



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0119454
(43) 공개일자 2021년10월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) A61K 33/243 (2019.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/555 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7026398
(22) 출원일자(국제) 2020년01월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년08월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/051234
(87) 국제공개번호 WO 2020/152081
국제공개일자 2020년07월30일
(30) 우선권주장
62/795,194 2019년01월22일 미국(US)
- (71) 출원인
이나트 파르마 에스.에이.
프랑스 에프-13009 마르세유 아베뉴 드 루미니 117
(72) 발명자
압델라짐 하템
프랑스 13008 마르세유 뒤편 빠라디 538
파뛰렐 까린
프랑스 69280 마르시 레두알 알레 뒤 부아 411
(74) 대리인
특허법인코리아나

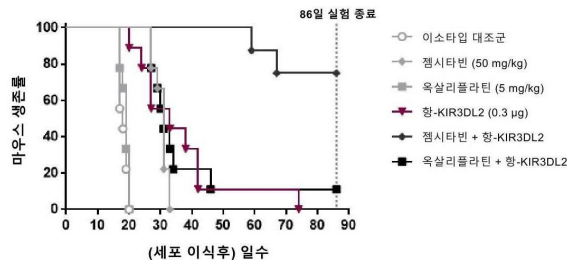
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 T 세포 림프종의 치료

(57) 요약

본 발명은 화학요법제, 특히 젬시타빈 및/또는 옥살리플라틴과 병용하여 KIR3DL2에 특이적으로 결합하는 화합물을 사용하는 T 세포 림프종의 치료를 위한 방법에 관한 것이다. 치료는 말초 T 세포 림프종, 예를 들어 PTCL-NOS의 치료에서 특히 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/7068 (2013.01)

A61K 33/243 (2019.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 16/2803 (2013.01)

G01N 33/574 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

TCL의 치료에서 사용을 위한, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체로서, 항체는 켄시타빈과 병용하여 사용되는 것인, 항체.

청구항 2

TCL의 치료에서 사용을 위한, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체로서, 항체는 플레티늄 작용제, 임의로 옥살리플라틴과 병용하여 사용되는 것인, 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료는 (a) KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체, (b) 켄시타빈 및 (c) 플레티늄 작용제, 임의로 옥살리플라틴의 각각의 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 켄시타빈은 800-1000 mg/m²의 용량으로 2주마다 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 옥살리플라틴은 75-100 mg/m²의 용량으로 2주마다 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 옥살리플라틴은 75-130 mg/m²의 용량으로 3주마다 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 1주 당 1회 내지 4주마다 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 1주 당 1회 투여되고, 임의로 항체는 제1 단계에 1주당 1회 투여되고 나서, 제2 단계에 항체는 2주마다 1회 또는 1개월 당 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, TCL은 말초 T 세포 림프종 (PTCL)인, 항체.

청구항 10

제9항에 있어서, PTCL은 성인 T 세포 백혈병 (ATL), 장병증 연관 T 세포 림프종 (EATL), PTCL-NOS 또는 역형성 거대 세포 림프종 (ALCL)인, 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 1-20 mg/kg의 용량, 임의로 750 mg의 용량으로 투여되는 것인, 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 적어도 1회의 투여 주기를 포함하는 용법으로 투여되고, 적

어도 1회 주기의 각각 동안, 항-KIR3DL2 항체의 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여되고, 젬시타빈의 적어도 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여되며, 젬시타빈은 800-1000 mg/m²의 용량으로 2주마다 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 적어도 1회의 투여 주기를 포함하는 용법으로 투여되고, 적어도 1회 주기의 각각 동안, 항-KIR3DL2 항체의 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여되고, 젬시타빈 및 옥살리플라틴의 적어도 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여되고, 옥살리플라틴은 75-130 mg/m²의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 젬시타빈은 800-1000 mg/m²의 용량으로 2주마다 1회 투여되는 것인, 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에서 TCL의 치료는

- a) TCL을 갖는 개체 내에서 악성 세포의 KIR3DL2 폴리펩티드 상태를 결정하는 단계, 및
- b) 개체가 악성 세포의 표면 상에서 발현되는 KIR3DL2 폴리펩티드를 갖는다고 결정 시, 개체에게 플래티늄 작용제 및/또는 젬시타빈과 병용하여 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인, 항체.

청구항 15

제14항에 있어서, KIR3DL2 폴리펩티드가 상기 악성 세포의 표면 상에서 발현되는지 여부를 결정하는 단계는 말초 T 세포 림프종 세포를 포함하는 생물학적 샘플을 개체로부터 수득하는 단계, 상기 세포를 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체와 접촉시키는 단계, 및 세포가 KIR3DL2를 발현하는 것을 검출하는 단계를 포함하는 것인, 항체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 플래티늄 작용제는 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴인, 항체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간 IgG1 또는 IgG3 중쇄 Fc 도메인을 포함하는 것인, 항체.

청구항 18

제17항에 있어서, 항체는 KIR3DL2-발현 세포의 이펙터-세포 매개 용해를 야기시킬 수 있고, 임의로 항체는 KIR3DL2-발현 세포의 이펙터-세포 매개 용해를 매개하는 것인, 항체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간 Fc γ 수용체와의 결합을 증강시키는 아미노산 변형을 포함하는 것인, 항체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 독성제에 연결되는 것인, 항체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 항-KIR3DL2 항체는 인간 KIR3DL2의 D0 또는 D1 도메인에 결합하는 것인, 항체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 항-KIR3DL2 항체는 SEQ ID NO: 1의 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드와 비교하여, 잔기 P179 및/또는 잔기 S181에 돌연변이를 갖는 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해 감소된 결합을 갖는 것

인, 항체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항-KIR3DL2 항체는 SEQ ID NO: 1의 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드와 비교하여, 잔기 I60 및/또는 잔기 G62에 돌연변이를 갖는 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해 감소된 결합을 갖는 것인, 항체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-KIR3DL2 항체는 인간 KIR3DL2와의 결합에 대해 항체 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11과 경쟁하는 것인, 항체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 48-51 중 어느 하나의 2B12 VH와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인, 및 (b) SEQ ID NO: 43-47 중 어느 하나의 2B12 VL과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 것인, 항체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (b) SEQ ID NO: 44 또는 45의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 항체.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KIR3DL2 항체 및 상기 플레티늄 작용제 및/또는 켄시타빈은 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 투여되는 것인, 항체.

청구항 28

KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하고 KIR3DL2-발현 세포를 고갈시킬 수 있는 항체와 병용하는, TCL의 치료에서 사용을 위한, 켄시타빈 및/또는 플레티늄 작용제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 치료는 개체에게 (a) KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하고, KIR3DL2-발현 세포를 고갈시킬 수 있는 항체, (b) 플레티늄 작용제를 포함하는 약학 조성물, 및 (c) 켄시타빈을 포함하는 약학 조성물의 각각의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 개체는 말초 T 세포 림프종 (PTCL) 또는 피부 T 세포 림프종 (CTCL), 임의로 성인 T 세포 백혈병 (ATL), 장병증 연관 T 세포 림프종 (EATL) 또는 역형성 거대 세포 림프종 (ALCL)을 갖는 것인, 조성물.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에서 TCL의 치료는

- a) TCL을 갖는 개체 내에서 악성 세포 상의 KIR3DL2 폴리펩티드 발현을 평가하는 단계, 및
- b) 개체가 악성 세포의 표면 상에 발현되는 KIR3DL2 폴리펩티드를 갖는 것으로 결정 시, 개체에게 플레티늄 작용제 및/또는 켄시타빈과 병용하여, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, KIR3DL2 폴리펩티드가 상기 악성 세포의 표면 상에서 발현되는지 여부를 결정하는 단계는 T

세포 림프종 세포를 포함하는 생물학적 샘플을 개체로부터 획득하는 단계, 상기 세포를 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체와 접촉시키는 단계, 및 세포가 KIR3DL2를 발현하는 것을 검출하는 단계를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 플레티늄 작용제는 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴인, 조성물.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 항체인, 조성물.

청구항 35

TCL의 치료를 위해 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체와 병용 사용을 위해 항암제의 효능 또는 적합성을 예측 또는 평가하는 방법으로서, 방법은 항암제가 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시킬 수 있는지 여부를 결정 또는 평가하는 단계를 포함하고, 항암제가 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시킬 수 있다는 결정은 작용제가 항-KIR3DL2 항체와 병용하여 암의 치료에 사용될 수 있다는 것을 의미하는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2019년 1월 22일 출원된 미국 가출원 제62/795,194호의 우선권을 청구하고, 임의 도면을 포함하여, 이의 전문이 참조로 본 명세서에 편입된다.

[0003] 서열 목록 참조

[0004] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 2020년 1월 14일 생성되었고, 크기가 54 KB인, "KIR-9 PCT_ST25"의 파일 명칭으로 제공된다. 전자 형식 서열 목록의 정보는 이의 전체로 참조로 본 명세서에 편입된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 T 세포 림프종의 진단 및 치료를 위한 KIR3DL2-표적화제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] KIR3DL2/CD158k는 건강한 순환성 NK 및 CD8+ T 림프구의 서브개체군 상에서 발현되는 세포 표면 수용체이다. 그러나, KIR3DL2는 악성 T 세포, 특히 악성 CD4+ T 세포의 표면 상에서 발견되었고, 결론적으로 또한 T 세포 림프종 (TCL)의 치료를 위한 표적으로서 부상되었다.

[0008] KIR3DL2-발현 TCL은 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 예컨대 균상 식육종 (MF) 및 세자리 증후군 (SS) (참조: 예를 들어, PCT 공개 번호 W02010/081890 (Innate Pharma) 및 W002/50122 (INSERM)), 및 또한 말초 T-세포 비호지킨 림프종 (참조: 예를 들어, PCT 공개 번호 W02014/128221, Innate Pharma)을 포함한다. MF 및 SS는 비교적 희귀하지만, 서방 국가들에서 PTCL은 공격적 림프종의 15% 내지 20%를 차지하고 전체 비호지킨 림프종 (NHL)의 7% 내지 10%를 차지한다. 그들은 일반적으로, 중년부터 노령 환자에서 발병되고, 존재하는 특성은 환자의 68%에서 파종성 질환, 그들 중 거의 절반 (45%)에서 전신 증상, 4분의 1 (25.8%)에서 골수 (BM) 침범, 그리고 3분의 1 (37%)에서 결절의 질환을 특징으로 한다. 공격적인 요법에도 불구하고, 절반을 초과하는 환자가 그들 질환으로 사망한다. 소정의 특정 질환 실체는 치료되면 예후가 개선되었지만, 많은 공격적 PTCL의 예후는 2세대 및 3세대 화학요법 용법의 사용에 의해 비교적 변화없는 채로 남아 있으며, 5-년 전체 생존률 (OS)은 예를 들어 PTCL-NOS의 경우 여전히 25% 내지 47% 인 채로 남아있다.

