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 276인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1190] 538. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 277인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1191] 539. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 278인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1192] 540. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 279인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1193] 541. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 280인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1194] 542. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 281인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1195] 543. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 282인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1196] 544. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 283인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1197] 545. 실시양태 521 내지 536 중 어느 하나에 있어서, VH 참조 서열이 서열식별번호: 284인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1198] 546. 실시양태 1 내지 545 중 어느 하나에 있어서, 임의로 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285) ("cMET 글리코펩티드")에의 결합에 대해
- [1199] (a)
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
PMDCWGQGTSTTVSS (서열식별번호: 1)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVDPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT
KLEIK (서열식별번호: 2)의 경쇄 가변 (VL) 서열;
- [1200] (b)
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSVSEYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQHQHNEYPFTFGAGT
KLELK (서열식별번호: 24)의 경쇄 가변 (VL) 서열;
- [1201] (c)
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTPSRFSGSGSGTDFSLTISSELPEDFAMFYCQHQHNEYPFTFGAGT

KLELK (서열식별번호: 46)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

[1202]

(d)

QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYIWCVWRQAPGKGLEWVGCITYGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSSSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS
AGYIGATYITVGAFNLWGQGLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 67)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKCQASQISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYSASYLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECAATYYCQCTYGSSGDSGSWD
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 68)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

[1203]

(e)

QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSPTVDLKMTSLTGADTGTYFCARMGY
EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 89)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKCQASQISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYATSYLESQVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGYSGSWTF
GGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 90)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

[1204]

(f)

QSLLEEGDVLKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKGLEWICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL
VFNWLGQGLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 111)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DPVLTQTPPSVSAAGGTVTIKCQSSQSVYNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)의 경쇄 가변 (VL) 서열; 또는

[1205]

(g) 8H3의 인간화 중쇄 가변 (VH) 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나) 및 8H3의 인간화 경
쇄 가변 (VL) 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 276-284)

[1206]

을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-cMET 항체 또는 항원-결합 단편이며,

[1207]

(a) VH 서열 내에 제1, 제2 및 제3 CDR 수단을 갖는 VH 서열; 및

[1208]

(b) VL 서열 내에 제4, 제5 및 제6 CDR 수단을 갖는 VL 서열

[1209]

을 포함하고, 여기서 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 CDR 수단은 cMET 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편의 결합을 달성하도록 협동하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1210]

547. 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 글리코실화된 cMET
펩티드 PTKSFISGG**ST**ITGVGNLN (서열식별번호: 285) ("cMET 글리코펩티드")에의 결합에 대해

[1211]

(a)

QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
PMDCWGQGTSTVSS (서열식별번호: 1)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
NIVMTQSPKSMMSVGERVLTSCASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT
KLEIK (서열식별번호: 2)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

[1212]

(b)

QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVVKRQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSVSEYLAWEKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMFYCQQHNEYPFTFGAGT
KLELK (서열식별번호: 24)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

[1213]

(c)

QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHAIHVVVKQKPEQGLEWIGYFSPGNDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTPSRFSGSGSGTDFSLTISSELEDFAMYYCQQHNEYPFTFGAGT
KLELK (서열식별번호: 46)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

[1214]

(d)

QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYIWCVWRQAPGKGLEWVGCITYGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSSSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS
AGYIGATYITVGAFNLWGQGLTVTVSSGQPK (서열식별번호: 67)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKCQASQISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYSASYLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECAATYYCQCTYGSSGDSGSWD
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 68)의 경쇄 가변 (VL) 서열;

- [1215] (e)
QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTPTDLKMTSLTGADTGTYFCARMGY
EDGYVGGVYITVGAFLNWQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DVVMTQTASPVSAVGGTIVTKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYATSYLESVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGSYGSWTF
GGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 90)의 경쇄 가변 (VL) 서열;
- [1216] (f)
QSLLEYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKGLEWICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL
VFNWQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 111)의 중쇄 가변 (VH) 서열 및
DPVLTQTTPSVSAVGGTIVTKQSSQSVYNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)의 경쇄 가변 (VL) 서열; 또는
- [1217] (g) 8H3의 인간화 중쇄 가변 (VH) 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 264-275 중 어느 하나) 및 8H3의 인간화 경
쇄 가변 (VL) 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 276-284)
- [1218] 을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편으로서, cMET
글리코펩티드에 결합하기 위한 수단을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1219] 548. 실시양태 547에 있어서, cMET 글리코펩티드에 결합하기 위한 수단이 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변
(VL) 도메인을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1220] 549. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서,
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
PMDCWGQGTSTVSS (서열식별번호: 1)의 VH 서열 및
NIVMTQSPKSMSSVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT
KLEIK (서열식별번호: 2)의 VL 서열을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.
- [1221] 550. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서,
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 VH 서열 및
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 VL 서열을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리
코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1222] 551. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서,
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNQDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)의 VH 서열 및
DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGPSRFSGSGSGTDFSLTISLEPEDFAMYYCQQHNEYPFTFGAGT
KLELK (서열식별번호: 46)의 VL 서열을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항
체 또는 항원-결합 단편.
- [1223] 552. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서,
QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYIWCWVRQAPGKGLEWVGCIYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS
AGYIGATYITVGAFLNWQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 67)의 VH 서열 및
DVVMTQTASVGAAGGTIVTKQASQISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYSASYLESVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGSSGDSGSDW
FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 68)의 VL 서열을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리
코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1224] 553. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서,
QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSSTPTDLKMTSLTGADTGTYFCARMGY
EDGYVGGVYITVGAFLNWQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)의 VH 서열 및
DVVMTQTASPVSAVGGTIVTKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYATSYLESVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQCSYSGSYGSWTF
GGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 90)의 VL 서열을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코
-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1225] 554. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서, QSLEEYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKGLEWIAICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL VFNLWGQGTLVTVSSGQPK (서열식별번호: 111)의 VH 서열 및 DPVLTQTTPPSVSAAVGGTVTIKQSSQSVYNNNELSWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGIYYIGDWYSA FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)의 VL 서열을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1226] 555. 실시양태 546 내지 548 중 어느 하나에 있어서, 8H3의 인간화 중쇄 가변 (VH) 서열 (예를 들어, 서열식별 번호: 264-275 중 어느 하나) 및 8H3의 인간화 경쇄 가변 (VL) 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 276-284 중 어느 하나)을 포함하는 참조 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1227] 556. 실시양태 1 내지 555 중 어느 하나에 있어서, 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 글리코-cMET 에피토프에 우선적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1228] 557. 실시양태 1 내지 556 중 어느 하나에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 STn에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 특이적으로 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1229] 558. 실시양태 1 내지 556 중 어느 하나에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 STn에 의해 글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1230] 559. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 1 nM 내지 200 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1231] 560. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 1 nM 내지 150 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1232] 561. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 1 nM 내지 100 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1233] 562. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 1 nM 내지 50 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1234] 563. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 5 nM 내지 200 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1235] 564. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 5 nM 내지 100 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1236] 565. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 5 nM 내지 50 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1237] 566. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 5 nM 내지 25 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1238] 567. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 5 nM 내지 10 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1239] 568. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정

시 10 nM 내지 200 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1240] 569. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 10 nM 내지 100 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1241] 570. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 10 nM 내지 150 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1242] 571. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 10 nM 내지 100 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1243] 572. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 10 nM 내지 50 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1244] 573. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 10 nM 내지 25 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1245] 574. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 50 nM 내지 200 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1246] 575. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 50 nM 내지 150 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1247] 576. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 50 nM 내지 100 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1248] 577. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 100 nM 내지 200 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1249] 578. 실시양태 1 내지 558 중 어느 하나에 있어서, 표면 플라즈몬 공명 또는 생물층 간섭측정법에 의해 측정 시 100 nM 내지 150 nM의 결합 친화도 (KD)로 cMET 글리코펩티드에 결합하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1250] 579. 실시양태 1 내지 578 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 바와 같은 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1251] 580. 실시양태 1 내지 578 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 생물층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같은 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1252] 581. 실시양태 1 내지 580 중 어느 하나에 있어서, 비-글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열 식별번호: 286) ("비-글리코실화된 cMET 펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1253] 582. 실시양태 1 내지 581 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 3배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1254] 583. 실시양태 1 내지 582 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 5배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1255] 584. 실시양태 1 내지 583 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 10배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1256] 585. 실시양태 1 내지 584 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 20배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1257] 586. 실시양태 1 내지 585 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 50배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1258] 587. 실시양태 1 내지 586 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 비-글리코실화된 cMET 펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 100배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 비-글리코실화된 cMET 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1259] 588. 실시양태 1 내지 587 중 어느 하나에 있어서, 정제된 재조합 인간 글리코실트랜스퍼라제 GalNAc-T1, GalNAc-T2, 및 GalNAc-T4를 사용하여 시험관내 글리코실화된 MUC1 탠덤 반복부 (VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)₃ (서열 식별번호: 288) ("제1 MUC1 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1260] 589. 실시양태 1 내지 588 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 3배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제1 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1261] 590. 실시양태 1 내지 589 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 5배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제1 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1262] 591. 실시양태 1 내지 590 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 10배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제1 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1263] 592. 실시양태 1 내지 591 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 20배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET

글리코펩티드 또는 제1 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1264] 593. 실시양태 1 내지 592 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 50배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제1 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1265] 594. 실시양태 1 내지 593 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제1 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 100배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제1 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1266] 595. 실시양태 1 내지 594 중 어느 하나에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 MUC1 펩티드 TAPPAHGVTTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVT (서열식별번호: 289) ("제2 MUC1 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1267] 596. 실시양태 1 내지 595 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 3배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제2 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1268] 597. 실시양태 1 내지 596 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 5배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제2 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1269] 598. 실시양태 1 내지 597 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 10배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제2 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1270] 599. 실시양태 1 내지 598 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 20배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제2 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1271] 600. 실시양태 1 내지 599 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 50배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제2 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1272] 601. 실시양태 1 내지 600 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 제2 MUC1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 100배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 제2 MUC1 펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1273] 602. 실시양태 1 내지 601 중 어느 하나에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 트레오닌 및 세린

잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 CD44v6 펩티드 GYROTPKEDSHSTGTAAA (서열식별번호: 345) ("CD44v6 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1274] 603. 실시양태 1 내지 602 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 CD44v6 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 3배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 CD44v6 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1275] 604. 실시양태 1 내지 603 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 CD44v6 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 5배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 CD44v6 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1276] 605. 실시양태 1 내지 604 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 CD44v6 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 10배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 CD44v6 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1277] 606. 실시양태 1 내지 605 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 CD44v6 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 20배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 CD44v6 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1278] 607. 실시양태 1 내지 606 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 CD44v6 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 50배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 CD44v6 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1279] 608. 실시양태 1 내지 607 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 CD44v6 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 100배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 CD44v6 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1280] 609. 실시양태 1 내지 608 중 어느 하나에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GalNAc에 의해 시험관내 글리코실화된 MUC4 펩티드 CTIPSTAMHTRSTAAPIPILP (서열식별번호: 291) ("MUC4 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1281] 610. 실시양태 1 내지 609 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 MUC4 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 3배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 MUC4 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1282] 611. 실시양태 1 내지 610 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 MUC4 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 5배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 MUC4 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1283] 612. 실시양태 1 내지 611 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 MUC4 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 10배이고, 임의로 여기서 결합 친

화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 MUC4 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1284] 613. 실시양태 1 내지 612 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 MUC4 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 20배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 MUC4 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1285] 614. 실시양태 1 내지 613 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 MUC4 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 50배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 MUC4 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1286] 615. 실시양태 1 내지 614 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 MUC4 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 100배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 MUC4 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1287] 616. 실시양태 1 내지 615 중 어느 하나에 있어서, 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 GaINAc에 의해 시험관내 글리코실화된 LAMP1 펩티드 CEQDRP**SPTT**APPAPPSPSP (서열식별번호: 292) ("LAMP1 글리코펩티드")에 특이적으로 결합하지 않는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1288] 617. 실시양태 1 내지 616 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 LAMP1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 3배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 LAMP1 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1289] 618. 실시양태 1 내지 617 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 LAMP1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 5배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 LAMP1 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1290] 619. 실시양태 1 내지 618 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 LAMP1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 10배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 LAMP1 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1291] 620. 실시양태 1 내지 619 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 LAMP1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 20배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 LAMP1 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1292] 621. 실시양태 1 내지 620 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 LAMP1 글리코펩티드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 50배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 LAMP1 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

[1293] 622. 실시양태 1 내지 621 중 어느 하나에 있어서, cMET 글리코펩티드에 대한 결합 친화도가 LAMP1 글리코펩티드

드에 대한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도의 적어도 100배이고, 임의로 여기서 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정되고, 추가로 임의로 여기서 표면 플라즈몬 공명은 포화량의 cMET 글리코펩티드 또는 LAMP1 글리코펩티드 (예를 들어, 약 1 μ M, 약 1.5 μ M, 또는 약 2 μ M의 어느 하나의 펩티드)의 존재 하에 측정되는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1294] 623. 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1295] 624. 실시양태 623에 있어서, cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [1296] 625. 실시양태 1 내지 624 중 어느 하나에 있어서, 다가인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1297] 626. 실시양태 1 내지 625 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 단편인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1298] 627. 실시양태 626에 있어서, 항원-결합 단편이 단일쇄 가변 단편 (scFv)의 형태인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1299] 628. 실시양태 627에 있어서, scFv가 경쇄 가변 단편에 대해 N-말단에 중쇄 가변 단편을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1300] 629. 실시양태 627에 있어서, scFv가 경쇄 가변 단편에 대해 C-말단에 중쇄 가변 단편을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1301] 630. 실시양태 627 내지 629 중 어느 하나에 있어서, scFv 중쇄 가변 단편 및 경쇄 가변 단편이, 임의로 4-15개의 아미노산인 링커 서열에 공유 결합된 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1302] 631. 실시양태 1 내지 625 중 어느 하나에 있어서, 다중특이적 항체의 형태인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1303] 632. 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단을 포함하는 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1304] 633. 실시양태 632에 있어서, cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [1305] 634. 실시양태 631 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 다중특이적 항체가 제1 에피토프와 상이한 제2 에피토프에 결합하는 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1306] 635. 실시양태 634에 있어서, 이중특이적 항체가 병 오프너, mAb-Fv, mAb-scFv, 중심-scFv, 1-아암 중심-scFv, 또는 이중 scFv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1307] 636. 실시양태 635에 있어서, 이중특이적 항체가 병 오프너 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1308] 637. 실시양태 635에 있어서, 이중특이적 항체가 mAb-Fv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1309] 638. 실시양태 635에 있어서, 이중특이적 항체가 mAb-scFv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1310] 639. 실시양태 635에 있어서, 이중특이적 항체가 중심-scFv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1311] 640. 실시양태 635에 있어서, 이중특이적 항체가 1-아암 중심-scFv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1312] 641. 실시양태 635에 있어서, 이중특이적 항체가 이중 scFv 포맷 이중특이적 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1313] 642. 실시양태 634에 있어서, 이중특이적 항체가 이중특이적 도메인-교환 항체 (예를 들어, 크로스맵), Fab-아

암 교환 항체, 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE) 또는 이중-친화성 재표적화 분자 (DART)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.

- [1314] 643. 실시양태 642에 있어서, 이중특이적 항체가 이중특이적 도메인-교환 항체 (예를 들어, 크로스맵)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1315] 644. 실시양태 643에 있어서, 이중특이적 항체가 중쇄와 경쇄 사이에 도메인 교차를 갖는 Fab-아암을 포함하는 이중특이적 IgG (예를 들어, 크로스맵FAB)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1316] 645. 실시양태 643에 있어서, 이중특이적 항체가 가변 중쇄와 가변 경쇄 사이에 도메인 교차를 갖는 Fab-아암을 포함하는 이중특이적 IgG (예를 들어, 크로스맵VH-VL)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1317] 646. 실시양태 643에 있어서, 이중특이적 항체가 불변 중쇄와 불변 경쇄 사이에 도메인 교차를 갖는 Fab-아암을 포함하는 이중특이적 IgG (예를 들어, 크로스맵CH1-CL)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1318] 647. 실시양태 642에 있어서, 이중특이적 항체가 Fab-아암 교환 항체인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1319] 648. 실시양태 642에 있어서, 이중특이적 항체가 이중-친화성 재표적화 분자 (DART)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1320] 649. 실시양태 642에 있어서, 이중특이적 항체가 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE)인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1321] 650. 실시양태 634 내지 649 중 어느 하나에 있어서, 제2 에피토프가 cMET 에피토프인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1322] 651. 실시양태 634 내지 649 중 어느 하나에 있어서, 제2 에피토프가 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1323] 652. 실시양태 634 내지 649 중 어느 하나에 있어서, 제2 에피토프가 T-세포 에피토프인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1324] 653. 실시양태 652에 있어서, T-세포 에피토프가 CD3 에피토프, CD8 에피토프, CD16 에피토프, CD25 에피토프, CD28 에피토프 또는 NKG2D 에피토프를 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1325] 654. 실시양태 653에 있어서, T-세포 에피토프가 임의로 인간 CD3에 존재하는 에피토프인 CD3 에피토프를 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1326] 655. 실시양태 654에 있어서, CD3 에피토프가 CD3 감마 에피토프, CD3 델타 에피토프, CD3 엡실론 에피토프 또는 CD3 제타 에피토프를 포함하는 것인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1327] 656. 실시양태 1 내지 655 중 어느 하나에 있어서, 검출가능한 모이어티에 접합된 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1328] 657. 실시양태 656에 있어서, 검출가능한 모이어티가 효소, 방사성동위원소 또는 형광 표지인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편.
- [1329] 658. (a) 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단 및 (b) T-세포 에피토프에 결합하기 위한 수단을 포함하는 이중특이적 항체로서, 임의로 실시양태 634 내지 657 중 어느 하나에 기재된 특색을 갖는 이중특이적 항체.
- [1330] 659. 실시양태 658에 있어서, cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [1331] 660. 실시양태 658 또는 실시양태 659에 있어서, T-세포 에피토프에 결합하기 위한 수단이 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [1332] 661. 실시양태 658 내지 660 중 어느 하나에 있어서, T-세포 에피토프가 CD3 에피토프, CD8 에피토프, CD16 에피토프, CD25 에피토프, CD28 에피토프, 또는 NKG2D 에피토프를 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [1333] 662. 실시양태 661에 있어서, T-세포 에피토프가 임의로 인간 CD3에 존재하는 에피토프인 CD3 에피토프를 포함

하는 것인 이중특이적 항체.

- [1334] 663. 실시양태 662에 있어서, CD3 에피토프가 CD3 감마 에피토프, CD3 델타 에피토프, CD3 엡실론 에피토프 또는 CD3 제타 에피토프를 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [1335] 664. 적어도 제2 아미노산 서열에 작동가능하게 연결된, 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 또는 실시양태 658 내지 663 중 어느 하나의 이중특이적 항체의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.
- [1336] 665. 실시양태 664에 있어서, 제2 아미노산 서열이 4-1BB, CD2, CD3-제타, 또는 그의 단편의 것인 융합 단백질.
- [1337] 666. 실시양태 664에 있어서, 제2 아미노산 서열이 융합 펩티드의 것인 융합 단백질.
- [1338] 667. 실시양태 666에 있어서, 융합 펩티드가 CD28-CD3-제타, 4-1BB (CD137)-CD3-제타 융합 펩티드, CD2-CD3-제타 융합 펩티드, CD28-CD2-CD3-제타 융합 펩티드 또는 4-1BB (CD137)-CD2-CD3-제타 융합 펩티드인 융합 단백질.
- [1339] 668. 실시양태 664에 있어서, 제2 아미노산 서열이 T 세포 활성화의 조정인자 또는 그의 단편의 것인 융합 단백질.
- [1340] 669. 실시양태 668에 있어서, T 세포 활성화의 조정인자가 IL-15 또는 IL-15R α 인 융합 단백질.
- [1341] 670. 실시양태 664에 있어서, 제2 아미노산 서열이 MIC 단백질 도메인의 것인 융합 단백질.
- [1342] 671. 실시양태 670에 있어서, MIC 단백질 도메인이 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인인 융합 단백질.
- [1343] 672. 실시양태 671에 있어서, $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인이 MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4, ULBP5, ULBP6 또는 OMCP $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 도메인인 융합 단백질.
- [1344] 673. 실시양태 670 내지 672 중 어느 하나에 있어서, MIC 단백질 도메인이 조작된 MIC 단백질 도메인인 융합 단백질.
- [1345] 674. 실시양태 664에 있어서, 제2 아미노산 서열이 뉴라미니다제 (EC 3.2.1.18 또는 EC 3.2.1.129)의 것인 융합 단백질.
- [1346] 675. 실시양태 674에 있어서, 뉴라미니다제 아미노산 서열이 미크로모노스포라 비리디파시엔스(*Micromonospora viridifaciens*)로부터 유래된 것인 융합 단백질.
- [1347] 676. 실시양태 674 또는 675에 있어서, 뉴라미니다제가 GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGLLASDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDPGWRSRFAASGEGIQRLRYGPHAGRLIQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGPVTIDRDLDPPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCDDGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG (서열식별번호: 318)에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.
- [1348] 677. 실시양태 674 내지 676 중 어느 하나에 있어서, 뉴라미니다제가 GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGLLASDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDPGWRSRFAASGEGIQRLRYGPHAGRLIQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGPVTIDRDLDPPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCDDGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG (서열식별번호: 318)에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.
- [1349] 678. 실시양태 674 내지 677 중 어느 하나에 있어서, 뉴라미니다제가 GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGLLASDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDPGWRSRFAASGEGIQRLRYGPHAGRLIQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGPVTIDRDLDPPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCDDGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG (서열식별번호: 318)에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.
- [1350] 679. 실시양태 674 내지 678 중 어느 하나에 있어서, 뉴라미니다제가

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGLLASVDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVRET
GTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDGWRSRFAASGEGIQRLRYGPHAGRLIQYTIINAAGAFQAVSVYS
DHGRTWRAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKAVSTDGGHSYGPVTIDRDLDPDTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQ
GTIRMSCDDGQTPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG (서열식별번호: 318)에 대해 적어도 99% 서열
동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

- [1351] 680. 실시양태 674 내지 679 중 어느 하나에 있어서, 뉴라미니다제가 아미노산
GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGLLASVDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVRET
GTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDGWRSRFAASGEGIQRLRYGPHAGRLIQYTIINAAGAFQAVSVYS
DHGRTWRAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKAVSTDGGHSYGPVTIDRDLDPDTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQ
GTIRMSCDDGQTPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG (서열식별번호: 318)를 포함하는 것인 융합 단
백질.
- [1352] 681. 실시양태 674 내지 680 중 어느 하나에 있어서, 신호 서열을 포함하는 융합 단백질.
- [1353] 682. 실시양태 681에 있어서, 신호 서열이 그라눌리신 신호 서열인 융합 단백질.
- [1354] 683. 실시양태 681에 있어서, 신호 서열이 그랜자임K 신호 서열인 융합 단백질.
- [1355] 684. 실시양태 681에 있어서, 신호 서열이 NPY 신호 서열인 융합 단백질.
- [1356] 685. 실시양태 681에 있어서, 신호 서열이 IFN 신호 서열인 융합 단백질.
- [1357] 686. 실시양태 674 내지 685 중 어느 하나에 있어서, 자기-절단 펩티드 서열을 포함하는 융합 단백질.
- [1358] 687. 실시양태 686에 있어서, 자기-절단 펩티드 서열이 2A 펩티드인 융합 단백질.
- [1359] 688. 실시양태 687에 있어서, 2A 펩티드가 T2A인 융합 단백질.
- [1360] 689. 실시양태 626 내지 630 중 어느 하나에 따른 1개 이상의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체
(CAR).
- [1361] 690. 실시양태 689에 있어서, 실시양태 627 내지 630 중 어느 하나에 따른 1개 이상의 scFv를 포함하는 CAR.
- [1362] 691. 실시양태 690에 있어서, 실시양태 627 내지 630 중 어느 하나에 따른 1개의 scFv를 포함하는 CAR.
- [1363] 692. 실시양태 691에 있어서, 실시양태 627 내지 630 중 어느 하나에 따른 2개의 scFv를 포함하는 CAR.
- [1364] 693. 실시양태 692에 있어서, 2개의 scFv가 동일한 아미노산 서열을 갖는 것인 CAR.
- [1365] 694. 실시양태 692 또는 693에 있어서, 2개의 scFv가 임의로 4-15개의 아미노산인 링커 서열에 의해 공유 결합
된 것인 CAR.
- [1366] 695. 실시양태 689 내지 694 중 어느 하나에 있어서, 아미노-에서 카르복시-말단 순서로 (i) 1개 이상의 항원-
결합 단편, (ii) 막횡단 도메인, 및 (iii) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR.
- [1367] 696. 아미노-에서 카르복시-말단 순서로 (i) 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토
프에 결합하기 위한 1개 이상의 수단, (ii) 막횡단 도메인, 및 (iii) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메
라 항원 수용체 (CAR).
- [1368] 697. 실시양태 696에 있어서, cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변
(VL) 도메인을 포함하는 것인 CAR.
- [1369] 698. 실시양태 695 내지 697 중 어느 하나에 있어서, 막횡단 도메인이 CD28 막횡단 도메인을 포함하는 것인
CAR.
- [1370] 699. 실시양태 698에 있어서, CD28 막횡단 도메인이 아미노산 서열 FWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (서열식별번
호: 296)를 포함하는 것인 CAR.
- [1371] 700. 실시양태 695 내지 699 중 어느 하나에 있어서, 세포내 신호전달 도메인이 공동-자극 신호전달 영역을 포
함하는 것인 CAR.
- [1372] 701. 실시양태 700에 있어서, 공동-자극 신호전달 영역이 CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS,
림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드,

DAP10, GITR, 또는 그의 조합의 세포질 도메인의 신호전달 부분 또는 전체를 포함하는 것인 CAR.