[0009] KIR3DL2에 특이적으로 결합하는 항체는 당분야에서 충분히 공지되어 있다. Innate Pharma는 예를 들어

KIR3DL2 상의 다양하게 상이한 에피토프에 대한 수많은 항-KIR3DL2 항체를 기술하였는데, 예를 들어, 항체 15C11, 19H12, 22B2, 18B10, 12B11, 13H1, 10F6, 2B12, 18C6, 9E10, 10G5, 13H1, 5H1, 1E2, 1C3 및 20E9가 PCT 공개 번호 WO2014/044681 및 WO2014/044686에 기술되었다. Innate Pharma의 임상 시험은 인간 군상 식육종 및 세자리 증후군 환자에서 항-KIR3DL2 항체의 긍정적인 결과를 입증하였다. 특히, 난치성 SS 환자로부터의 데이터는 42.9%의 전체 반응률 (ORR), 13.8개월의 반응 지속기간 (DoR) 중간값, 및 11.7개월의 무진행 생존 (PFS) 중간값으로 입증된, 단일 작용제 IPH4102 (ADCC-매개 항-KIR3DL2 항체)의 반복 투여에 의한 치료 시 강력한 임상 활성을 밝혀주었다. 이들 고무적인 결과는, 게다가 부작용이 거의 없고 건강한 KIR3DL2-발현 NK 및 T 세포의 고갈을 초래하지 않고 악성 KIR3DL2-발현 세포를 고갈시키는 능력과 함께, TCL 치료에서 중요한 진보를 제공한다. 그러나, 일부 환자는 후기 질환을 나타냈고/냈거나 초기 치료에 충분히 반응하지 않았다.

[0010] 결론적으로, TCL을 갖는 환자에 대해 개선된 이득을 위한 당분야의 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 특히 젬시타빈 및 옥살리플라틴 각각이 악성 T 세포에서 증가된 KIR3DL2 발현을 야기시킬 수 있고, 이들 작용제가 고갈성 항-KIR3DL2 항체와 병용될 때, 악성 T 세포를 고갈시키는 면역 세포 (NK 세포)의 능력의 극적인 증가를 야기시킨다는 발견으로부터 유래된다.

[0012] 흥미롭게도, 젬시타빈 및 옥살리플라틴 각각이 별도로 TCL 세포 상에서 KIR3DL2 발현을 증가시켰을 뿐만 아니라 젬시타빈 + 옥살리플라틴의 병용이 TCL 세포 상에서 KIR3DL2 발현의 더 큰 증가를 야기시켰다. 젬시타빈 + 옥살리플라틴 + 항-KIR3DL2 항체의 3원체는 독립적으로 작용제들과 비교시 악성 T 세포를 고갈시키는 면역 세포 (NK 세포)의 강력한 능력을 야기시켰다는 것을 또한 관찰하였다. 그러므로, 젬시타빈 (또는 뉴클레오시드 유사체) 및/또는 옥살리플라틴 (또는 다른 플래티늄 화합물)은 항-KIR3DL2 항체의 활성을 강력화시키거나, 또는 특히 림프구 (예를 들어, T 세포, NK 세포)가 TCL 세포를 제거하게 야기시키는 항-KIR3DL2 항체의 능력을 강력화시키는데 사용될 수 있다.

[0013] 그러므로, 항-KIR3DL2 항체와 젬시타빈 및/또는 플래티늄-기반 화합물의 병용은 TCL (예를 들어, KIR3DL2-발현 TCL, PTCL, CTCL, SS 또는 MF)을 갖는 환자의 특히 유리한 치료를 제공할 수 있다.

[0014] 젬시타빈 (GEMZAR®)은 뉴클레오시드 물질대사 억제제로서, 다음을 포함하여, 수많은 암종에 대해 승인받았다:

[0015] - 플래티늄-기반 요법의 완료 후 적어도 6개월에 재발된 후기 난소암의 치료를 위해, 카르보플라틴과 병용,

[0016] - 안트라사이클린이 임상적으로 사용 금지되지 않았으면, 선행 안트라사이클린-함유 보조제 화학요법의 실패 이후 전이성 유방암의 제1선 치료를 위해, 파클리탁셀과 병용,

[0017] - 비-소세포 폐암의 치료를 위해, 시스플라틴과 병용, 및

[0018] - 췌장암의 치료를 위한 단일 작용제로서.

[0019] 옥살리플라틴 (ELOXATIN®)은 하기에 대해 승인된 플래티늄-기반 작용제이다:

[0020] - 원발성 종양의 완전 절제를 겪은 환자에서 III기 결장암의 보조 치료, 및

[0021] - 후기 직결장암의 치료.

[0022] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제 또는 치료 (예를 들어, 화학요법제)와 병용하여, KIR3DL2에 결합하는 항체의 사용을 통해, KIR3DL2-발현 악성 T 세포에 대한 항-종양 면역 반응을 매개하는 개선된 방법을 제공한다.

[0023] 일 양태에서, 본 개시는 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 수단과 병용하여, KIR3DL2에 결합할 수 있는 항체의 사용을 통해, 항-종양 면역 반응을 증강시키는 개선된 방법을 제공한다. 일 구현예에서, KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 수단은 화학요법제 (예를 들어, 뉴클레오시드 유사체 및/또는 플래티늄 작용제) 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0024] 일 양태에서, 본 명세서에서 TCL의 치료에서 사용을 위한, KIR3DL2에 결합하는 항체가 제공되고, KIR3DL2에 결합하는 항체는 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제와 조합하여 투여된다.

[0025] 일 양태에서, 본 명세서에서 TCL의 치료에서 사용을 위한, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제가 제공되고, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제는

KIR3DL2에 결합하는 항체와 병용하여 투여된다.

- [0026] 일 구현예에서, 개체에서 TCL 세포를 치료 또는 예방하기 위한 방법이 제공되고, 방법은 개체에게 (a) 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제, 및 (b) KIR3DL2에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0027] 일 구현예에서, KIR3DL2에 결합하는 항체의 항-종양 효과를 강력화시키는 방법이 제공하고, 방법은 개체에게 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0028] 일 구현예에서, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 작용제 또는 수단은 플레티늄-기반 작용제이다. 일 구현예에서, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 작용제 또는 수단은 뉴클레오시드 물질대사 억제제, 임의로 젬시타빈 또는 이의 유사체 또는 유도체이다. 일 구현예에서, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 작용제 또는 수단은 병용물 또는 플레티늄-기반 작용제 및 뉴클레오시드 물질대사 억제제 (예를 들어, 젬시타빈 또는 이의 유사체 또는 유도체)이다.
- [0029] 일 구현예에서, KIR3DL2에 결합하는 항체는 KIR3DL2-발현 세포 (예를 들어, 악성 T 세포)의 이펙터-세포 매개 용해를 매개하거나 또는 유도하는 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 ADCC 및/또는 ADCP를 매개할 수 있는 Fc 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 (예를 들어, 면역 이펙터 세포 상의 키메라 항원 수용체의 일부로서) 면역 이펙터 세포의 표면에서 발현된다. 임의로, 항체는 KIR3DL2-발현 세포에 대해서 ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 단일특이적 또는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체이다. 임의 양태에서, KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하고 KIR3DL2-발현 세포를 고갈시킬 수 있는 항체는 KIR3DL2-발현 세포를 고갈시킬 수 있는 조성물로서 특징될 수 있고, 조성물은 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체를 포함한다. 일 구현예에서, KIR3DL2에 결합하는 항체는 라쿠타맙이다.
- [0030] 본 명세서의 임의 구현예의 일 양태에서, 개체는 인간으로 특정될 수 있다.
- [0031] 일 구현예에서, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 작용제 또는 수단 및 항-KIR3DL2 항체는 각각이 치료적 유효량으로 투여된다.
- [0032] 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 KIR3DL2-발현 종양 세포에 대해 ADCC를 매개하기에 충분한 양 및 빈도로 암을 갖는 개체에게 투여된다.
- [0033] 일 구현예에서, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도 또는 증가시키기 위한 작용제 또는 수단은 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현에 증가를 야기시키기에 충분한 양 및 빈도로 암을 갖는 개체에게 투여된다.
- [0034] 본 명세서의 임의 양태에서, 본 개시에 따라 치료되는 개체는 TCL에 대한 선행 치료 시 부분 또는 불완전 반응을 경험하였거나, 또는 비-반응자인 개체일 수 있다.
- [0035] 다른 구현예에서, TCL의 치료를 위해서 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체와 병용 사용을 위한 항암제의 효능 또는 적합성을 예측하거나 또는 평가하기 위한 방법이 제공되고, 방법은 항암제가 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도시킬 수 있거나 또는 증가시킬 수 있는지 여부를 (예를 들어, 시험관내에서) 결정 또는 평가하는 단계를 포함하고, 항암제가 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도시킬 수 있거나 또는 증가시킬 수 있다는 결정은 작용제가 항-KIR3DL2 항체와 병용하여 암의 치료를 위해 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 항암제가 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2의 발현을 유도시킬 수 있거나 또는 증가시킬 수 있는지 여부를 결정하거나 또는 평가하는 단계는 예를 들어, 악성 KIR3DL2-발현 T 세포 (예를 들어, 종양 세포)를 시험관 내에서 작용제와 접촉시키는 단계, 및 KIR3DL2의 발현을 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 항암제는 화학요법제, 임의로 뉴클레오시드 유사체 또는 플레티늄 작용제이다.
- [0036] 이들 양태는 보다 완전하게 기술되며, 추가의 양태, 특성, 및 장점은 본 명세서에 제공되는 본 발명의 설명으로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 HUT78 TCL 세포주 (세자리 증후군)에 대한 항-KIR3DL2 항체의 세포독성을 도시한다. 항-KIR3DL2의 항-종양 활성은 젬시타빈 및 옥살리플라틴의 각각에 의해서, 그리고 젬시타빈 및 옥살리플라틴의 병용에 의해 훨씬 더 증강되었다.
- 도 2는 젬시타빈 및 옥살리플라틴이 세포 표면 KIR3DL2 발현을 종양 세포에서 증가시킨다는 것을 도시한다.

RAJI-KIR3DL2 (48시간 인큐베이션) (도 2, 좌측 패널) 또는 Hut 78 (형질감염된 B-NHL 세포주; 24시간 인큐베이션 (도 2, 우측 패널)은 오름 용량의 켄시타빈 및 옥살리플라틴과 인큐베이션시켰다. 종양 세포주 표면 상에서 KIR3DL2의 형광 강도 중간값은 유세포측정으로 분석하였다.