- [1373] 702. 실시양태 701에 있어서, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, DAP10 또는 GITR이 인간 CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, DAP10 또는 GITR인 CAR.
- [1374] 703. 실시양태 701 또는 실시양태 702에 있어서, 공동-자극 신호전달 도메인의 신호전달 부분 또는 전체가 CD2의 세포질 도메인을 포함하는 것인 CAR.
- [1375] 704. 실시양태 703에 있어서, CD2의 세포질 도메인이 아미노산 서열 TKRKKQSRNRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPA TSQHPPPP GHRSQAPSHRPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQKGPPLPRPRVQPK PPHGAAENSLSPSSN (서열식별번호: 303)을 포함하는 것인 CAR.
- [1376] 705. 실시양태 701 내지 704 중 어느 하나에 있어서, 공동-자극 신호전달 도메인이 CD28의 세포질 도메인의 신호전달 부분 또는 전체를 포함하는 것인 CAR.
- [1377] 706. 실시양태 705에 있어서, CD28의 세포질 도메인이 아미노산 서열 RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (서열식별번호: 302)를 포함하는 것인 CAR.
- [1378] 707. 실시양태 694 내지 706 중 어느 하나에 있어서, 세포내 신호전달 도메인이 T 세포 신호전달 도메인을 포함하는 것인 CAR.
- [1379] 708. 실시양태 707에 있어서, T 세포 신호전달 도메인이 공동-자극 신호전달 영역에 대해 C-말단인 CAR.
- [1380] 709. 실시양태 707 또는 실시양태 708에 있어서, T 세포 신호전달 도메인이 CD3-제타 신호전달 도메인을 포함하는 것인 CAR.
- [1381] 710. 실시양태 709에 있어서, CD3-제타 신호전달 도메인이 아미노산 서열 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQUALPPR (서열식별번호: 301)을 포함하는 것인 CAR.
- [1382] 711. 실시양태 695 내지 710 중 어느 하나에 있어서, 1개 이상의 항체 단편, 1개 이상의 scFv, 또는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 1개 이상의 수단에 대해 N-말단에 신호 펩티드를 추가로 포함하는 CAR.
- [1383] 712. 실시양태 710에 있어서, 신호 펩티드가 인간 CD8 신호 펩티드인 CAR.
- [1384] 713. 실시양태 712에 있어서, 인간 CD8 신호 펩티드가 아미노산 서열 MALPVTALLPLALLLHAARP (서열식별번호: 294)를 포함하는 것인 CAR.
- [1385] 714. 실시양태 695 내지 713 중 어느 하나에 있어서, 1개 이상의 항원-결합 단편과 막횡단 도메인 사이에 힌지를 추가로 포함하는 CAR.
- [1386] 715. 실시양태 714에 있어서, 힌지가 인간 CD8a 힌지를 포함하는 것인 CAR.
- [1387] 716. 실시양태 715에 있어서, 인간 CD8a 힌지가 아미노산 서열 TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC (서열식별번호: 297)를 포함하는 것인 CAR.
- [1388] 717. 실시양태 715에 있어서, 인간 CD8a 힌지가 아미노산 서열 TTTPAPRPPTPAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (서열식별번호: 298)를 포함하는 것인 CAR.
- [1389] 718. 실시양태 715에 있어서, 인간 CD8a 힌지가 아미노산 서열 TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (서열식별번호: 349)를 포함하는 것인 CAR.
- [1390] 719. 실시양태 714에 있어서, 힌지가 아미노산 서열 ESKYGPPCPSCP (서열식별번호: 299)를 포함하는 인간 IgG4-짧은 힌지를 포함하는 것인 CAR.
- [1391] 720. 실시양태 714에 있어서, 힌지가 아미노산 서열 ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSLGKM (서열식별번호: 300)을 포함하는 인간 IgG4-긴 힌지를 포함하는 것인 CAR.

- [1392] 721. 아미노산 서열이 표 18의 hu8H3-CART의 아미노산 서열 (서열식별번호: 348)을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체 (CAR).
- [1393] 722. 아미노산 서열이 표 16의 15C4-CART의 아미노산 서열 (서열식별번호: 339)을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체 (CAR).
- [1394] 723. 아미노산 서열이 표 16의 16E12-CART의 아미노산 서열 (서열식별번호: 340)을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체 (CAR).
- [1395] 724. 아미노산 서열이 표 16의 8H3-CART의 아미노산 서열 (서열식별번호: 341)을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체 (CAR).
- [1396] 725. 세포독성제에 접합된, 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 또는 실시양태 658 내지 688 중 어느 하나의 융합 단백질을 포함하는 항체-약물 접합체.
- [1397] 726. 실시양태 725에 있어서, 세포독성제가 아우리스타틴, DNA 작은 홈 결합제, 알킬화제, 에네디인, 렉시트롭신, 두오카르마이신, 탁산, 돌라스타틴, 메이탄시노이드, 또는 빈카 알칼로이드인 항체-약물 접합체.
- [1398] 727. 실시양태 726에 있어서, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편 또는 이중특이적 항체가 링커를 통해 세포독성제에 접합된 것인 항체-약물 접합체.
- [1399] 728. 실시양태 727에 있어서, 링커가 세포내 조건 하에 절단가능한 것인 항체-약물 접합체.
- [1400] 729. 실시양태 728에 있어서, 절단가능한 링커가 세포내 프로테아제에 의해 절단가능한 것인 항체-약물 접합체.
- [1401] 730. 실시양태 729에 있어서, 링커가 디펩티드를 포함하는 것인 항체-약물 접합체.
- [1402] 731. 실시양태 730에 있어서, 디펩티드가 val-cit 또는 phe-lys인 항체-약물 접합체.
- [1403] 732. 실시양태 728에 있어서, 절단가능한 링커가 5.5 미만의 pH에서 가수분해가능한 것인 항체-약물 접합체.
- [1404] 733. 실시양태 732에 있어서, 가수분해가능한 링커가 히드라존 링커인 항체-약물 접합체.
- [1405] 734. 실시양태 728에 있어서, 절단가능한 링커가 디설피드 링커인 항체-약물 접합체.
- [1406] 735.
- [1407] (a) 실시양태 626 내지 630 중 어느 하나에 따른 항원-결합 단편
- [1408] (b) 제1 TCR 서브유닛으로부터의 제1 TCR 막형단 도메인을 포함하는 제1 TCR 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 및
- [1409] (c) 제2 TCR 서브유닛으로부터의 제2 TCR 막형단 도메인을 포함하는 제2 TCR 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄
- [1410] 를 포함하는 키메라 T 세포 수용체 (TCR).
- [1411] 736. 실시양태 735에 있어서, 실시양태 627 내지 630 중 어느 하나에 따른 1개 이상의 scFv를 포함하는 키메라 TCR.
- [1412] 737. 실시양태 735 또는 563에 있어서, 실시양태 627 내지 630 중 어느 하나에 따른 1개의 scFv를 포함하는 키메라 TCR.
- [1413] 738.
- [1414] (a) 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단;
- [1415] (b) 제1 TCR 서브유닛으로부터의 제1 TCR 막형단 도메인을 포함하는 제1 TCR 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄; 및
- [1416] (c) 제2 TCR 서브유닛으로부터의 제2 TCR 막형단 도메인을 포함하는 제2 TCR 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄
- [1417] 를 포함하는 키메라 T 세포 수용체 (TCR).

- [1418] 739. 실시양태 738에 있어서, 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 scFv를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1419] 740. 실시양태 737 또는 739에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 scFv를 추가로 포함하고, 임의로 제1 TCR 도메인과 scFv 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1420] 741. 실시양태 737 또는 739에 있어서, 제2 폴리펩티드 쇄가 scFv를 추가로 포함하고, 임의로 제2 TCR 도메인과 scFv 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1421] 742. 실시양태 735 또는 736에 있어서, 실시양태 627 내지 630 중 어느 하나에 따른 2개의 scFv를 포함하는 키메라 TCR.
- [1422] 743. 실시양태 738에 있어서, 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 2개의 scFv를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1423] 744. 실시양태 742 또는 743에 있어서, 2개의 scFv가 동일한 아미노산 서열을 갖는 것인 키메라 TCR.
- [1424] 745. 실시양태 742 또는 743에 있어서, 2개의 scFv가 상이한 아미노산 서열을 갖는 것인 키메라 TCR.
- [1425] 746. 실시양태 742 내지 745 중 어느 하나에 있어서, 2개의 scFv가 임의로 4-15개의 아미노산 길이인 링커 서열에 의해 공유 결합된 것인 키메라 TCR.
- [1426] 747. 실시양태 742 내지 746 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 2개의 scFv를 추가로 포함하고, 임의로 제1 TCR 도메인과 2개의 scFv 중 제1 scFv 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1427] 748. 실시양태 742 내지 746 중 어느 하나에 있어서, 제2 폴리펩티드 쇄가 2개의 scFv를 추가로 포함하고, 임의로 제2 TCR 도메인과 2개의 scFv 중 제1 scFv 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1428] 749. 실시양태 742 내지 746 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 2개의 scFv 중 제1 scFv를 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄가 2개의 scFv 중 제2 scFv를 포함하고, 임의로 여기서 (i) 제1 폴리펩티드 쇄는 제1 TCR 도메인과 제1 scFv 사이에 제1 링커를 포함하고, (ii) 제2 폴리펩티드 쇄는 제2 TCR 도메인과 제2 scFv 사이에 제2 링커를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1429] 750. 실시양태 735에 있어서, 항원-결합 단편이 항-글리코-cMET Fv 단편인 키메라 TCR.
- [1430] 751. 실시양태 738에 있어서, 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기 위한 수단이 항-글리코-cMET Fv 단편인 키메라 TCR.
- [1431] 752. 실시양태 750 또는 751에 있어서, Fv 단편이 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH) 및 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL)를 포함하고, 임의로 여기서 VH 및 VL은 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나에 따른 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편의 VH 및 VL인 키메라 TCR.
- [1432] 753. 실시양태 752에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 항-글리코-cMET VH를 추가로 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄가 항-글리코-cMET VL을 추가로 포함하고, 임의로 여기서 (i) 제1 폴리펩티드 쇄는 제1 TCR 도메인과 항-글리코-cMET VH 사이에 링커를 추가로 포함하고, (ii) 제2 폴리펩티드 쇄는 제2 TCR 도메인과 항-글리코-cMET VL 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1433] 754. 실시양태 752에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 항-글리코-cMET VL을 추가로 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄가 항-글리코-cMET VH를 추가로 포함하고, 임의로 여기서 (i) 제1 폴리펩티드 쇄는 제1 TCR 도메인과 항-글리코-cMET VL 사이에 링커를 추가로 포함하고, (ii) 제2 폴리펩티드 쇄는 제2 TCR 도메인과 항-글리코-cMET VH 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1434] 755. 실시양태 735 및 750 내지 754 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 공통 중쇄 1 (CH1) 도메인을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1435] 756. 실시양태 735 및 750 내지 755 중 어느 하나에 있어서, 제2 폴리펩티드 쇄가 공통 경쇄 (CL) 도메인을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1436] 757. 실시양태 735에 있어서, 항원-결합 단편이 항-글리코-cMET Fab 도메인인 키메라 TCR.
- [1437] 758. 실시양태 738에 있어서, 정상 세포와 비교하여 암 세포 상에서 과다발현되는 cMET 에피토프에 결합하기

위한 수단이 항-글리코-cMET Fab 도메인인 키메라 TCR.