도 3은 Raji-KIR3DL2가 IV 주입되고 1주 2회, 이소타입 대조군 mAb, IPH4102 (주사 당 0.3 μ g), 켄시타빈 (50 mg/kg) 또는 옥살리플라틴 (5 mg/kg), IPH4102 + 켄시타빈 둘 모두 또는 IPH4102 + 옥살리플라틴 둘 모두로 치료된, 마우스 (그룹 당 n = 9)의 생존률을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 본 명세서에서 사용되는 "한" 또는 "하나"는 하나 이상을 의미한다. 단어 "포함하는"과 함께 사용될 때, 청구항(들)에서 사용되는, 단어 "한" 또는 "하나"는 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "다른"은 적어도 둘 이상을 의미할 수 있다.
- [0039] "포함하는"이 사용되는 경우에, 이것은 임의로 "본질적으로 이루어지는" 또는 "이루어지는"으로 교체될 수 있다.
- [0040] 전체 본 명세서 내에서 항-KIR3DL2 결합제 (예를 들어, 항체)에 대해서 "TCL의 치료" 등이 언급될 때마다, 다음을 의미한다: (a) TCL의 치료 방법으로서 (적어도 하나의 치료를 위해서) 항-KIR3DL2 결합제 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체 재료 중에)를 이러한 치료를 필요로 하는, 온혈 동물, 특히 인간에게, TCL의 치료를 가능하게 하는 용량 (치료적 유효량)으로, 예를 들어, 본 명세서에서 상기 및 하기에 명시된 바와 같은 용량 (양)으로 투여하는 단계를 포함하는 방법; (b) TCL의 치료를 위한 항-KIR3DL2 결합제의 용도, 또는 (특히 인간에서) 상기 치료에서 사용을 위한, 항-KIR3DL2 결합제; (c) TCL의 치료를 위한 약학 조제물의 제조를 위한 항-KIR3DL2 결합제의 용도, 항-KIR3DL2 결합제를 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하는 단계를 포함하는, TCL의 치료를 위한 약학 조제물의 제조를 위해 항-KIR3DL2 결합제를 사용하는 방법, 또는 TCL의 치료에 적절한 항-KIR3DL2 결합제의 유효량을 포함하는 약학 조제물; 또는 (d) 본 출원이 제출되는 국가에서 특허가능한 주제에 따라서, a), b), 및 c)의 임의 조합.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 다클론 및 단일클론 항체를 의미한다. 중쇄의 불변 도메인의 유형에 따라서, 항체는 다음의 5개 주요 클래스 중 하나로 유도된다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM. 이들 중 몇몇은 서브클래스 또는 이소타입, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 등으로 더욱 분류된다. 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조 유닛은 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩티드 사슬의 2개의 동일한 쌍으로 구성되고, 각 쌍은 하나의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 하나의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 사슬의 N-말단은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 한정한다. 용어 가변 경쇄 (V_L) 및 가변 중쇄 (V_H)는 각각 이들 경쇄 및 중쇄를 지칭한다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 "알파", "델타", "엡실론", "감마", 및 "뮤"라고 한다. 상이한 클래스의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3-차원 입체형태는 충분히 공지되어 있다. IgG는 그들이 생리적 상황에서 가장 일반적인 항체이기 때문에, 그리고 그들이 실험실 상황에서 가장 쉽게 만들어지기 때문에 본 명세서에서 적용되는 예시적인 클래스의 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 단일클론 항체이다. 인간화, 키메라, 인간, 또는 달리-인간-적합 항체가 제공된다. "항체"는 전체 길이 항체를 비롯하여 본 명세서에 기술된 임의의 항체의 임의 단편 또는 유도체를 포함한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용할 때 용어 "초가변 영역"은 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인의 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3), 및 중쇄 가변 도메인의 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); Kabat et al. 1991) 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인의 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3), 및 중쇄 가변 도메인의 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 1987;196:901-917), 또는 항원 결합을 담당하는 필수 아미노산을 결정하기 위한 유사 체계를 포함한다. 전형적으로, 이러한 영역에서 아미노산 잔기의 번호매김은 [Kabat et al., 상동]에 기술된 방법으로 수행된다. 본 명세서에서 "카밧 위치", "카밧에서의 가변 도메인 잔기 번호매김", 및 "카밧에 따른" 같은 어구는 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대한 이러한 번호매김 체계를 지칭한다. 카밧 번호매김 체계를 사용하여, 펩티드의 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축, 또는 그로의 삽입에 상응하는 소수 또는 추가 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 CDR H2의 잔기 52 이후에 단일 아미노산 삽입 (카밧에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 이후에 삽입된 잔기 (예

를 들어, 카밧에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 카밧 번호매김은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카밧 번호매김 서열과 정렬하여 소정 항체에 대해 결정될 수 있다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR로서 정의된 영역들을 배제한 항체 가변 도메인의 영역을 의미한다. 각각의 항체 가변 도메인 프레임워크는 CDR에 의해 이격된 인접한 영역으로 더욱 세분될 수 있다 (FR1, FR2, FR3 및 FR4). 용어 "Fc 도메인", "Fc 부분", 및 "Fc 영역"은 항체 중쇄의 C-말단, 예를 들어, 인간 γ (감마) 중쇄의 약 아미노산 (aa) 230 내지 약 aa 450 또는 다른 유형의 항체 중쇄 (예를 들어, 인간 항체의 경우 α , δ , ϵ 및 μ) 또는 이의 천연 발생 알로타입의 이의 대응 서열을 의미한다. 달리 명시하지 않으면, 번역글로불린에 대해 통상적으로 허용되는 카밧 아미노산 번호매김이 본 개시 전반에서 사용된다 (참조: Kabat et al. (1991) Sequences of Protein of Immunological Interest, 5th ed., United States Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD).

[0044] 용어 "특이적으로 결합하다"는 항체가 단백질의 제조합 형태, 그의 에피토프, 또는 단리된 표적 세포의 표면 상에 존재하는 천연 단백질을 사용하여 평가시, 결합 파트너, 예를 들어, KIR3DL2와 경쟁적 결합 어세이에서 결합할 수 있는 것을 의미한다. 경쟁적 결합 어세이 및 특이적 결합을 결정하기 위한 다른 방법은 이하에 더욱 기술되며 당분야에 충분히 공지되어 있다.

[0045] 항체가 특정 단일클론 항체와 "경쟁한다"라고 할 때, 이것은 항체가 제조합 KIR3DL2 분자 또는 표면 발현된 KIR3DL2 분자를 사용하는 결합 어세이에서 단일클론 항체와 경쟁한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 결합 어세이에서 시험 항체가 KIR3DL2 폴리펩티드 또는 KIR3DL2-발현 세포에 대한 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11의 결합을 감소시키면, 항체가 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11과 개별적으로 "경쟁한다"고 한다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "친화성"은 에피토프에 대한 항체의 결합 강도를 의미한다. 항체의 친화성은 $[Ab] \times [Ag] / [Ab-Ag]$ 로 정의되는 해리 상수 K_d 로 제공되고, 여기서 $[Ab-Ag]$ 는 항체-항원 복합체의 몰농도이고, $[Ab]$ 는 미결합된 항체의 몰농도이고, $[Ag]$ 는 미결합된 항원의 몰농도이다. 친화성 상수 K_a 는 $1/K_d$ 로 정의된다. mAb의 친화성을 결정하기 위한 방법은 다음의 문헌에서 확인할 수 있고, 이들은 참조로 본 명세서에 전체로 편입된다: Harlow, et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988); Coligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), 및 Muller, Meth. Enzymol. 92:589-601 (1983). mAb의 친화성을 결정하기 위한 당분야에서 충분히 공지된 표준 방법은 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 스크리닝 (예컨대 BIAcore™ SPR 분석 장치를 사용한 분석)의 사용이다.

[0047] "결정부"는 폴리펩티드 상의 상호작용 또는 결합의 부위를 의미한다.

[0048] 용어 "에피토프"는 항원성 결정부를 지칭하고, 항체가 결합하는 항원 상의 면적 또는 영역이다. 단백질 에피토프는 결합에 직접적으로 관여되는 아미노산 잔기를 비롯하여 특이적 항원 결합 항체 또는 펩티드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기, 즉, 항체의 "풋프린트" 내 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이것은 예를 들어, 항체 또는 수용체와 조합될 수 있는 복합 항원 분자 상의 가장 단순한 형태 또는 가장 작은 구조 면적이다. 에피토프는 선형일 수 있거나 또는 입체형태/구조적일 수 있다. 용어 "선형 에피토프"는 아미노산의 선형 서열 (1차 구조) 상에서 인접하는 아미노산 잔기로 구성된 에피토프로 정의된다. 용어 "입체형태 또는 구조적 에피토프"는 모두 인접하는 것은 아니고 따라서 분자의 폴딩에 의해 서로 근접하게 되는 아미노산의 선형 서열의 분리된 부분을 나타내는 아미노산 잔기로 구성된 에피토프로서 정의된다 (2차, 3차, 및/또는 4차 구조). 입체형태 에피토프는 3-차원 구조에 의존적이다. 그러므로, 용어 "입체형태"는 종종 "구조적"과 상호교환적으로 사용된다.

[0049] KIR3DL2-발현 세포에 대한 용어 "고갈되는", "고갈되다", 또는 "고갈"은 샘플 또는 대상체에 존재하는 KIR3DL2-발현 세포의 수에 부정적으로 영향을 미치기 위해서, 사멸, 제거, 용해시킬 수 있거나, 또는 (예를 들어, ADCC 또는 ADCP의 유도를 통해) 이러한 사멸, 제거 또는 용해를 유도시킬 수 있는 과정, 방법, 또는 화합물을 의미한다.

[0050] 용어 "면역접합체", "항체 접합체", "항체 약물 접합체", 및 "ADC"는 상호교환적으로 사용되고 다른 모이어티 (예를 들어, 임의의 비-항체 모이어티, 치료제, 세포독성 모이어티, 또는 표지)에 접합된 항체를 지칭한다.

[0051] 용어 "작용제"는 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 생물학적 재료로부터의 추출물을 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 용어 "치료제"는 생물학적 활성을 갖는 작용제를 지칭한다.

- [0052] 용어 "항체-의존적 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는 당분야에서 충분히 이해되는 용어이고, Fc 수용체 (FcR)를 발현하는 비-특이적 세포독성 세포는 표적 세포 상에서 결합된 항체를 인식하고 이후에 표적 세포의 용해를 야기시키는 세포-매개 반응을 의미한다. ADCC를 매개하는 비-특이적 세포독성 세포는 자연 살해 (NK) 세포, 마크로파지, 단핵구, 호중구, 및 호산구를 포함한다.
- [0053] 용어 "단리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한"은 이의 천연 상태에서 확인되는 바와 같이, 정상적으로 이를 수반하는 성분이 실질적으로 또는 본질적으로 없는 재료를 의미한다. 순도 및 균질성은 전형적으로 분석 화학 기술 예컨대 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액상 크로마토그래피를 사용해 결정된다. 조제물에 존재하는 우세 종인 단백질이 실질적으로 정제된다.
- [0054] 용어 "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하고자 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 이 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 천연 발생 아미노산의 인공 화학 모방체인 아미노산 중합체를 비롯하여, 천연 발생 아미노산 중합체 및 비천연 발생 아미노산 중합체에 적용된다.
- [0055] 예를 들어, 세포, 또는 핵산, 단백질, 또는 박테에 대해 사용될 때 용어 "재조합"은 세포, 핵산, 단백질, 또는 박테가 이종성 핵산 또는 단백질의 도입 또는 천연 핵산 또는 단백질의 변경에 의해 변형되었거나, 또는 세포가 그렇게 변형된 세포로부터 유래되는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 재조합 세포는 세포의 천연 (비재조합) 형태 내에서 발견되지 않는 유전자를 발현하거나 또는 달리 비정상적으로 발현되거나, 적게 발현되거나 또는 전혀 발현되지 않는 천연 유전자를 발현한다.
- [0056] 본 명세서의 문맥 내에서, 폴리펩티드 또는 에피토프에 "결합하는" 항체라는 용어는 특이성 및/또는 친화성으로 상기 결정부에 결합하는 항체를 의미한다.
- [0057] 둘 이상의 폴리펩티드의 서열 간 관련성에서 사용될 때, 용어 "동일성" 또는 "동일한"은 둘 이상의 아미노산 잔기의 스트링 간 일치수로 결정되는, 폴리펩티드 간 서열 관련성 정도를 의미한다. "동일성"은 특정 수학 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, "알고리즘")으로 다루지는 겹 정렬 (존재하면)에 의한 둘 이상의 서열의 더 작은 것 사이의 동일한 일치 백분율을 측정한다. 관련 폴리펩티드의 동일성은 기지 방법으로 쉽게 계산할 수 있다. 이러한 방법은 제한없이, 하기 문헌에 기술된 것들을 포함한다: Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M. Stockton Press, New York, 1991; 및 Carillo et al., SIAM J. Applied Math. 48, 1073 (1988).
- [0058] 동일성을 결정하기 위한 방법은 시험된 서열 간 가장 큰 일치도를 제공하도록 디자인된다. 동일성을 결정하는 방법은 공개적으로 입수가능한 컴퓨터 프로그램에 기술된다. 2개 서열 간 동일성을 결정하기 위한 컴퓨터 프로그램 방법은 GAP을 포함한, GCG 프로그램 패키지 (Devereux et al., Nucl. Acid. Res. 12, 387 (1984); Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA (Altschul et al., J. Mol. Biol. 215, 403-410 (1990))를 포함한다. BLASTX 프로그램은 미국 국립 생명공학 정보 센터 (National Center for Biotechnology Information) (NCBI) 및 다른 출처 (BLAST Manual, Altschul et al. NCB/NLM/NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul et al., 상동)로부터 공개적으로 입수가능하다. 충분히 공지된 스미스 워터만 (Smith Waterman) 알고리즘이 또한 동일성을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0059] **T 세포 악성종의 치료**
- [0060] KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체의 활성을 강력화시키기 위해서, 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2 발현을 유도 또는 증가시키는 작용제의 투여를 통해 개체에서 TCL의 치료 및 예방에 유용한 방법이 본 명세서에 기술된다. 본 명세서에 기술된 치료 용법 및 방법은 다양한 T 세포 림프종, 특히, CD4+ T 세포 림프종에 사용될 수 있다. 임의 양태에서, TCL은 그들 표면에서 KIR3DL2를 발현하는 악성 세포를 특징으로 하는 TCL로 명칭할 수 있다.
- [0061] 본 명세서에 표시된 바와 같이, 겐시타빈 (Gemzar®, Eli Lilly and Company)은 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2 발현을 유도시킬 수 있거나 또는 증가시킬 수 있다. 겐시타빈은 고형 종양의 치료에서 화학요법으로서 승인된 뉴클레오시드 유사체이다. 플루오로우라실 및 다른 피리미딘 유사체와 마찬가지로, 약물은 DNA 복제 동안, 핵산의 빌딩 블록 중 하나, 이 경우 시티딘이 교체된다. 따라서, 겐시타빈 및 이의 유사체 및

유도체는 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체의 활성을 강력화시키는데 사용될 수 있다.

- [0062] 본 명세서에 표시된 바와 같이, 옥살리플라틴은 악성 T 세포의 표면에서 KIR3DL2 발현을 유도시킬 수 있거나 또는 증가시킬 수 있다. 옥살리플라틴 및 다른 플래티늄 작용제는 당분야에 충분히 공지되어 있고, 예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴을 포함한다. 따라서, 플래티늄 작용제는 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체의 활성을 강력화시키는데 사용될 수 있다.
- [0063] 플래티늄 작용제 및/또는 젬시타빈 작용제는 예를 들어, 유리 화합물로서 또는 접합체, 나노입자-제제, 캡슐형 (예를 들어, 리포솜 내)의 일부로서 포함되어, 각 경우에 임의로 추가의 약학적으로 활성인 작용제와 더 병용하여, 임의의 적합한 구성 또는 제제로 존재할 수 있다.
- [0064] 따라서, 일 양태에서, TCL을 갖는 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 개체에게 (a) KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체, 및 (b) 플래티늄 작용제 및/또는 젬시타빈 각각의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 방법은 개체에게 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체, 플래티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 젬시타빈의 병용 투여 또는 사용없이, 개체에게 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체 및 플래티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴)를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 옥살리플라틴의 병용 투여 또는 사용없이, 개체에게 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체 및 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 플래티늄 작용제의 병용 투여 또는 사용없이, 개체에게 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체 및 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 일 구현예에서, 플래티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및/또는 젬시타빈은 악성 세포의 표면 상에서 KIR3DL2 폴리펩티드 발현의 증가를 야기시키는데 유효한 양으로 투여된다.
- [0066] 일 양태에서, (예를 들어, TCL을 갖는 개체에서 생체내 또는 시험관내에서) 악성 세포, 임의로 TCL 세포의 표면 상에서 KIR3DL2 폴리펩티드의 발현을 증가시키기 위한 방법이 제공되고, 방법은 악성 세포를 플래티늄 작용제 및/또는 젬시타빈의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 방법은 KIR3DL2-발현 악성 세포 (예를 들어, KIR3DL2의 발현 증가)를 고갈시키는 단계를 더 포함하고, 이 단계는 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하는 항체의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0067] 본 명세서에서 제공되는 암의 치료를 위한 병용 요법은 T 세포 악성종, 임의로 CD4+ T 세포 악성종을 갖는 개체를 치료하기 위해서, (a) 고갈성 항-KIR3DL2 항체 (예를 들어, KIR3DL2-결합 항체 또는 항체 단편, 이의 표면에 KIR3DL2-결합 항체 단편을 포함하는 키메라 활성화 수용체 (예를 들어, T 세포 수용체)를 발현하는 이펙터 세포) 및 (b) 플래티늄 작용제, 임의로 옥살리플라틴의 투여를 포함할 수 있다.
- [0068] 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공되는 암의 치료를 위한 병용 요법은 T 세포 악성종, 임의로 CD4+ T 세포 악성종을 갖는 개체를 치료하기 위해서, (a) 고갈성 항-KIR3DL2 항체 (예를 들어, KIR3DL2-결합 항체 또는 항체 단편, KIR3DL2-결합 항체 단편을 포함하는 키메라 활성화 수용체 (예를 들어, T 세포 수용체)를 포함하는 이펙터 세포) 및 (b) 뉴클레오시드 유사체, 임의로 젬시타빈의 투여를 포함한다.
- [0069] 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공되는 암의 치료를 위한 병용 요법은 T 세포 악성종, 임의로 CD4+ T 세포 악성종을 갖는 개체를 치료하기 위해서, (a) 고갈성 항-KIR3DL2 항체 (예를 들어, KIR3DL2-결합 항체 또는 항체 단편, 이의 표면에 KIR3DL2-결합 항체 단편을 포함하는 키메라 활성화 수용체 (예를 들어, T 세포 수용체)를 발현하는 이펙터 세포) 및 (b) 플래티늄 작용제, 임의로 옥살리플라틴, 및 (c) 뉴클레오시드 유사체, 임의로 젬시타빈의 투여를 포함한다.
- [0070] TCL을 갖거나, TCL에 감수성이거나 또는 TCL을 경험한 개체를 치료하기 위한 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, TCL은 공격적 또는 후기 TCL (예를 들어, IV기, 또는 보다 일반적으로 II기 이상)이다. 일 구현예에서, 환자는 재발성 또는 난치성 질환을 갖는다. 일 구현예에서, 환자는 질환 진행에 대해 나쁜 예후 (예를 들어, 생존에 나쁜 예후)를 갖거나, 요법에 대한 반응에 나쁜 예후를 갖거나, 또는 선행 요법의 선행 치료 이후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖는다.
- [0071] 일 구현예에서, TCL은 공격적 T-세포 신생물이다. 일 구현예에서, TCL은 공격적 비-피부 TCL이다. 다른 구현예에서, TCL은 공격적 피부 TCL, 임의로 원발성 피부 CD4+ 소형/중간형 T 세포 림프종 또는 원발성 CD8+ 소형/중간형 T 세포 림프종이다. 일 구현예에서, TCL은 피부 T 세포 림프종 (CTCL)이다. 일 구현예에서, TCL은 말초 T 세포 림프종 (PTCL), 임의로 비-피부 PTCL이다. PTCL 및 PTCL-NOS는 임의로 피부 T 세포 림

프종 이외의 질환으로 명시될 수 있다.