- [1438] 759. 실시양태 757 또는 758에 있어서, 1개의 항-글리코-cMET Fab 도메인을 포함하는 키메라 TCR.
- [1439] 760. 실시양태 757 또는 758에 있어서, 2개의 항-글리코-cMET Fab 도메인을 포함하는 키메라 TCR.
- [1440] 761. 실시양태 760에 있어서, 2개의 Fab 도메인이 동일한 아미노산 서열을 갖는 것인 키메라 TCR.
- [1441] 762. 실시양태 760에 있어서, 2개의 Fab 도메인이 상이한 아미노산 서열을 갖는 것인 키메라 TCR.
- [1442] 763. 실시양태 757 내지 762 중 어느 하나에 있어서, Fab 도메인 또는 각각의 Fab 도메인이 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH) 및 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL)를 포함하고, 임의로 여기서 VH 및 VL은 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나에 따른 항-글리코-cMET 항체 또는 결합 단편의 VH 및 VL인 키메라 TCR.
- [1443] 764. 실시양태 763에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇠가 항-글리코-cMET VH 및 CH1 도메인 또는 CL 도메인을 포함하고, 임의로 여기서 제1 폴리펩티드 쇠는 제1 TCR 도메인과 CH1 도메인 또는 CL 도메인 사이에 링커를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1444] 765. 실시양태 764에 있어서, 제2 폴리펩티드 쇠가 항-글리코-cMET VL 및 CL 도메인 또는 CH1 도메인을 포함하고, 임의로 여기서 제2 폴리펩티드 쇠는 제2 TCR 도메인과 CL 도메인 또는 CH1 도메인 사이에 링커를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1445] 766. 실시양태 764에 있어서, 항-글리코-cMET VL 및 CL 도메인 또는 CH1 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드 쇠를 포함하며, 제3 폴리펩티드 쇠는 제1 폴리펩티드 쇠의 항-글리코-cMET VH 및 CH1 도메인 또는 CL 도메인과 회합할 수 있는 것인 키메라 TCR.
- [1446] 767. 실시양태 763에 있어서, 제2 폴리펩티드 쇠가 항-글리코-cMET VH 및 CH1 도메인 또는 CL 도메인을 포함하고, 임의로 여기서 제2 폴리펩티드 쇠는 제2 TCR 도메인과 CH1 도메인 또는 CL 도메인 사이에 링커를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1447] 768. 실시양태 767에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇠가 항-글리코-cMET VL 및 CL 또는 CH1 도메인을 포함하고, 임의로 여기서 제1 폴리펩티드 쇠는 제2 TCR 도메인과 CL 도메인 또는 CH1 사이에 링커를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1448] 769. 실시양태 767에 있어서, 항-글리코-cMET VL 및 CL 도메인 또는 CH1 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드 쇠를 포함하며, 제3 폴리펩티드 쇠는 제2 폴리펩티드 쇠의 항-글리코-cMET VH 및 CH1 도메인 또는 CL 도메인과 회합할 수 있는 것인 키메라 TCR.
- [1449] 770. 실시양태 763에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇠가 제1 항-글리코-cMET VH 및 제1 쇠 CH1 도메인 또는 제1 쇠 CL 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇠가 제2 항-글리코-cMET VH 및 제2 쇠 CH1 도메인 또는 제2 쇠 CL 도메인을 포함하며, 임의로 여기서 제1 폴리펩티드 쇠는 제1 TCR 도메인과 제1 쇠 CH1 도메인 또는 제1 쇠 CL 도메인 사이에 링커를 포함하고, 임의로 여기서 제2 폴리펩티드 쇠는 제2 TCR 도메인과 제2 쇠 CH1 도메인 또는 제2 쇠 CL 도메인 사이에 링커를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1450] 771. 실시양태 770에 있어서,
- [1451] (a) 제1 폴리펩티드의 제1 항-글리코-cMET VH 및 제1 쇠 CH1 도메인 또는 제1 쇠 CL 도메인과 회합할 수 있는, 제1 항-글리코-cMET VL 및 제3 쇠 CL 도메인 또는 제3 쇠 CH1 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드 쇠; 및
- [1452] (b) 제2 폴리펩티드의 제2 항-글리코-cMET VH 및 제2 쇠 CH1 도메인 또는 제2 쇠 CL 도메인과 회합할 수 있는, 제2 항-글리코-cMET VL 및 제4 쇠 CL 도메인 또는 제4 쇠 CH1 도메인을 포함하는 제4 폴리펩티드 쇠
- [1453] 를 포함하는 키메라 TCR.
- [1454] 772. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우,
항원-결합 단편이
QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKQKPEQGLEWIGYFSPGNGDIKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
PMDCWQGQTSVTVSS (서열식별번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1455] 773. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할

경우, 항원-결합 단편이
 QQVLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKRPEQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인
 키메라 TCR.

[1456] 774. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QQVLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFDTHAIHWVKRPEQGLEWIGYFSPGNDDVRYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인
 키메라 TCR.

[1457] 775. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QEQLVESGGGLVEPGASLTLTCKASGIDFSSYICWVRQAPGKLEWVGCIYTGSGGNTYYATWAKGRFTVSETSSSTVTLRMTSLTAADTATYFCARMGYS
 AGYIGATYITVGAFNLWGQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 67)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄
 를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1458] 776. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QQQLEESGGGLVKPGASLTLTCAASGVAFSGSQWICWVRQAPGKLEWIGCIYTGSSATDYANWARGRFTISKGSPTVDLKMTSLTGADTGTYFCARMGY
 EDGYVGGVYITVGAFNLWGQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 89)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄
 를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1459] 777. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QSLLEYGGDLVKPGASLTLTCTASGLDFSGIYWACWVRQAPGKLEWICMDNRVTYATWAKGRFTSSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGGYGGRGL
 VFNLWGQGTTLTVSSGQPK (서열식별번호: 111)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는
 것인 키메라 TCR.

[1460] 778. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 264)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인
 키메라 TCR.

[1461] 779. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLWIGYFSPGNQDIKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
 DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 265)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인
 키메라 TCR.

[1462] 780. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 항-글리코-cMET 가변 중쇄가 실시양태 708에 직접적으로
 또는 간접적으로 종속하는 경우의 아미노산을 포함하고, 여기서 항원-결합 단편은
 QQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQRLWIGYFSPGNADTKYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG
 DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 266)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인
 키메라 TCR.

[1463] 781. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNEKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCKRSLPG
 DFDYWGQGTTLTVSS (서열식별번호: 267)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인
 키메라 TCR.

[1464] 782. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할
 경우, 항원-결합 단편이
 QQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQGLEWIGYFSPGNQDIKYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCKRSLPG

DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 268)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1465] 783. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFS DHA IHVVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 269)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1466] 784. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDHA IHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYFCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 270)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1467] 785. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHA IHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 271)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1468] 786. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDHA IHVVRQMPGKGLEWIGYFSPGNADIRYSEKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 272)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1469] 787. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHA IHVVRQAPGQGLEWIGYFSPGNADIKYNEKFKDRAVL SADKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 273)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1470] 788. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHA IHVVRQAPGQGLEWIGYISTGNADIKYNQKFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 274)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1471] 789. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDHA IHVVRQAPGQGLEWIGYISTGNANITYAQGFTGRAVLSLDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCKRSLPG DFDYWGQGTILVTVSS (서열식별번호: 275)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1472] 790. 실시양태 735 내지 771 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

[1473] (a) GYTFTDHA (서열식별번호: 133), DHA IH (서열식별번호: 139), GYTFTDH (서열식별번호: 145), GYTFTDHA IH (서열식별번호: 205) 또는 DH (서열식별번호: 253)의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 (CDR) H1;

[1474] (b) FSPGNX₁DX₂ (서열식별번호: 134), YFSPGNX₁DX₃YX₄EKFKX₅ (서열식별번호: 140), SPGNX₁D (서열식별번호: 146), 또는 YFSPGNX₁DX₂X₃YX₄EKFKX₅ (서열식별번호: 206)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[1475] (c) KRSLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 135), 또는 SLPGX₆X₇DX₈ (서열식별번호: 141)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3

- [1476] 을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 중쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1477] 791. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 NIVMTQSPKSMMSGVGERVTLSCKASENVGIYVSWYQQKPEQSPKLLIYGPSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYSPFTFGSGT KLEIK (서열식별번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1478] 792. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSVSEYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLHSGIPSRFSGSGSGTDFTLTITSLAPEDFAMYFCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1479] 793. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DVQISQSPSYLAASPGETITINCRASKSINNYLVWYQEKPGKTIKPLIYSGSTLQTGTPSRFSGSGSGTDFSLTISSELPEDFAMYYCQQHNEYPTFGAGT KLELK (서열식별번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1480] 794. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DVVMTQTPASVGAAGGTVTIKQASQISNWLAWYQQKPGQPPLLIYSASYLESVPSRFGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYQCQTYGSSGDSGSDW FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 68)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키 메라 TCR.
- [1481] 795. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DVVMTQTASPVSAAGGTVTIKQASQTISSYLAWYQQKPGQPPLLIYATSYLESVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYQCQSYGSGYSGSWTF GGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 90)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키 메라 TCR.
- [1482] 796. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DPVLTQTTPSVSAAGGTVTIKQSSQSVYNNNELSWYQQKPGQPPLLIYDASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYQCQGIYYIGDWYSA FGGGTEVVVKGPV (서열식별번호: 112)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1483] 797. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DVQITQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQEKPGKANKLLIYSGSTLHSGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 276)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1484] 798. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSVSEYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLHSGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 277)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1485] 799. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASKSISEYLAWYQQKPGKAPKLLIYASTLHSGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 278)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1486] 800. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이 EVVITQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQEKPGQANRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYFCQQHNEYPTFGQGT

KLEIK (서열식별번호: 279)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1487] 801. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 280)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1488] 802. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 281)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1489] 803. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EVVITQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQEKPDQSNKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 282)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1490] 804. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSVSEYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 283)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1491] 805. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASKSISSYLAWYQQKPDQSPKLLIYSGSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQHNEYPTFGQGT KLEIK (서열식별번호: 284)의 아미노산 서열을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1492] 806. 실시양태 735 내지 790 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 708에 직접적으로 또는 간접적으로 종속할 경우, 항원-결합 단편이

[1493] (a) $X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}Y$ (서열식별번호: 136), 또는 $X_9ASX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YX_{15}X_{16}$ (서열식별번호: 142)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1,

[1494] (b) $X_{17}X_{18}S$ (서열식별번호: 137), 또는 $X_{17}X_{18}SX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$ (서열식별번호: 143)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[1495] (c) $X_{23}QX_{24}X_{25}X_{26}YPFT$ (서열식별번호: 138)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3

[1496] 을 포함하는 항-글리코-cMET 가변 경쇄를 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1497] 807. 실시양태 740, 741, 747 내지 749, 753, 및 754 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 링커를 포함하는 경우에, 제1 및/또는 제2 링커가 개별적으로 이뮤노글로불린 또는 T 세포 수용체 서브유닛으로부터의 불변 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1498] 808. 실시양태 807에 있어서, 제1 및/또는 제2 링커가 개별적으로 CH1, CH2, CH3, CH4 또는 CL 항체 도메인, 또는 그 중 어느 하나의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1499] 809. 실시양태 807에 있어서, 제1 및/또는 제2 링커가 개별적으로 $C\alpha$, $C\beta$, $C\gamma$ 또는 $C\delta$ TCR 도메인, 또는 그 중 어느 하나의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.

[1500] 810. 실시양태 809에 있어서, 제1 폴리펩티드 쇄가 $C\alpha$ TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄가 $C\beta$ TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.

- [1501] 811. 실시양태 809에 있어서, 제1 폴리펩티드쇄가 C β TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄가 C α TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1502] 812. 실시양태 809에 있어서, 제1 폴리펩티드쇄가 C γ TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄가 C δ TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1503] 813. 실시양태 809에 있어서, 제1 폴리펩티드쇄가 C δ TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄가 C γ TCR 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1504] 814. 실시양태 809 내지 813 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 불변 영역 도메인 및 제2 TCR 불변 영역 도메인 각각이 야생형 TCR 불변 영역 도메인에 비해 적어도 1개의 돌연변이를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1505] 815. 실시양태 814에 있어서, C α TCR 도메인이 야생형 인간 C α TCR의 아미노산 위치 48에 상응하는 아미노산에서 치환을 포함하고, C β TCR 도메인이 야생형 인간 C β TCR의 아미노산 위치 57에 상응하는 아미노산에서 치환을 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1506] 816. 실시양태 814 또는 815에 있어서, C α TCR 도메인이 야생형 인간 C α TCR의 아미노산 위치 85에 상응하는 아미노산에서 치환을 포함하고, C β TCR 도메인이 야생형 인간 C β TCR의 아미노산 위치 88에 상응하는 아미노산에서 치환을 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1507] 817. 실시양태 735 내지 816 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 도메인이 제1 TCR 막횡단 도메인에 대해 N-말단에 TCR 서브유닛의 제1 연결 펩티드 또는 그의 단편을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1508] 818. 실시양태 735 내지 817 중 어느 하나에 있어서, 제2 TCR 도메인이 제2 TCR 막횡단 도메인에 대해 N-말단에 TCR 서브유닛의 제2 연결 펩티드 또는 그의 단편을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1509] 819. 실시양태 818에 있어서, 제1 연결 펩티드 내의 잔기와 제2 연결 펩티드 내의 잔기 사이에 디설피드 결합을 포함하는 키메라 TCR.
- [1510] 820. 실시양태 735 내지 819 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 도메인이 제1 막횡단 도메인에 대해 C-말단에 TCR 세포내 서열을 포함하는 제1 TCR 세포내 도메인을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1511] 821. 실시양태 735 내지 820 중 어느 하나에 있어서, 제2 TCR 도메인이 제2 막횡단 도메인에 대해 C-말단에 TCR 세포내 서열을 포함하는 제2 TCR 세포내 도메인을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1512] 822. 실시양태 735 내지 821 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리펩티드쇄가 제1 막횡단 도메인에 대해 C-말단에 공동-자극 세포내 신호전달 서열을 포함하는 제1 보조 세포내 도메인을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1513] 823. 실시양태 735 내지 822 중 어느 하나에 있어서, 제2 폴리펩티드쇄가 제2 막횡단 도메인에 대해 C-말단에 공동-자극 세포내 신호전달 서열을 포함하는 제2 보조 세포내 도메인을 추가로 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1514] 824. 실시양태 735 내지 823 중 어느 하나에 있어서, 단백질 번역 동안 및/또는 직후에 제1 폴리펩티드쇄를 제2 폴리펩티드쇄와 일시적으로 회합시키도록 구성된 절단가능한 펩티드 링커를 추가로 포함하는 키메라 TCR.
- [1515] 825. 실시양태 824에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 프로테아제 절단가능한 펩티드 링커인 키메라 TCR.
- [1516] 826. 실시양태 824 또는 825에 있어서, 펩티드 링커가 서열 ATNFSLLKQAGDVEENPGP (서열식별번호: 317)를 포함하는 것인 키메라 TCR.
- [1517] 827. 실시양태 735 내지 826 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 도메인이 TCR α 쇄 또는 그의 단편이고, 제2 TCR 도메인이 TCR β 쇄 또는 그의 단편인 키메라 TCR.
- [1518] 828. 실시양태 735 내지 826 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 도메인이 TCR β 쇄 또는 그의 단편이고, 제2 TCR 도메인이 TCR α 쇄 또는 그의 단편인 키메라 TCR.
- [1519] 829. 실시양태 735 내지 826 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 도메인이 TCR δ 쇄 또는 그의 단편이고, 제2 TCR 도메인이 TCR γ 쇄 또는 그의 단편인 키메라 TCR.
- [1520] 830. 실시양태 735 내지 826 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 도메인이 TCR γ 쇄 또는 그의 단편이고, 제2 TCR 도메인이 TCR δ 쇄 또는 그의 단편인 키메라 TCR.
- [1521] 831. 실시양태 735 내지 830 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로, (i) 항-글리코-cMET 가변 중쇄

(VH), (ii) 제1 TCR 도메인, (iii) 절단가능한 펩티드 링커, (iv) 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL), 및 (v) 제2 TCR 도메인을 포함하는 키메라 TCR.