- [0072] 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (하기 이미지 참조)은 피부로 신생물성 T 림프구의 국제화를 특징으로 하는 림프증식성 장애군이다. 집합적으로, CTCL은 비호지킨 림프종 (NHL)의 유형으로서 분류된다. CTCL의 세계 보건 기구 - 유럽 암 연구 및 치료 기구 (World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer) (WHO-EORTC) 분류는 [Willemze et al. (2005) Blood 105:3768-3785]에 보고되어 있다. WHO-EORTC는 CTCL을 지연성 임상 거동을 갖는 것 및 공격적 아형의 것으로 분류한다. 제3 범주는 T-세포 림프종이 아닌 전구 혈액학적 신생물 (CD4+/CD56+ 혈액배엽 신생물, 아세포 자연 살해 (NK)-세포 림프종 또는 B-세포 유래 원발성 피부 신생물)의 것이다. 지연성 임상 거동을 가질 수 있는 CTCL은 균상 식육종 (MF) 및 이의 변이체, 원발성 피부 CD30+ 림프증식성 장애 (예를 들어, 원발성 피부 역형성 거대 세포 림프종, 림프종 구진증), 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종 (잠정적) 및 원발성 피부 CD4+ 소형/중간형-크기 다형성 T-세포 림프종 (잠정적)을 포함한다. 공격적 임상 거동을 갖는 CTCL은 세자리 증후군 (SS), 성인 T-세포 백혈병/림프종, 결절외 NK/T-세포 림프종, 비강형, 원발성 피부 말초 T-세포 림프종, 상세포병, 원발성 피부 공격성 표피자극성 CD8+ T-세포 림프종 (잠정적) 및 피부 감마/델타-양성 T-세포 림프종 (잠정적)을 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법은 이들 병태 각각을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0073] 가장 일반적인 CTCL은 MF 및 SS이다. 그들 특성은 예를 들어, [Willemze et al. (2005) Blood 105:3768-3785]에 고찰되어 있고, 이의 개시는 참조로 본 명세서에 편입된다. MF의 대부분의 경우에, 진단은 이의 임상적 특성, 질환 이력, 및 조직형태 및 세포형태적 조건을 통해 이루어진다. 염증성 피부병과 CTCL을 구별하기 위한 추가의 진단 기준은 분자 어세이 (예를 들어, 서던 블롯, 중합효소 연쇄 반응 (PCR))을 통해서 피부 생검 표본에서 우세한 T-세포 클론의 입증이다. 유전자 검사가 또한 고려될 수 있다. 고전적인 균상 식육종은 3개 병기로 분류된다: (1) 패치 (위축성 또는 비위축성): 비특이적 피부염, 하부 몸통 및 엉덩이 상의 패치; 없거나/최소 가려움증; (2) 플라크: 심한 가려움증의 플라크, 림프절병증, 및 (3) 종양: 궤양의 경향. 세자리 증후군은 홍피증 및 백혈병으로 정의된다. 징후 및 증상은 부종성 피부, 림프절병증, 손바닥 및/또는 발바닥 과각화증, 탈모, 손발톱 이영양증, 외반, 및 간비장종대를 포함한다. 세자리 증후군의 진단을 위한 기준은 전형적으로 분자 또는 세포유전학적 방법으로 확인되는, 말초 혈액 중 절대 세자리 세포 계측수, 면역표현형 이상, T-세포 항원 및/또는 T-세포 클론의 손실을 포함한다.
- [0074] CTCL 병기는 TNM 분류, 및 적절하면, 말초 혈액 침범에 따라서, I, II, III, 및 IV를 포함한다. 균상 식육종 또는 세자리 증후군 (MF/SS) 세포에 의한 말초 혈액 침범은 보다 후기의 피부 병기, 림프절, 및 내장 침범, 및 단축된 생존과 관련된다. MF 및 SS는 국제 피부 림프종 학회 (International Society for 피부 Lymphoma) (ISCL) 및 유럽 암 연구 및 치료 기구 (European Organization of Research and Treatment of Cancer) (EORTC)가 제안한 공식 병기 체계를 갖는다. 그 개시가 참조로 본 명세서에 편입되는, [Olsen et al., (2007) Blood. 110(6):1713-1722]; 및 [Agar et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(31):4730-4739]를 참조한다.
- [0075] 일 구현예에서, TCL은 말초 T 세포 림프종 (PTCL), 임의로 비-피부 PTCL이다. PTCL 및 PTCL-NOS는 임의로 별개 병리로 간주되는 피부 T 세포 림프종, 세자리 증후군 및 균상 식육종 이외의 질환으로 특정될 수 있다. 일 구현예에서, PTCL은 결절성 (예를 들어, 주로 또는 주로 결절성) PTCL이다. 주로 결절성 PTCL은 특히 PTCL-NOS (Peripheral T-cell Lymphomas, not otherwise specified), 역형성 거대 세포 림프종 (ALCL) 및 혈관 면역모구성 T-세포 림프종 (AITL)을 포함하고, 예를 들어, PTCL은 공격적, 비-피부, 주로 결절성 PCTL (질환은 추가로 결절외 증상을 가질 수 있음)일 수 있다.
- [0076] 일 구현예에서, PTCL은 결절외 (예를 들어, 주로 결절외) PTCL이다. 예를 들어, PTCL은 공격적, 비-피부, 결절외 PCTL일 수 있다.
- [0077] 일 구현예에서, PTCL은 성인 T 세포 백혈병 또는 림프종 (ATL), 예를 들어, HTLV+ ATL이다.
- [0078] 일 구현예에서, PTCL은 결절외 NK-/T-세포 림프종, 비강형이다. 일 구현예에서, PTCL은 장병증-연관 T 세포 림프종이다.
- [0079] 일 구현예에서, PTCL은 간비장 T 세포 림프종, 임의로 간비장 $\alpha\beta$ T 세포 림프종, 임의로 간비장 $\gamma\delta$ T 세포 림프종이다.
- [0080] 일 구현예에서, PTCL은 역형성 거대 세포 림프종 (ALCL), 임의로 ALK+ ALCL, 임의로 ALK- ALCL이다. ALK+ ALCL은 일반적으로 통상의 요법을 사용해 호의적인 예후 (93% 5년 생존률)를 보이지만, ALK- ALCL은 나쁜 예후

(37%)를 갖는다. ALCL은 일반적으로 균일한 CD30 표면 발현을 특징으로 한다. 일 구현예에서, PTCL은 혈관면역모구성 T-세포 림프종 (AITL), 임의로 피부 AITL, 임의로 원발성 피부 CD4+ 소형/중간형 T 세포 림프종 또는 원발성 CD8+ 소형/중간형 T 세포 림프종, 임의로 비-피부 AITL이다.

[0081] 일 구현예에서, PTCL은 장 림프종, 예를 들어, 장 ALCL이다.

[0082] 일 구현예에서, PTCL은 T-세포 전림프구성 백혈병이다.

[0083] 일 구현예에서, PTCL은 PTCL-NOS (Peripheral T-cell Lymphoma, not otherwise specified)이다. PTCL-U 또는 PTCL-상세불명이라고도 하는, PTCL-NOS는 공격적 림프종으로서, 주로 결절형이지만, 결절의 침범이 일반적이다. 대부분의 결절성 사례는 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{-}$ 이고, CD30은 거대 세포 변이체에서 발현될 수 있다. PTCL-NOS를 갖는 대부분의 환자는 결절 침범이 존재하지만, 다수의 결절외 부위 (예를 들어, 간, 골수, 위장, 피부)가 또한 관여된다. 일반적으로, 연구들은 표준 화학요법을 사용하여 대략 30% 내지 35%의 5년 전체 생존율을 보고한다. 과거에, T-세포 신생물의 인식가능한 아형, 예컨대 레너트 림프종, T-구역 림프종, 다형성 T-세포 림프종 및 T-면역아구성 림프종에 상응하는 다수의 분명한 독립체가 기술되었지만, 이들이 독특한 임상병리학적 독립체에 상응한다는 증거는 여전히 결여되어 있다. 이러한 이유로 조혈 및 림프성 신생물에 대한 최근의 세계 보건 기구 (WHO) 분류는 PTCL-NOS/U의 단일한 폭넓은 범주 하에 이들을 수집하였다. 그러므로, PTCL-NOS는 일정한 독특한 임상병리적 독립체 예컨대 T-세포 전림프구성 백혈병, ATL/성인 T 세포 백혈병, 결절외 NK-/T-세포 백혈병 비강형, EATL/장병증-유형 T 세포 림프종, 간비장 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, ALCL/역형성 거대-세포 림프종, 및/또는 AITL/혈관면역모구성 T 세포 림프종을 배제하도록 명시될 수 있다.

[0084] PTCL 진단 기준은 세계 보건 기구 (WHO) 분류 체계 (참조: 예를 들어, World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008)에 따른, 표준 의료 지침의 것일 수 있다. 또한, 예를 들어, 그 개시가 참조로 본 명세서에 편입되는, [Foss et al. (2011) Blood 117:6756-6767]를 참조한다.

[0085] 일 구현예에서, TCL은 그들 표면에서 유의하고/하거나 검출가능한 CD30 폴리펩티드를 발현하지 않는 종양 또는 종양 세포를 특징으로 한다 (CD30-음성). 다른 구현예에서, TCL은 그들 표면에서 CD30을 발현하는 종양 또는 종양 세포를 특징으로 하고 (CD30-양성); 일 구현예에서, 종양 또는 종양 세포는 그들 표면에서 낮은 수준의 CD30을 발현하고; 다른 구현예에서, 종양 또는 종양 세포는 그들 표면에서 높은 수준의 CD30을 발현한다. 임의로, CD30 발현은 면역조직화학으로 결정된다.

[0086] 예시적인 일 양태에서, 항-KIR3DL2 항체, 항-KIR3DL2 항체 조성물, 또는 관련 조성물 (예를 들어, 항-KIR3DL2 항체를 코딩하는 핵산, 항-KIR3DL2 항체 단백을 발현하는 세포 조성물)을 숙주에서 혈액학적 악성종의 진행을 검출가능하게 감소시키기 위해 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 검출가능한 수준의 암 세포를 갖는, 포유 동물 숙주 (예를 들어, 인간 환자)에서 TCL의 진행을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0087] 예시적인 일 양태에서, 나쁜 질환 예후를 갖고/갖거나 재발되거나, 내성이거나, 또는 제1 치료제의 치료에 비반응적인 개체에서 TCL을 치료하는 방법을 제공한다.

[0088] PTCL (예를 들어, PTCL-NOS)은 전형적으로 상세한 면역조직화학, 유세포측정, 세포유전학, 및 분자 유전학으로 보충되는 조직학적 특성에 대한 말초 혈액 또는 조직 생검 검사를 기반으로 한다. 검사는 예를 들어, 전혈 계측수 및 감별, 신장 및 간 기능 검사, 락테이트 디하이드로게나제 (LDH), 베타2 마이크로글로불린, 알부민, 혈청 칼슘, 요산, 골수 생검, 흉부 X-선 및 흉부, 복부 및 골반의 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔을 포함할 수 있다. 진행은 임의로 개시 세포의 선택적 클론 확장을 평가하여 결정된다. 암 및 암 진행을 검출하기 위한 방법은 임의의 적합한 기술을 통해 달성될 수 있고, 이의 몇몇 예들은 당분야에 공지되어 있다. 적합한 기술의 예는 (예를 들어, 암 세포 연관 유전자 또는 "마커"의) PCR 및 RT-PCR, 생검, 영상화 기술, 핵형분석 및 다른 염색체 분석, 면역어세이/면역세포화학 검출 기술, 조직학 및/또는 조직병리학 어세이, 세포 동역학 연구 및 세포 주기 분석, 유세포측정, (예를 들어, 신체 증상에 대한) 신체 검사 기술을 포함한다.

[0089] 대상체에게 항-KIR3DL2 항체의 전달 (단리 또는 정제된 항체 (예를 들어, 용액 중 항체)로서, CAR 세포에 의해 발현된 항체 단백으로서 직접 투여, 또는 항-KIR3DL2 항체-코딩 핵산 서열(들)을 포함하는 폭스 바이러스 유전자 전달 벡터같은, 그 안의 핵산으로부터의 발현으로) 및 본 명세서의 다른 방법의 실시는 암 진행 (특히 TCL 진행)의 임의의 적합한 양상을 감소, 치료, 예방, 또는 달리 완화시키는데 사용될 수 있다. 본 명세서의 방

법은 종양 성장 (예를 들어, (건강한 T 세포와 비교한 종양 세포) 백분율, 순환계 종양 세포의 수), 및 그와 연관된 임의의 매개변수 또는 증상 (예를 들어, 생체마커)의 감소 및/또는 완화에서 특히 유용할 수 있다. 암 진행의 이러한 양태를 감소, 예방, 또는 달리 완화시키는 방법은 독립적으로, 집합적으로, 유리한 특성이다.

- [0090] 추가 양태에서, 숙주에서 TCL 관해를 촉진하기 위해서, 숙주에게, 항-KIR3DL2 항체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물 숙주, 예컨대 인간 환자에서 TCL의 관해를 촉진하는 방법을 제공한다.
- [0091] 추가 양태에서, 바람직한 생리학적 효과(들)를 획득하기 위해서, 숙주에게 항-KIR3DL2 항체 또는 관련 조성물의 예방적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, TCL 발병 위험성의 감소, 암성 병태의 개시까지의 시간 감소, 및/또는 초기 병기에 진단된 TCL의 중증도 감소를 위한 방법이 제공된다.
- [0092] 추가 양태에서, TCL로 진단된 인간 환자에서 관련 기간 동안 생존 가능성을 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 환자에게 이의 삶의 질을 개선시키기 위해 유효한 양으로 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, TCL 환자의 삶의 질을 개선시키기 위한 방법이 제공된다. 추가 양태에서, 본 명세서에 기술된 방법은 예를 들어, TCL 세포의 충수를 감소시키도록, 척추동물 숙주에서 TCL 세포의 수를 유의하게 감소시키기 위해 적용될 수 있다. 관련 의미에서, 척추동물, 예컨대 인간 암 환자에서, TCL 세포를 (예를 들어, 이의 사멸을 직접적으로 또는 간접적으로 야기시켜서) 사멸시키기 위한 방법이 제공된다.
- [0093] 본 명세서에서 사용되는 보조 또는 병용 투여는 동일하거나 또는 상이한 제형의 화합물의 동시 투여, 또는 화합물의 별도 투여 (예를 들어, 순차적 투여)를 포함한다. 따라서, KIR3DL2-결합 항체는 플레티늄 작용제 및/또는 잼시타빈과 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-KIR3DL2 항체 및 플레티늄 작용제 및/또는 잼시타빈은 단일 제제로 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-KIR3DL2 항체 및 플레티늄 작용제 및/또는 잼시타빈은 별도 투여를 위해 제제화될 수 있고 동시발생적으로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0094] 잼시타빈의 투여를 위해 적합한 용량은 800-1200 mg/m²의 용량으로서, 정맥내로 투여된다. 잼시타빈의 투여는 2주마다 1회 반복될 수 있다. 대안적으로, 잼시타빈은 3주 주기의 1일 및 8일에 투여될 수 있다 (반복될 수 있다).
- [0095] 옥살리플라틴의 투여에 적합한 용량은 75-150 mg/m² (예를 들어, 75 mg/m², 100 mg/m², 130 mg/m², 75-130 mg/m²)의 용량으로서, 정맥내로 투여된다. 옥살리플라틴의 투여는 2주마다, 예를 들어, 75-100 mg/m² (예를 들어, 75 mg/m², 100 mg/m²)으로, 반복될 수 있다. 대안적으로, 옥살리플라틴은 3주마다 1회 투여될 수 있다 (예를 들어, 3주 주기의 1일 8일에, 이 주기는 반복될 수 있음). 옥살리플라틴이 3주마다 1회 투여될 때 용량 범위는 임의로 2주 투여시에 비해 더 높을 수 있는데, 예를 들어, 3-주 용법의 경우 100-150 mg/m² (예를 들어, 100 mg/m², 130 mg/m²)의 용량일 수 있다.
- [0096] 일반적으로, 치료는 적어도 1회의 투여 주기 (예를 들어, 8주 또는 그 이하의 기간)를 포함하고, 적어도 1회 주기의 각각 동안, 항-KIR3DL2 항체의 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여되고, 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및/또는 잼시타빈의 적어도 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여된다.
- [0097] 잼시타빈 및 옥살리플라틴은 동일한 날 (예를 들어, 1일)에 투여될 수 있거나, 또는 잼시타빈은 예를 들어, 제1일 (1일)에 투여될 수 있고, 이어서 다음날 (2일)에 옥살리플라틴이 투여될 수 있다.
- [0098] CTL (예를 들어, PTCL, CTCL, MF 또는 SS)을 갖는 인간을 치료하기 위한 적합한 치료 프로토콜은 예를 들어 환자에게 항-KIR3DL2 항체 및 잼시타빈 각각의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 치료는 항-KIR3DL2 항체의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량이 투여되고 (예를 들어, 1주마다, 2주마다, 4주마다), 잼시타빈의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량이 투여되는 적어도 1회의 투여 주기를 포함하고, 임의로, 잼시타빈은 약 800-1200 mg/m², 임의로 약 800-1000 mg/m²의 용량으로 투여된다. 임의로, 잼시타빈은 2주마다 1회 또는 반복된 3주 주기의 1일 및 8일에 투여된다. 임의로, 치료 프로토콜은 플레티늄 작용제 또는 옥살리플라틴의 병용 치료가 없는 것을 특징으로 한다.
- [0099] MF 또는 SS를 갖는 인간을 치료하기 위한 예시적인 치료 프로토콜은 예를 들어, 환자에게 항-KIR3DL2 항체 및 잼시타빈 각각의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 치료는 항-KIR3DL2 항체의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량이 투여되고 (예를 들어, 1주마다, 2주마다, 4주마다), 잼시타빈의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량이 투여되는, 적어도 1회의 투여 주기를 포함하고, 잼시타빈은 반복된 4주 주기의 1주, 2주, 및 3주 (예를 들어, 약 1일, 8일, 및 15일)에 약 800-1200 mg/m²의 용량이 투여된다. 4주 주기는 예를 들어, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 이상의 기간 동안 반복될 수 있다. 프로토콜은 플레티늄 작용제 또는 옥살리플

라틴의 병용 치료가 없는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [0100] CTL (예를 들어, PTCL)을 갖는 인간을 치료하기 위한 추가의 적합한 치료 프로토콜은 예를 들어, 환자에게 항-KIR3DL2 항체 및 옥살리플라틴 각각의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 치료는 항-KIR3DL2 항체의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량이 투여되고 (예를 들어, 1주마다, 2주마다, 4주마다), 옥살리플라틴의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량이 투여되는, 적어도 1회의 투여 주기를 포함하고, 임의로 옥살리플라틴은 약 75-130 mg/m²의 용량으로 투여된다. 임의로, 옥살리플라틴은 2주마다 1회 또는 3주 마다 1회 투여된다.
- [0101] PCTL을 갖는 인간을 치료하기 위한 다른 적합한 치료 프로토콜은 예를 들어 항-KIR3DL2 항체, 젬시타빈 및 옥살리플라틴 각각의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 치료는 다음의 투여를 포함하는 적어도 1회의 투여 주기를 포함한다:
- [0102] - 항-KIR3DL2 항체의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량 (예를 들어, 1주마다, 2주마다, 4주마다),
- [0103] - 젬시타빈의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량으로서, 임의로 젬시타빈은 약 800-1000 mg/m²의 용량으로 투여되고, 임의로 젬시타빈은 2주마다 1회 또는 반복된 3주 주기의 1일 및 8일에 투여되고,
- [0104] - 옥살리플라틴의 적어도 1회 용량, 임의로 적어도 2회 용량으로서, 임의로 옥살리플라틴은 약 75-130 mg/m²의 용량으로 투여되고, 임의로 옥살리플라틴은 2주마다 1회 또는 3주 마다 1회 (예를 들어, 또는 반복된 3주 주기의 1일) 투여된다. 일 구현예에서, 옥살리플라틴 및 젬시타빈은 각각이 2주마다 1회, 임의로 추가로 동일한 날에 투여된다. 다른 구현예에서, 옥살리플라틴 및 젬시타빈은 각각이 3주마다 투여되고, 옥살리플라틴은 3-주 기간의 1일에 투여되고 젬시타빈은 3-주 기간의 1일 및 8일에 투여된다.
- [0105] 투여 주기는 본 명세서에 기술된 투여 빈도와 일관된 적합한 기간일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 투여 주기는 4주 기간, 8주 기간, 8주 초과 기간, 8주 미만 기간 등일 수 있다.
- [0106] 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 젬시타빈 및/또는 옥살리플라틴과 동일한 날에 투여된다. 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 젬시타빈의 투여 후 적어도 1일 (예를 들어, 1일, 2일, 3일)에 투여된다. 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 옥살리플라틴의 투여 후 적어도 1일 (예를 들어, 1일, 2일, 3일)에 투여된다. 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 젬시타빈 및 옥살리플라틴 둘 모두의 투여 후 (예를 들어, 뒤의 화합물이 투여된 후 적어도 1일)에, 적어도 1일 (예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일)에 투여된다.
- [0107] 항-KIR3DL2 항체 (예를 들어, IPH4102 또는 라쿠타맙으로 알려진 인간화 2B12 항체)는 유리하게 1-20 mg/체중 kg의 용량, 임의로 1-10 mg/체중 kg의 용량, 또는 750 mg의 균일 용량으로 정맥내 주입을 통해 투여될 수 있다. 항-KIR3DL2 항체는 유리하게 1개월 당 1-4회, 예를 들어, 1주 당 1회, 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 항-KIRDL2 항체가 매주 투여되는 제1 단계 (예를 들어, 4주 투여)에 이어서, 항-KIRDL2 항체가 1주 당 1회 미만, 예를 들어 1개월 당 1-2회, 2주마다 1회, 1개월 당 1회 투여되는 제2 단계를 포함하는 용법에 따라 투여된다. 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 항-KIRDL2 항체가 매주 투여되는 제1 단계(예를 들어, 4주 투여)에 이어서, 항-KIRDL2 항체가 2주마다 1회 투여되는 제2 단계 (예를 들어, 2주마다 투여되는 적어도 2회 연속 투여, 예를 들어, 2주마다 1회 투여되는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상의 투여), 이어서 항-KIRDL2 항체가 1개월 당 1회 투여되는 제3 단계 (예를 들어, 1개월 당 1회 투여되는 적어도 2회 연속 투여, 예를 들어, 1개월 당 1회 투여되는, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상의 투여)를 포함하는 용법에 따라 투여된다.
- [0108] 젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용될 때, 치료 방법은 적어도 1회의 투여 주기 (예를 들어, 8주 이하, 임의로 8주, 임의로 4주의 기간)를 포함하는 것으로 특정될 수 있고, 여기서 적어도 1회 주기의 각각 동안, 항-KIR3DL2 항체의 2회, 3회, 또는 4회 용량 (예를 들어, 1-20 또는 1-10 mg/체중 kg의 용량, 750 mg의 균일 용량의 인간화 2B12 항체)이 투여되고, 젬시타빈 및 옥살리플라틴의 적어도 2회, 3회, 또는 4회 용량이 투여된다. 젬시타빈 및 옥살리플라틴은 동일한 날 또는 연속일에 투여될 수 있다고 명시될 수 있다 (예를 들어, 800-1000 mg/m²의 젬시타빈의 투여 후 다음 날에 옥살리플라틴이 75-130 mg/m²으로 투여). KIR3DL2-결합 항체는 젬시타빈 및/또는 옥살리플라틴과 동일한 날, 젬시타빈 및/또는 옥살리플라틴 이전 또는 이후 연속일, 또는 젬시타빈 및/또는 옥살리플라틴 이전 또는 이후 수 일에 투여될 수 있다고 명시할 수 있다.
- [0109] 치료 방법에서, KIR3DL2-결합 항체 및 플레티늄 및/또는 젬시타빈 작용제는 별도로, 함께, 또는 순차적으로, 또는 각테일로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, KIR3DL2-결합 항체는 플레티늄 및/또는 젬시타빈

작용제(들)의 투여 전에 투여된다. 예를 들어, KIR3DL2-결합 항체는 켄시타빈의 투여 전에, 대략 0 내지 30 일, 임의로 1 내지 7일에, 또는 플레티늄 작용제의 투여 전에, 0 내지 30일, 임의로 1 내지 7일에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, KIR3DL2-결합 항체는 켄시타빈 (또는 플레티늄 작용제)의 투여 전에, 약 30분 내지 약 2주, 약 30분 내지 약 1주, 약 1시간 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 6시간, 약 6시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 1일, 또는 약 1 내지 5일에 투여된다. 일부 구현예에서, KIR3DL2-결합 항체는 플레티늄 작용제 및/또는 켄시타빈의 투여와 동시발생적으로 투여된다. 일부 구현예에서, KIR3DL2-결합 항체는 플레티늄 및/또는 켄시타빈 작용제(들)의 투여 후에 투여된다. 예를 들어, KIR3DL2-결합 항체는 플레티늄 및/또는 켄시타빈 작용제(들)의 투여 후에, 대략 0 내지 30일, 임의로 1 내지 7일에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, KIR3DL2-결합 항체는 플레티늄 및/또는 켄시타빈 작용제(들)의 투여 후에, 약 30분 내지 약 2주, 약 30분 내지 약 1주, 약 1시간 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 6시간, 약 6시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 1일, 또는 약 1 내지 5일에 투여된다.