- [1522] 832. 실시양태 735 내지 830 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로, (i) 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH), (ii) 제2 TCR 도메인, (iii) 절단가능한 펩티드 링커, (iv) 항-글리코-cMET 공통 경쇄 (CL), 및 (v) 제1 제2 TCR 도메인을 포함하는 키메라 TCR.
- [1523] 833. 실시양태 735 내지 830 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로, (i) 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL), (ii) 제1 TCR 도메인, (iii) 절단가능한 펩티드 링커, (iv) 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH), 및 (v) 제2 TCR 도메인을 포함하는 키메라 TCR.
- [1524] 834. 실시양태 735 내지 830 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로, (i) 항-글리코-cMET 가변 경쇄 (VL), (ii) 제2 TCR 도메인, (iii) 절단가능한 펩티드 링커, (iv) 항-글리코-cMET 가변 중쇄 (VH), 및 (v) 제1 TCR 도메인을 포함하는 키메라 TCR.
- [1525] 835. 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편, 실시양태 658 내지 663 중 어느 하나의 이중특이적 항체, 실시양태 664 내지 688 중 어느 하나의 융합 단백질, 실시양태 689 내지 724 중 어느 하나의 CAR, 또는 실시양태 735 내지 834 중 어느 하나의 키메라 TCR에 대한 코딩 영역을 포함하는 핵산.
- [1526] 836. 실시양태 835에 있어서, 코딩 영역이 인간 세포에서의 발현을 위해 코돈-최적화된 것인 핵산.
- [1527] 837. 실시양태 835 또는 실시양태 836의 핵산을 포함하는 벡터.
- [1528] 838. 실시양태 837에 있어서, 바이러스 벡터인 벡터.
- [1529] 839. 실시양태 838에 있어서, 바이러스 벡터가 렌티바이러스 벡터인 벡터.
- [1530] 840. 실시양태 835 또는 실시양태 836의 핵산을 발현하도록 조작된 숙주 세포.
- [1531] 841. 실시양태 840에 있어서, 실시양태 689 내지 724 중 어느 하나의 CAR을 발현하도록 조작된 인간 T-세포인 숙주 세포.
- [1532] 842. 실시양태 840에 있어서, 실시양태 689 내지 724 중 어느 하나의 CAR을 발현하도록 조작된 인간 NK 세포인 숙주 세포.
- [1533] 843. 실시양태 840에 있어서, 실시양태 735 내지 834 중 어느 하나의 키메라 TCR을 발현하도록 조작된 인간 T-세포인 숙주 세포.
- [1534] 844. 실시양태 837 내지 839 중 어느 하나의 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [1535] 845. 실시양태 844에 있어서, T-세포이고, 벡터가 실시양태 690 내지 725 중 어느 하나의 CAR을 코딩하는 것인 숙주 세포.
- [1536] 846. 실시양태 844에 있어서, T-세포이고, 벡터가 실시양태 735 내지 834 중 어느 하나의 키메라 TCR을 코딩하는 것인 숙주 세포.
- [1537] 847. (a) 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 실시양태 658 내지 663 중 어느 하나의 이중특이적 항체, 실시양태 664 내지 688 중 어느 하나의 융합 단백질, 실시양태 689 내지 724 중 어느 하나의 CAR, 실시양태 725 내지 734 중 어느 하나의 항체-약물 접합체, 실시양태 735 내지 834 중 어느 하나의 키메라 TCR, 실시양태 835 또는 실시양태 836의 핵산, 실시양태 837 내지 839 중 어느 하나의 벡터, 또는 실시양태 840 내지 846 중 어느 하나의 숙주 세포, 및 (b) 생리학상 적합한 완충제, 아주반트, 희석제 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물.
- [1538] 848. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 실시양태 658 내지 663 중 어느 하나의 이중특이적 항체, 실시양태 664 내지 688 중 어느 하나의 융합 단백질, 실시양태 689 내지 724 중 어느 하나의 CAR, 실시양태 725 내지 734 중 어느 하나의 항체-약물 접합체, 실시양태 735 내지 834 중 어느 하나의 키메라 TCR, 실시양태 835 또는 실시양태 836의 핵산, 실시양태 837 내지 839 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 840 내지 846 중 어느 하나의 숙주 세포, 또는 실시양태 847의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

- [1539] 849. 실시양태 848에 있어서, 대상체가 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종을 앓고 있는 것인 방법.
- [1540] 850. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 폐암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1541] 851. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 유방암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1542] 852. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 췌장암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1543] 853. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 난소암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1544] 854. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 담관암종을 앓고 있는 것인 방법.
- [1545] 855. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 결장암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1546] 856. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 갑상선암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1547] 857. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 간암을 앓고 있는 것인 방법.
- [1548] 858. 실시양태 849에 있어서, 대상체가 위 암종을 앓고 있는 것인 방법.
- [1549] 859. 샘플을 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나에 따른 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키고, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합을 검출하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 암을 검출하는 방법.
- [1550] 860. 실시양태 859에 있어서, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원-결합 단편의 결합을 정량화하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [1551] 861. 실시양태 859 또는 실시양태 860에 있어서, 결합이 음성/기준선 대조군으로서 정상 조직 대조군 및/또는 양성 대조군으로서 양성 조직 대조군과 비교되는 것인 방법.
- [1552] 862. 실시양태 859 내지 861 중 어느 하나에 있어서, 암이 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종인 방법.
- [1553] 863. 실시양태 862에 있어서, 암이 폐암인 방법.
- [1554] 864. 실시양태 862에 있어서, 암이 유방암인 방법.
- [1555] 865. 실시양태 862에 있어서, 암이 췌장암인 방법.
- [1556] 866. 실시양태 862에 있어서, 암이 난소암인 방법.
- [1557] 867. 실시양태 862에 있어서, 암이 담관암종인 방법.
- [1558] 868. 실시양태 862에 있어서, 암이 결장암인 방법.
- [1559] 869. 실시양태 862에 있어서, 암이 갑상선암인 방법.
- [1560] 870. 실시양태 862에 있어서, 암이 간암인 방법.
- [1561] 871. 실시양태 862에 있어서, 암이 위 암종인 방법.
- [1562] 872. 실시양태 848 내지 868 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 670 내지 673 중 어느 하나에 종속할 경우, MIC 단백질 도메인에 특이적으로 결합할 수 있는 NKG2D 수용체를 포함하는 CAR을 발현하도록 조작된 유전자 변형된 T-세포를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [1563] 873. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1564] 874. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 것으로, 임의로 여기서 암이 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종인 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1565] 875. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 폐암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항

원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.

- [1566] 876. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 유방암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1567] 877. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 췌장암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1568] 878. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 난소암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1569] 879. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 담관암종의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1570] 880. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 결장암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1571] 881. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 갑상선암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1572] 882. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 간암의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1573] 883. 실시양태 1 내지 847 중 어느 하나에 있어서, 위 암종의 치료에 사용하기 위한 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 제약 조성물.
- [1574] 884. 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 실시양태 1 내지 657 중 어느 하나의 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 실시양태 658 내지 663 중 어느 하나의 이중특이적 항체, 실시양태 664 내지 688 중 어느 하나의 융합 단백질, 실시양태 689 내지 724 중 어느 하나의 CAR, 실시양태 725 내지 734 중 어느 하나의 항체-약물 접합체, 실시양태 735 내지 834 중 어느 하나의 키메라 TCR, 실시양태 835 또는 실시양태 836의 핵산, 실시양태 837 내지 839 중 어느 하나의 벡터, 실시양태 840 내지 846 중 어느 하나의 숙주 세포, 또는 실시양태 847의 제약 조성물의 용도로써, 임의로 여기서 암이 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 담관암종, 결장암, 갑상선암, 간암 또는 위 암종인 용도.
- [1575] 885. 실시양태 884에 있어서, 암이 폐암인 용도.
- [1576] 886. 실시양태 884에 있어서, 암이 유방암인 용도.
- [1577] 887. 실시양태 884에 있어서, 암이 췌장암인 용도.
- [1578] 888. 실시양태 884에 있어서, 암이 난소암인 용도.
- [1579] 889. 실시양태 884에 있어서, 암이 담관암종인 용도.
- [1580] 890. 실시양태 884에 있어서, 암이 결장암인 용도.
- [1581] 891. 실시양태 884에 있어서, 암이 갑상선암인 용도.
- [1582] 892. 실시양태 884에 있어서, 암이 간암인 용도.
- [1583] 893. 실시양태 884에 있어서, 암이 위 암종인 용도.
- [1584] 894. PTKSFISGGSTITGVGNLN (서열식별번호: 286)을 포함하는 cMET 펩티드, 또는 PTKSFISGGSTITGVGNLN (서열

식별번호: 286)의 아미노산 9 및 10에 상응하는 아미노산을 포함하는 그의 단편을 포함하는 13-30개의 아미노산 길이의 펩티드.

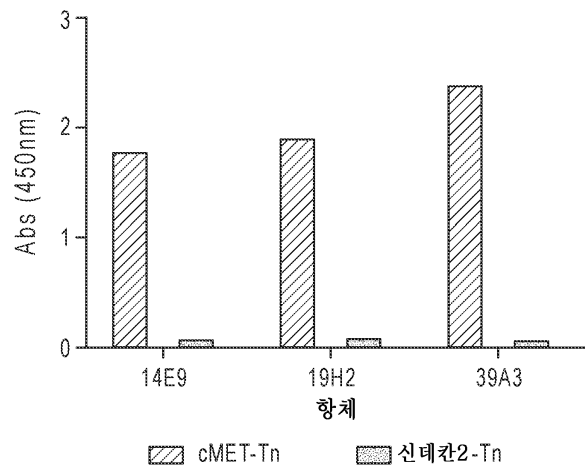
- [1585] 895. 실시양태 894에 있어서, 15-25개의 아미노산 길이인 펩티드.
- [1586] 896. 실시양태 894에 있어서, 18-25개의 아미노산 길이인 펩티드.
- [1587] 897. 실시양태 894 내지 896 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 또는 7-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1588] 898. 실시양태 894 내지 897 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 또는 6-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1589] 899. 실시양태 894 내지 898 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 또는 5-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1590] 900. 실시양태 894 내지 899 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 또는 4-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1591] 901. 실시양태 894 내지 900 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 또는 3-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1592] 902. 실시양태 894 내지 901 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 또는 2-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1593] 903. 실시양태 894 내지 902 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 286의 아미노산 1-11, 1-12, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 또는 1-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1594] 904. 실시양태 894 내지 903 중 어느 하나에 있어서, PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)을 포함하는 펩티드.
- [1595] 905. 실시양태 894 내지 904 중 어느 하나에 있어서, PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)으로 이루어진 펩티드.
- [1596] 906. 실시양태 894 내지 905 중 어느 하나에 있어서, PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)의 위치 9에 상응하는 트레오닌 및/또는 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 286)의 위치 10에 상응하는 트레오닌에서 O-글리코실화된 펩티드.
- [1597] 907. 실시양태 906에 있어서, O-글리코실화가 GalNAc를 포함하거나 또는 이로 이루어진 것인 펩티드.
- [1598] 908. 볼드체 및 밑줄표시된 텍스트로 제시된 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 O-글리코실화된 cMET 펩티드 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285), 또는 PTKSFISGGSTITGVGKNLN (서열식별번호: 285)의 아미노산 9 및 10에 상응하는 아미노산을 포함하는 그의 단편을 포함하는 13-30개의 아미노산 길이의 펩티드.
- [1599] 909. 실시양태 908에 있어서, 15-25개의 아미노산 길이인 펩티드.
- [1600] 910. 실시양태 908에 있어서, 18-25개의 아미노산 길이인 펩티드.
- [1601] 911. 실시양태 908 내지 910 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 또는 7-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1602] 912. 실시양태 908 내지 911 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 또는 6-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1603] 913. 실시양태 908 내지 912 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 또는 5-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1604] 914. 실시양태 908 내지 913 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 또는 4-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1605] 915. 실시양태 908 내지 914 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 또는 3-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1606] 916. 실시양태 908 내지 915 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 2-

11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 또는 2-20을 포함하는 것인 펩티드.