- [0110] 일 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체 및 플레티늄 및/또는 켄시타빈 작용제는 하기 용량으로 투여된다:
- [0111] (a) 750 mg의 항-KIR3DL2 항체 및 (i) 75-130 mg/m²의 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 또는 (ii) 800-1200 mg/m²의 켄시타빈;
- [0112] (b) 1-10 mg/kg 또는 750 mg의 항-KIR3DL2 항체 및 75-130 mg/m²의 옥살리플라틴;
- [0113] (c) 1-10 mg/kg 또는 750 mg의 항-KIR3DL2 항체 및 800-1200 mg/m²의 켄시타빈;
- [0114] (d) 1-10 mg/kg 또는 750 mg의 항-KIR3DL2 항체, 75-100 mg/m²의 옥살리플라틴 및 800-1000 mg/m²의 켄시타빈;
- [0115] (e) 1-10 mg/kg 또는 750 mg의 항-KIR3DL2 항체, 100-130 mg/m²의 옥살리플라틴 및 800-1000 mg/m²의 켄시타빈.
- [0116] 또한 키트, 예를 들어, 다음을 포함하는 키트가 제공된다:
- [0117] (i) 항-KIR3DL2 항체를 함유하는 약학 조성물 및 켄시타빈을 함유하는 약학 조성물;
- [0118] (ii) 항-KIR3DL2 항체를 함유하는 약학 조성물 및 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴)를 함유하는 약학 조성물;
- [0119] (iii) 항-KIR3DL2 항체를 함유하는 약학 조성물, 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴)를 함유하는 약학 조성물, 및 켄시타빈을 함유하는 약학 조성물;
- [0120] (iv) 항-KIR3DL2 항체를 함유하는 제1 약학 조성물, 및 상기 항-KIR3DL2 항체를 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및/또는 켄시타빈과 함께 투여하기 위한 설명서;
- [0121] (v) 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및/또는 켄시타빈을 함유하는 약학 조성물, 및 상기 조성물을 항-KIR3DL2 항체와 함께 투여하기 위한 설명서;
- [0122] (vi) 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴)을 함유하는 약학 조성물, 및 상기 조성물을 항-KIR3DL2 항체 (및 임의로 추가의 켄시타빈)와 함께 투여하기 위한 설명서;
- [0123] (vii) 켄시타빈을 함유하는 약학 조성물, 및 상기 조성물을 항-KIR3DL2 항체 및 임의로 추가의 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴)와 투여하기 위한 설명서.
- [0124] 약학 조성물은 임의로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다고 명시할 수 있다. 항-KIR3DL2 항체, 플레티늄 작용제 및/또는 켄시타빈은 임의로 본 명세서의 임의 방법에서 사용을 위해 조정된 치료적 유효량, 임의로 악성 TCL 세포의 표면에서 KIR3DL2 수준을 증가시키는 양으로 존재한다고 명시될 수 있다. 키트는 임의로 또한 예를 들어, 실무자 (예를 들어, 의사, 간호사, 또는 환자)가 그에 함유된 조성물을 암 (예를 들어, 특히 본 명세서에 개시된 바와 같은 CTLC 또는 PTCL)을 갖는 환자에게 투여할 수 있게 하는, 투여 일정을 포함하는, 설명서를 포함할 수 있다. 임의 구현예에서, 키트는 또한 시린지를 포함할 수 있다.
- [0125] 임의로, 키트는 상기 제공되는 방법에 따라서 단일 투여를 위한, 항-KIR3DL2 항체, 및/또는 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및/또는 켄시타빈의 유효량을 각각 함유하는 단일-용량 약학 조성물의 다수 패키지를 포함한다. 약학 조성물(들)을 투여하는데 필요한 장비 또는 장치가 또한 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 항-KIR3DL2 항체, 플레티늄 작용제 또는 켄시타빈의 양을 함유하는 하나 이상의 사전 충전 시린지 또는 바이알을 제공할 수 있다.

- [0126] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 환자에서 TCL을 치료하기 위한 키트를 제공하고, 키트는 다음을 포함한다:
- [0127] (a) SEQ ID NO: 32 또는 48-51 중 어느 하나에 기재된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3 도메인, 및 SEQ ID NO: 33 또는 43-47에 기재된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3 도메인을 포함하는 항-KIR3DL2 항체의 용량; 및/또는
- [0128] (b) 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴)의 용량 및/또는 잼시타빈의 용량; 및
- [0129] (c) 임의로, 본 명세서에 기술된 임의 방법에서 상기 항-KIR3DL2 항체 및/또는 상기 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및/또는 잼시타빈을 사용하기 위한 설명서.
- [0130] 일 구현예에서, 치료는 임의의 추가 항암제(들)의 투여없이, 항-KIR3DL2 항체, 플레티늄 작용제 (예를 들어, 옥살리플라틴) 및 잼시타빈의 투여를 포함한다.
- [0131] 개시의 치료 방법이 치료 전에 KIR3DL2-발현에 대해 종양 세포를 특징규명하는 단계를 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 임의 구현예에서, KIR3DL2 발현은 면역조직화학을 통해 결정될 수 있다.
- [0132] 일 구현예에서, 방법은 (a) 개체가 TCL, 임의로 PTCL을 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 개체가 TCL, 임의로 PTCL을 가지면, 개체가 KIR3DL2 폴리펩티드를 발현하는 TCL 세포를 갖는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 개체가 KIR3DL2 폴리펩티드를 발현하는 TCL 세포를 갖는다는 결정은 본 개시의 치료 방법으로 개체가 치료될 수 있다는 것을 의미한다. 임의로, 방법은 개체에게 본 개시의 치료를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0133] 일 구현예에서, KIR3DL2 폴리펩티드는 소정 환자로부터 채취된 종양 세포 (예를 들어, TCL 세포)의 실질적인 수에서 발현된다. 예를 들어, KIR3DL2는 환자로부터 채취된 TCL 세포의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 이상에서 존재할 수 있다.
- [0134] 방법은 임의로 환자의 소정 신체 구획 내에 존재하는 악성 TCL 세포의 비율 (예를 들어, 백분율)의 평가를 허용하는 TCL의 발생 수준의 평가 단계 (질한 병기화)를 더 포함할 수 있다. 이 방법에 따라서, 상기 신체 구획으로부터 수집된 생물학적 샘플로부터의 세포는 항-KIR3DL2 항체와 접촉되고, 그들 표면에서 KIR3DL2 폴리펩티드를 발현하는 종양 세포 (예를 들어, 세포의 비율)가 측정된다. 세포는 예를 들어 CD4+ 세포 또는 CD4-CD8+ 세포일 수 있다. 종양 세포가 KIR3DL2를 발현하거나, 또는 주로 발현한다는 소견은 TCL이 공격적 또는 후기 TCL (예를 들어, IV기, 또는 보다 일반적으로 II기 이상)이라는 것을 의미한다. 이러한 TCL은 유리하게 본 개시의 치료 방법을 사용해 치료될 수 있다.
- [0135] 임의의 구현예에서, 방법은 개체로부터의 생물학적 샘플로부터의 세포를 항-KIR3DL2 항체와 접촉시키고 그들 표면에서 KIR3DL2 폴리펩티드를 발현하는 T 세포의 비율 (예를 들어, 백분율)을 측정하는 단계, 및 이러한 비율을 비-TCL 인간 (예를 들어, 건강한 인간)에서 관찰되는 그들 표면에 KIR3DL2 폴리펩티드를 발현하는 T 세포의 평균 비율 (예를 들어, 백분율)과 비교하는 단계를 포함하는, TCL 진단 단계를 포함할 수 있고, 여기서 TCL-양성 진단은 상기 측정된 비율이 상기 평균 비율에 비해 유의하게 높을 때 일어난다.
- [0136] 다른 구현예에서, 방법은 플레티늄 작용제 또는 잼시타빈의 투여를 받은 개체로부터의 생물학적 샘플, 예를 들어 생물학적 샘플에 존재하는 종양 세포에서 KIR3DL2 핵산 또는 폴리펩티드의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0137] 다른 구현예에서, 방법은 개체로부터의 생물학적 샘플, 예를 들어 생물학적 샘플에 존재하는 종양 세포에서 항암제 (예를 들어, 플레티늄 작용제 또는 잼시타빈)가 KIR3DL2 핵산 또는 폴리펩티드의 발현의 수준을 증가시키는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0138] 생물학적 샘플에서 KIR3DL2 핵산 또는 폴리펩티드의 발현 수준을 결정하는 단계는 그 수준을 항암제 (예를 들어, 플레티늄 작용제 또는 잼시타빈)에 의한 치료 전 개체 또는 건강한 개체에 상응하는 기준 수준 (예를 들어, 값, 약한 세포 표면 염색 등)과 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 생물학적 샘플이 기준 수준과 비교하여 증가된 수준으로 KIR3DL2 핵산 또는 폴리펩티드를 발현한다는 결정은 항-KIR3DL2 항체 치료로 이득을 얻을 수 있는 TCL을 갖거나, 또는 임의로 개체가 항-KIR3DL2 항체와 항암제 (예를 들어, 각각 플레티늄 작용제 및/또는 잼시타빈)를 병용한 치료로 이득을 얻을 수 있는 TCL을 갖는다는 것을 의미한다. 임의로, 생물학적 샘플에서 KIR3DL2 폴리펩티드를 검출하는 단계는 악성 림프구의 표면에서 발현된 KIR3DL2 폴리펩티드를 검출하는 단

계를 포함한다.