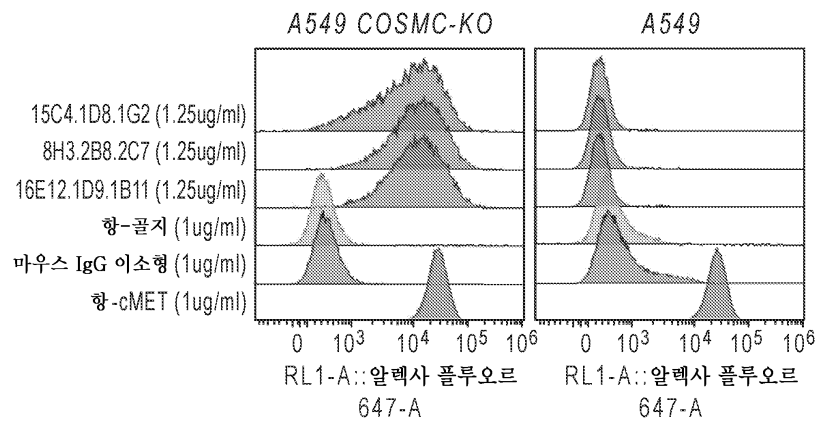
- [1607] 917. 실시양태 908 내지 916 중 어느 하나에 있어서, cMET 펩티드의 단편이 서열식별번호: 285의 아미노산 1-11, 1-12, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 또는 1-20을 포함하는 것인 펩티드.
- [1608] 918. 실시양태 908 내지 917 중 어느 하나에 있어서, PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)을 포함하는 펩티드.
- [1609] 919. 실시양태 908 내지 918 중 어느 하나에 있어서, PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (서열식별번호: 285)으로 이루어진 펩티드.
- [1610] 920. 실시양태 908 내지 919 중 어느 하나에 있어서, O-글리코실화가 GalNAc를 포함하거나 또는 이로 이루어진 것인 펩티드.
- [1611] 921. 실시양태 894 내지 920 중 어느 하나의 펩티드 및 아주반트를 포함하는 조성물.
- [1612] 922. 실시양태 921에 있어서, 아주반트가 프로인트 아주반트 및/또는 알루미늄 염 (예를 들어, 수산화알루미늄)을 포함하는 것인 조성물.
- [1613] 923. cMET의 종양-연관 형태에 대한 항체를 생성하는 방법으로서,
- [1614] (a) 실시양태 906 내지 920 중 어느 하나의 펩티드; 또는
- [1615] (b) 실시양태 906 내지 920 중 어느 하나의 펩티드를 포함하는 실시양태 921 또는 922의 조성물
- [1616] 을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1617] 924. 실시양태 923에 있어서, 투여 단계 후에 동물로부터 항체를 수집하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [1618] 925. cMET의 종양-연관 형태에 대한 면역 반응을 도출하는 방법으로서,
- [1619] (a) 실시양태 906 내지 920 중 어느 하나의 펩티드; 또는
- [1620] (b) 실시양태 906 내지 920 중 어느 하나의 펩티드를 포함하는 실시양태 921 또는 922의 조성물
- [1621] 을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1622] 926. 실시양태 923 내지 925 중 어느 하나에 있어서, 동물이 마우스 또는 토끼인 방법.
- [1623] 927. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 경쟁의 결정이 항체 경쟁 검정을 사용하여 이루어지고, 임의로 여기서 검정은 섹션 5.1에 기재된 검정인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 제약 조성물, 방법 또는 용도.
- [1624] 928. 실시양태 927에 있어서, 사용된 특정 검정 조건 하에서의 최대 결합의 80%인 참조 항체 농도 및 참조 항체 농도보다 10배 더 높은 시험 항체 농도에서 시험한 경우, 항-글리코-cMET 항체 또는 항-글리코-LAMP1 항체 단편이 참조 항체의 결합을 적어도 약 20% 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 감소시키는 경우에 경쟁이 존재하는 것인, 항-글리코-cMET 항체 또는 항원 결합 단편, 이중특이적 항체, 융합 단백질, CAR, 항체-약물 접합체, 키메라 TCR, 제약 조성물, 방법 또는 용도.
- [1625] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 문헌은 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌이 개별적으로 모든 목적을 위해 참조로 포함되는 것으로 나타내어진 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 포함된 참고문헌 중 1종 이상의 교시내용과 본 개시내용 사이에 불일치가 존재하는 경우에, 본 명세서의 교시내용이 의도된다.

도면

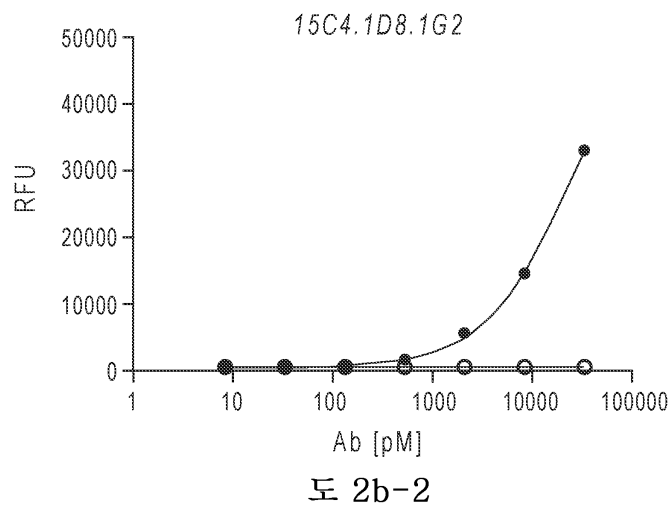
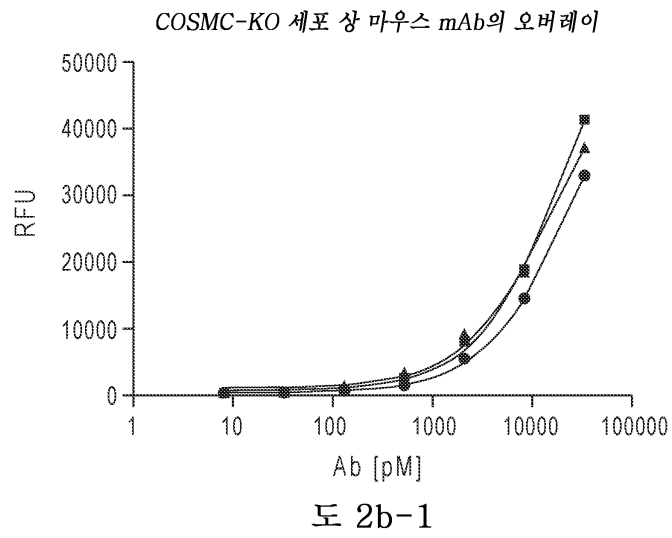
도면1



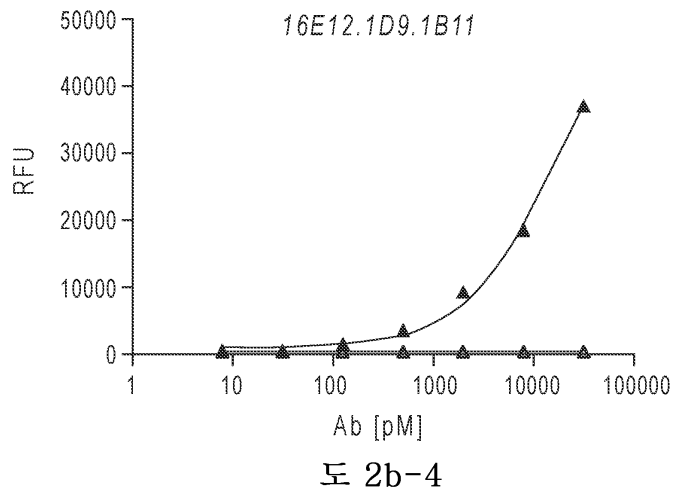
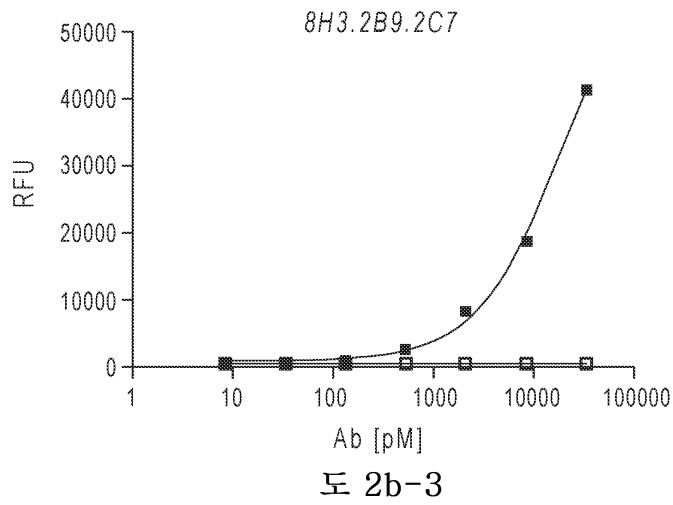
도면2a



도면2b1



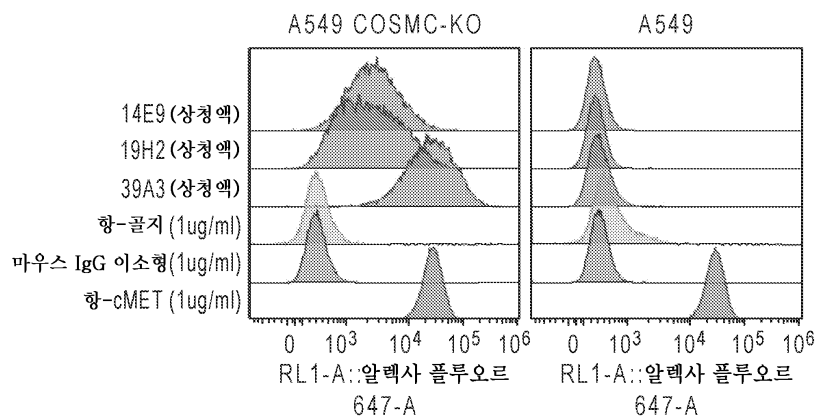
도면2bii



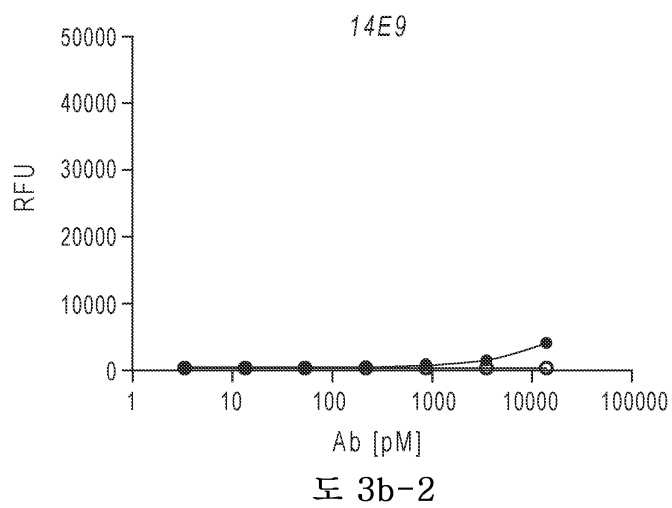
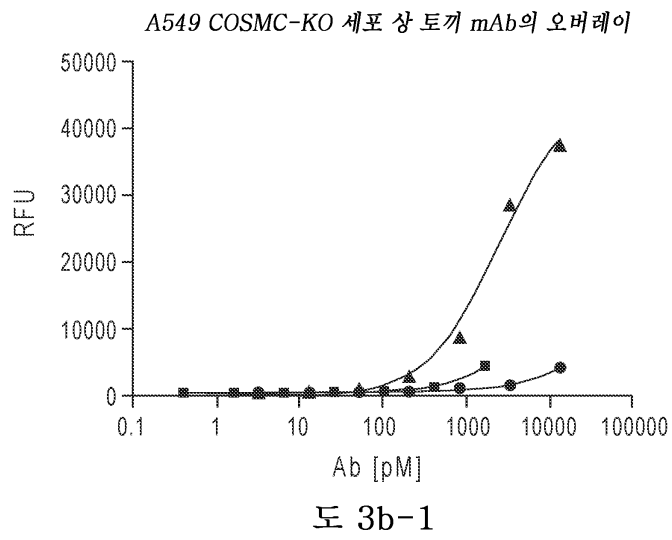
도 2b-5

항체	A549 COSMC-KO	A549
15C4.1D8.1G2	●	⊙
8H3.2B9.2C7	■	⊠
16E12.1D9.1B11	▲	⬠

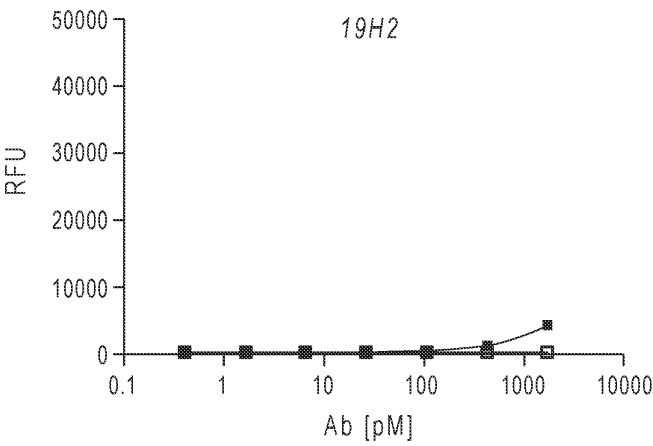
도면3a



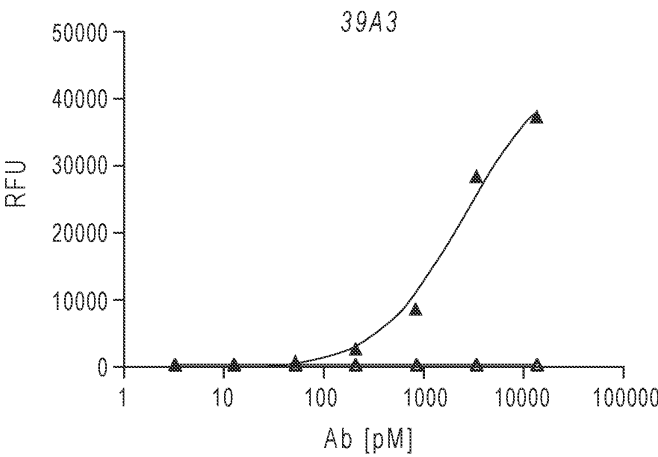
도면3b1



도면3bii



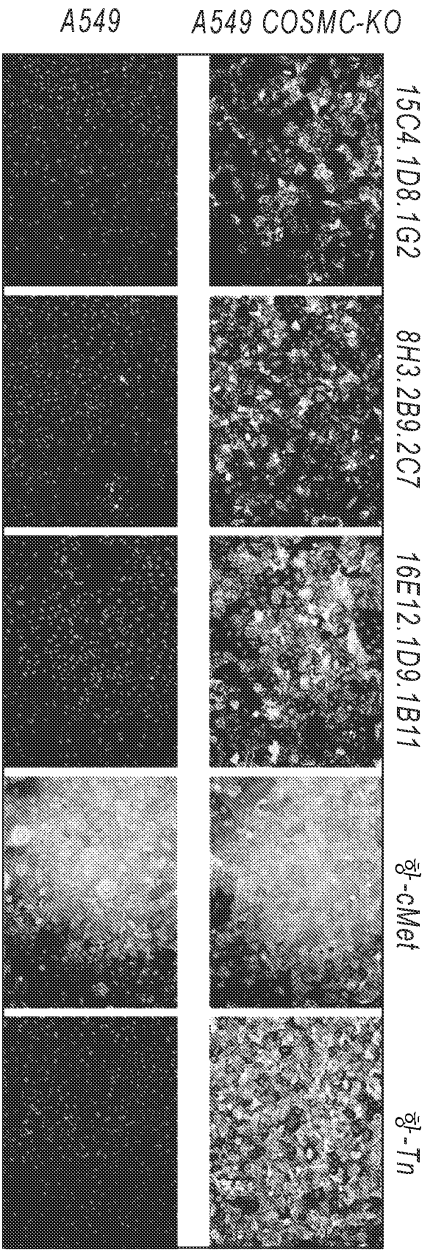
도 3b-3



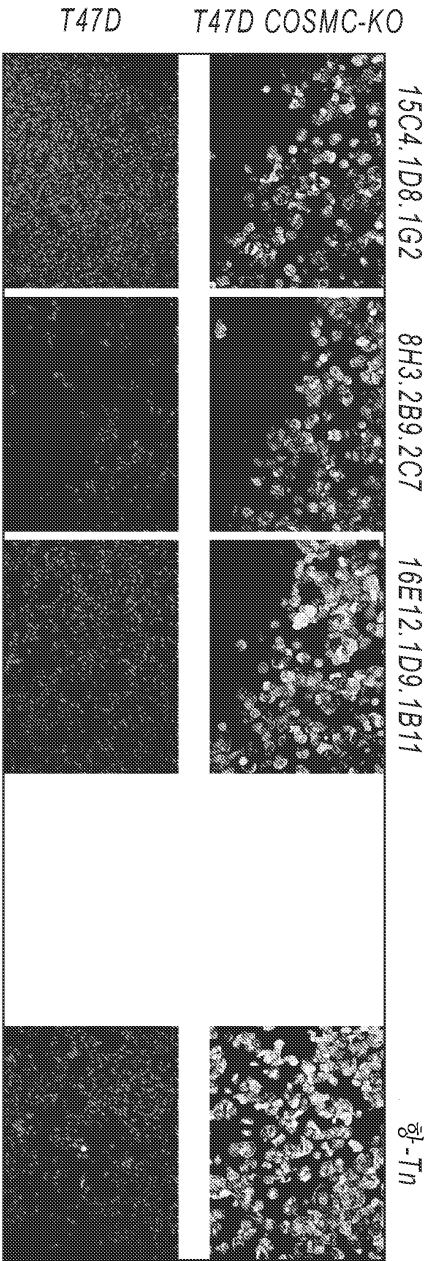
도 3b-4

도 3b-5	항체	A549 COSMC-KO	A549
	14E9	●	⊙
	19H2	■	⊠
	39A3	▲	△

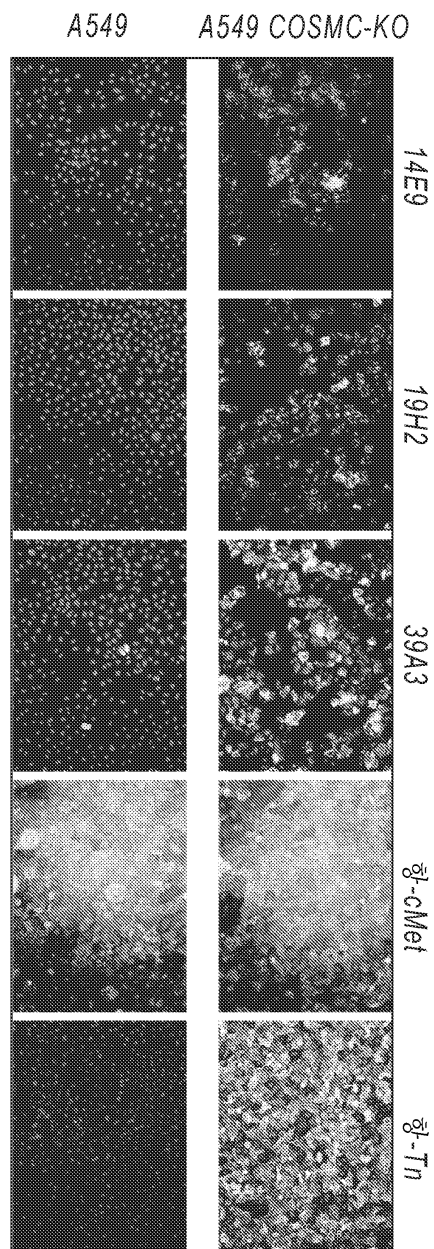
도면4a



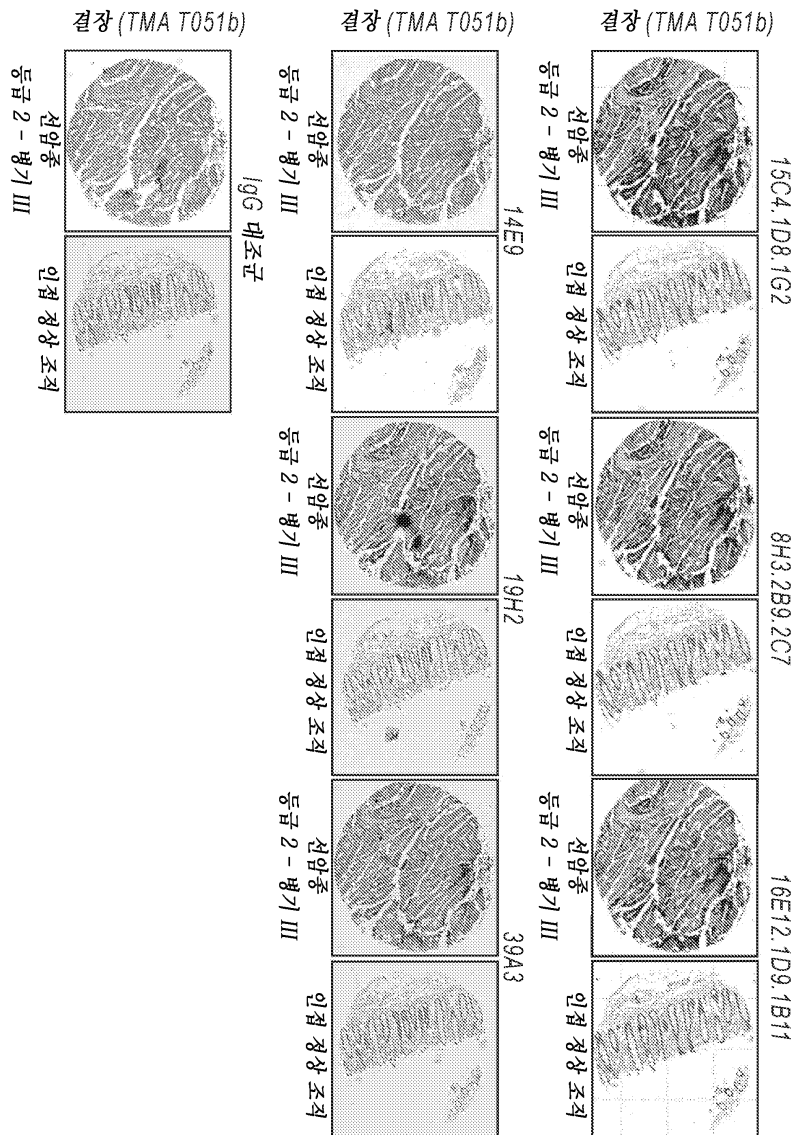
도면4b



도면4c



도면5a



도면5b

결장 (TMA T051b)

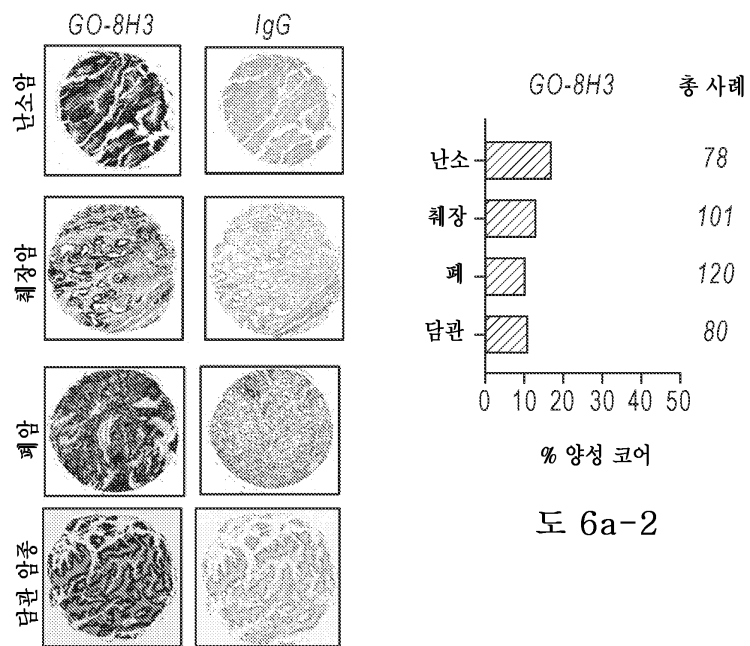
항체	사례	양성 (표면)	음성
15C4.1D8.1G2	6	6 (100%)	0 (0%)
8H3.2B9.2C7	6	6 (100%)	0 (0%)
16E12.1D9.1B11	6	6 (100%)	0 (0%)

결장 (TMA051b)

항체	사례	양성 (표면)	음성
14E9	6	3 (50%)	3 (50%)
19H2	6	3 (50%)	3 (50%)
39A3	6	3 (50%)	3 (50%)

도면6a

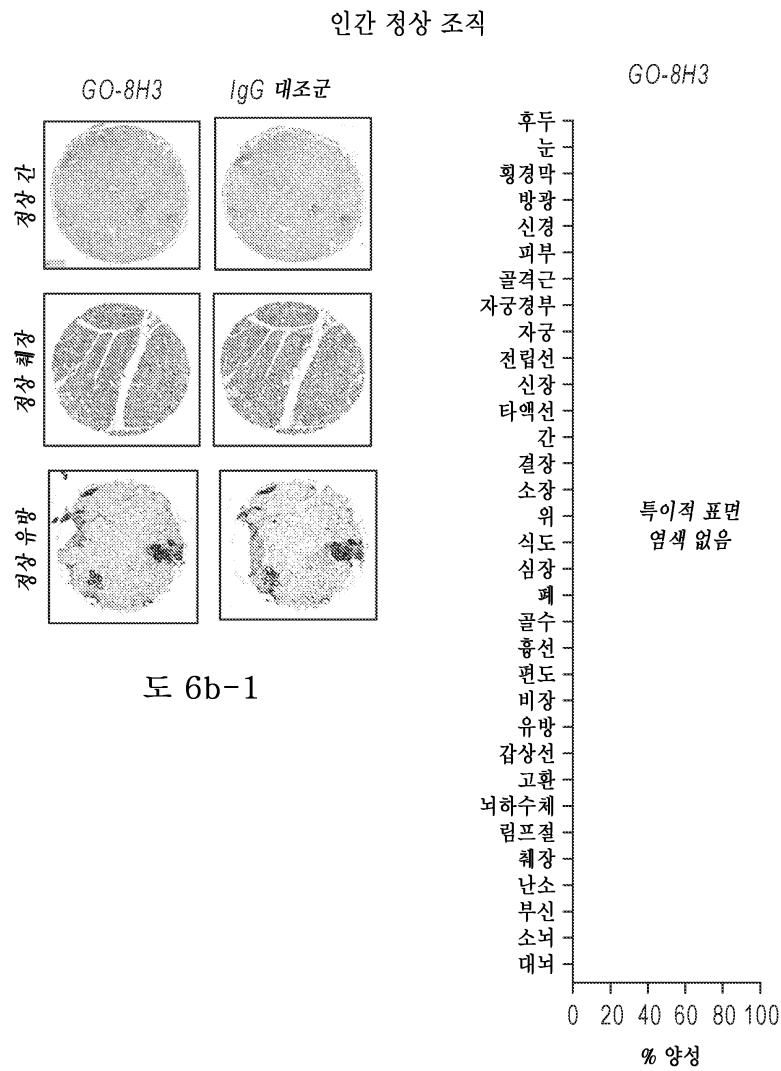
인간 암 조직



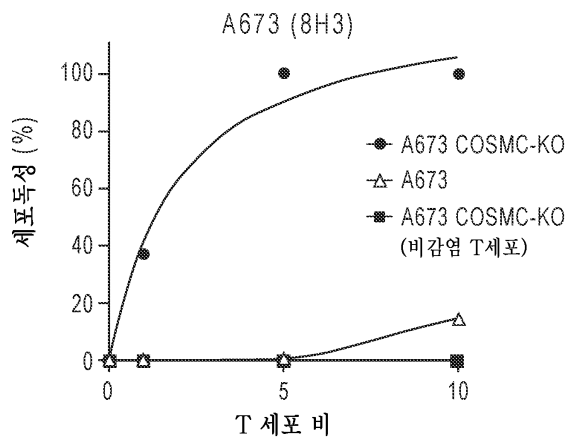
도 6a-1

도 6a-2

도면6b



도면7a

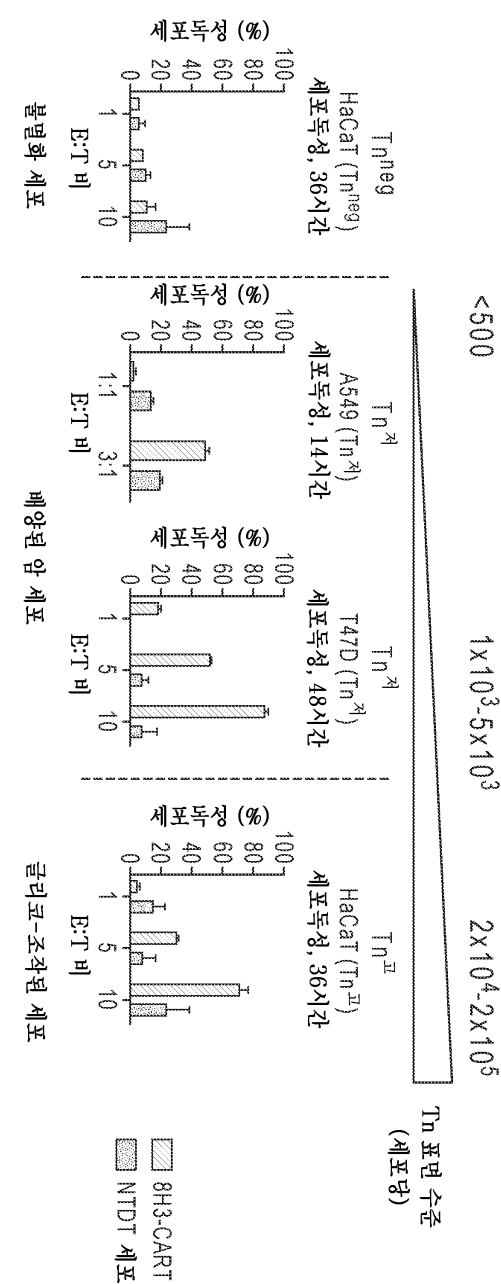


도면7b

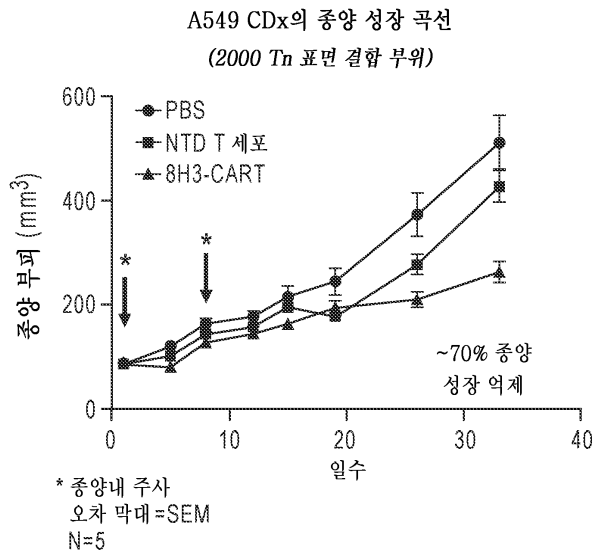
KT50 (세포의 50%를 사멸시키는 데까지의 시간)

표적 세포	T 세포 비	8H3 (KT50)	T 세포 (KT50)
A673 COSMC-KO	5:1	5.73 시간	N/A
	10:1	4.98 시간	N/A

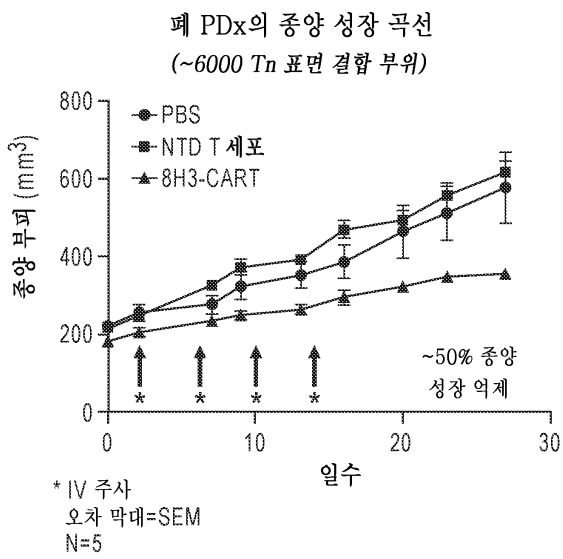
도면7c



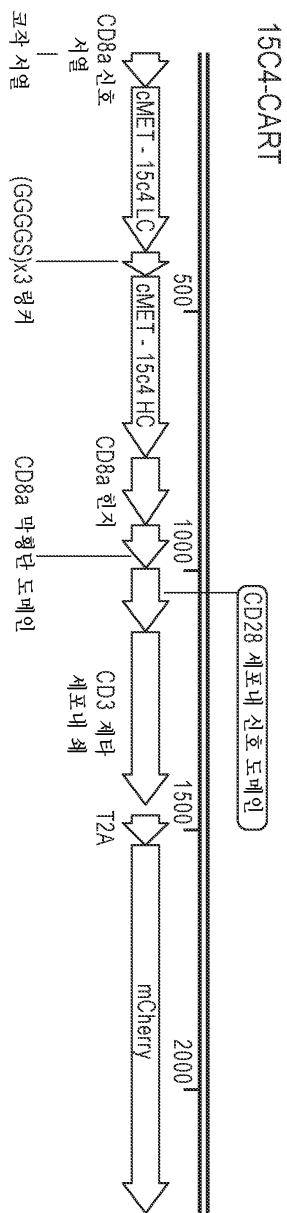
도면8a



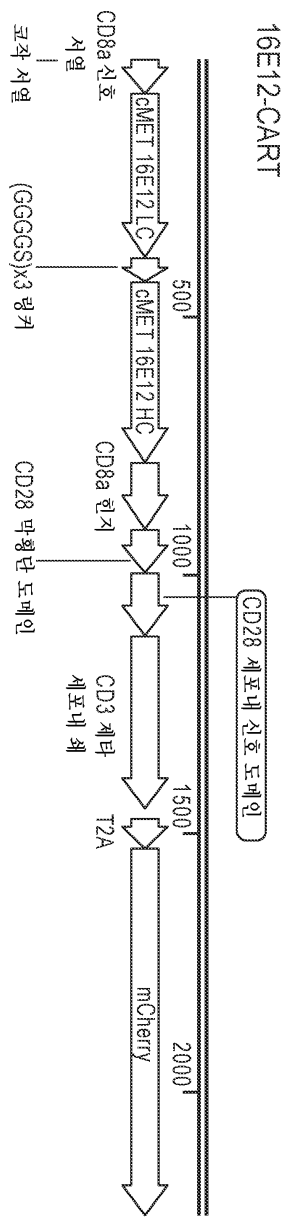
도면8b



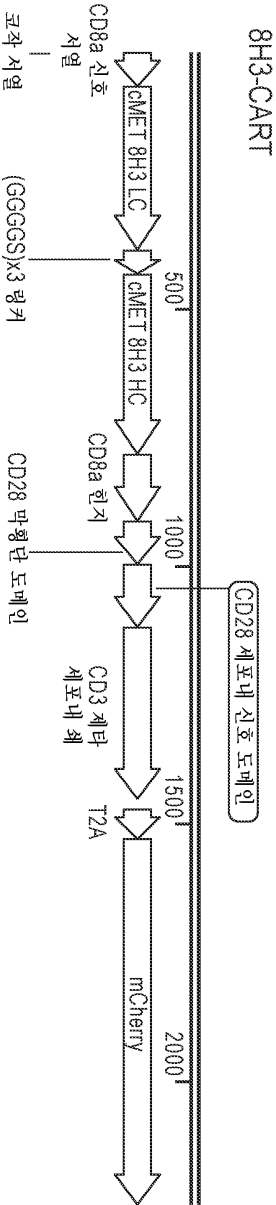
도면9a



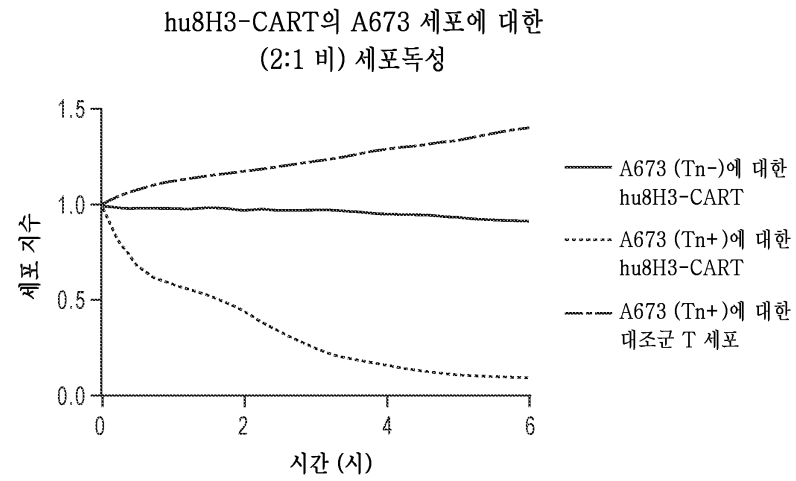
도면9b



도면9c



도면10



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.