[0139] **항체의 생산**

[0140] KIR3DL2 (CD158k)는 그 개시가 참조로 본 명세서에 편입되는, [Pende et al. (1996) J. Exp. Med. 184: 505-518]에 기술된, 약 140 kD의 3-Ig 도메인 분자의 디설피드-연결 동종이량체이다. KIR3DL2 폴리펩티드에 대한 몇몇 대립유전자 변이체가 보고되었는데, 이들 각각은 용어 KIR3DL2에 포괄된다. 성숙한 인간 KIR3DL2 (대립유전자 *002)의 아미노산 서열은 하기 SEQ ID NO: 1로 표시되며, 21 아미노산 잔기 리더 서열이 생략된 Genbank 등록 번호 AAB52520에 상응한다.

```
LMGGQDKPF LSARPSTVVP RGGHVALQCH YRRGFNNFML YKEDRSHVPI FHGRIFQESF
IMGPVTPAHA GTYRCRGSRP HSLTGWSAPS NPLVIMVTGN HRKPSLLAHP GPLLKSGETV
ILQCWSDVMF EHFFLHRDGI SEDPSRLVGQ IHDGVSKANF SIGPLMPVLA GTYRCYGSVP
HSPYQLSAPS DPLDIVITGL YEKPSLSAQ P GPTVQAGENV TLSCSSWSSY DIYHLSREGE
AHERRLRARP KVNRTFQADF PLGPATHGGT YRCFGSFRAL PCVWSNSSDP LLVSVTGNPS
SSWPSPTEPS SKSGICRHLH VLIGHTSVVIF LFILLFFLL YRWCSNKKNA AVMDQEPAGD
RTVNRQDSDE QDPQEVTYAQ LDHCVFIQRK ISRPSQRPKT PLTDTSVYTE LPNAEPRSKV
VSCPAPQSG LEGVF (SEQ ID NO: 1).
```

[0141]

[0142] KIR3DL2 (대립유전자 *002)의 cDNA는 Genbank 등록 번호 U30272로 표시된다. 인간 KIR3DL2 대립유전자 *003의 아미노산 서열은 하기 표시되고, Genbank 등록 번호 AAB36593에 상응한다:

```
MSLTIVSMAC VGFFLLQGAW PLMGGQDKPF LSARPSTVVP RGGHVALQCH YRRGFNNFML
YKEDRSHVPI FHGRIFQESF IMGPVTPAHA GTYRCRGSRP HSLTGWSAPS NPVIMVTGN
HRKPSLLAHP GPLLKSGETV ILQCWSDVMF EHFFLHREGI SEDPSRLVGQ IHDGVSKANF
SIGPLMPVLA GTYRCYGSVP HSPYQLSAPS DPLDIVITGL YEKPSLSAQ P GPTVQAGENV
TLSCSSWSSY DIYHLSREGE AHERRLRARP KVNRTFQADF PLGPATHGGT YRCFGSFRAL
PCVWSNSSDP LLVSVTGNPS SSWPSPTEPS SKSGICRHLH VLIGHTSVVIF LFILLFFLL
YRWCSNKKNA AVMDQEPAGD RTVNRQDSDE QDPQEVTYAQ LDHCVFIQRK ISRPSQRPKT
PLTDTSVYTE LPNAEPRSKV VSCPAPQSG LEGVF (SEQ ID NO : 2).
```

[0143]

[0144] 또한 각각 야생형, 전체 길이 KIR3DL2와 하나 이상의 생물학적 성질 또는 기능을 공유하고, 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 동일성을 공유하는 임의의 핵산 또는 단백질 서열이 포괄된다.

[0145]

밀접하게 관련된 KIR3DL1 (CD158e1)은 [Colonna and Samaridis (1995) Science 268 (5209), 405-408]에 기술된 약 70 kDa의 단량체 분자이다. KIR3DL1 (CD158e2) 폴리펩티드 (대립유전자 *00101)를 코딩하는 cDNA는 Genbank 등록 번호 L41269에 표시되고; 코딩된 아미노산 서열은 Genbank 등록 번호 AAA69870에 표시된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 언급되는 KIR3DL1 폴리펩티드는 대립유전자 *00101이다.

[0146]

인간 KIR3DL2에 결합하는 항체의 예는 항체 19H12, 12B11, 10F6, 2B12, 9E10, 10G5, 13H1, 5H1, 1E2, 1C3 또는 20E9를 포함한다. 이들 및 추가 항체는 둘 모두 2013년 9월 17일에 출원된, PCT/EP2013/069302 및 PCT/EP2013/069293에서 제공하며, 이들 개시는 참조로 본 명세서에 편입된다. 이들 항체는 KIR3DL2에 선택적으로 결합하고 KIR3DL1 (또는 KIR3DS1)에 결합하지 않는다. 예를 들어, 항체 10F6, 2B12, 9E10, 10G5, 13H1, 5H1, 1E2, 1C3 또는 20E9는 예를 들어, 병원성 KIR3DL2-발현 세포에 대해 ADCC를 유도시킴으로써, KIR3DL2 발현 표적의 고갈을 위해, 개체에게 투여되는 치료제로서 사용될 수 있지만, 항체 12B11 및 19H12는 세포의 표면 상에서 KIR3DL2 발현의 검출 (예를 들어, 시험관내 어세이)에서 사용에 유리할 것인데 12B11 및 19H12가 검출 어세이에서 KIR3DL2-양성 세포의 검출에서 특히 효율적이기 때문이고, 12B11는 냉동 조직 절편을 사용한 면역조직화학 어세이에서 유리한 한편, 19H12는 유세포분석 검출에 유리하다.

[0147]

2B12, 10G5, 19H12 및 12B11의 각각은 또한 KIR3DL2-발현 표적 세포의 제거를 위해 개체에게 투여되는 치료제로서 사용에 적합하다. 19H12 및 12B11을 비롯하여 PCT/EP2013/069293에 개시된 다른 항체는 KIR3DL2를 통해 세포로 내재화될 수 있고 예를 들어, 항체가 독성 모이어티에 접합될 때, 항체-약물 접합체로서 구성된 고갈성 항체로서 유리하게 사용될 수 있다. 2B12 및 PCT/EP2013/069302에 개시된 다른 항체는 종양 세포로 임의의 KIR3DL2 내재화를 유도하지 않아서, 예를 들어, ADCC를 유도하는 항체를 고갈시키기 위해서, 이펙터 세포 매개

활성을 추구할 때 유리한 사용을 제공한다.

[0148]

항체 10F6, 9E10, 10G5, 13H1, 1E2, 1C3 또는 20E9의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 표 A에 열거된다.

표 A

항체	SEQ ID NO	아미노산 서열
10F6 VH	27	QIQLVQSGPELKKPGETVRISCKASGYFTFTIAGMQWVQKMPGKGLKWIGWINT HSGVPKYAEDFKGRFAFSLETSANIAYLQISNLKNETATYFCARGGDEGVMD YWGQGSTSVTVS
10F6 VL	28	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYHQKPGQSPKLLIYWAST RHTGVPDRFSGSGSGTDYTLTISALQAEDLALYYCQQHYNTPWTFGGGKLEIK
9E10 VH	29	QVQLQQSAAELARPGASVKMSCKASGYFTFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINP SSGYTDYNQKFKDKTTLTADRSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARLGKGLLPP FDYWGQGSTLTIVSS
9E10 VL	30	EIVLTQSIPTSLTVSAGERVTISCKSNQNLWVSGNQRYCLVWHQWKPGQTPTPL ITWTSRDYSGVPDRFISGSGVTDFTLTISVQAEDVAVYFCQQHLHIPYTFGG GTKLEIK
13H1 VH	31	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASHYSFIGYTMNVKQRHGKNEWIGLINP YNGDTTYNQKFKGKASLTVDKSSSTAYMEILSLTSEDSAVYYCARENWGYPYA MDYWGQGSTSVTVS
13H1 VL	62	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASEVDNFGISFMNWFQKPGQPPKLLIY AASNQSGVPAARFSGSRSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPYTFGGGT KLEIK
1E2 VH	63	QVQLQQSGAELVRPGVSVKISCKSGSYFTFTDYAMNVKQSHAKSLEWIGVIST YYGDANYNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCALIYYDYDGS YWGQGTTLTVS
1E2 VL	64	DVVMQTPTSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGYYFCQSSTHVPYTFGG GTKLEIK
1C3 VH	65	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYFTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYP GDGDTTRYTKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARRYDGYHF DYWGQGTTLTVS
1C3 VL	66	DIVMTQSPSSLAFTAGEKVTMSCKSSQSLWVSNQKNYLSWYQQKQRPPKLLI IYGASIRESWVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVHAEDLAVYYCQHNHGSFLPLTF GSGTKLEIK
20E9 VH	67	QVQLQQSGAEVARPGASVKLSCKSSGFTFTTYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYP GDGDTTRYTKFKGKATLTADKSSITAYMQLSSLASEDSAVYYCARRGDYGNYG MDYWGQGSTSVTVSS
20E9 VL	68	DVLMQTPTSLPVS LGDQASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLI YKVSNNHFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGYYVCFQGSHPVPTFGGG TKLEIK
10G5 VH	69	QVQLQQSAAELARPGASVKMSCKASGYFTFTSYTMHWVKQRPGQGLEW IGYINPSSGYTENNRKFKDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARLG KGLLPPFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT
10G5 VL	70	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSLAWYQQKQKSPQLLVYAATN LADGVNRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDFGSYYCQHFHWGTPYTFGGGKLEIK

[0149]

[0150]

특정 구현예에서, 임의의 단일클론 항체 AZ158, 19B12, 10G5, 12B11, 10G5, 또는 2B12와 본질적으로 동일한 에피토프 또는 결정부에 결합하는 항체가 제공되고; 임의로 항체는 항체 AZ158, 10G5, 19B12, 12B11 또는 2B12의 항원 결합 영역을 포함한다. 본 명세서의 임의의 구현예에서, 항체 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12는 이의 아미노산 서열 및/또는 이를 코딩하는 핵산 서열을 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 단일클론 항체는 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12의 Fab 또는 F(ab')₂ 부분을 포함한다. 또한 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단일클론 항체가 제공된다. 일 구현예에 따라서, 단일클론 항체는 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12의 중쇄 가변 영역의 3 CDR을 포함한다. 또한 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12의 가변 경쇄 가변 영역 또는 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12의 경쇄 가변 영역의 CDR의 1, 2, 또는 3을 더 포함하는 단일클론 항체가 제공된다. 임의로 상기 경쇄 또는 중쇄 CDR 중 어느 하나 이상은 1, 2, 3, 4, 또는 5 이상의 아미노산 변형 (예를 들어, 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유할 수 있다. 임의로, 항체 AZ158, 19B12, 12B11, 10G5 또는 2B12의 항원 결합 영역의 일부 또는 전부를 포함하는

임의의 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역이 인간 IgG 유형의 면역글로불린 불변 영역, 임의로 인간 불변 영역, 임의로 인간 IgG1 또는 IgG3 이소타입에 융합된 항체가 제공된다.

[0151] TCL을 치료하는데 사용을 위한 KIR3DL2 결합 항체 (또는 항체 단편)는 예를 들어 단리 및/또는 정제된 단백질 조성물의 형태일 수 있거나, 또는 세포 (예를 들어, CAR 이펙터 세포 예컨대 T 세포, NK 세포 또는 NKT 세포)의 표면 상에 존재할 수 있거나 또는 그에 결합할 수 있거나, 또는 추가로 항-KIR3DL2 항체-코딩 핵산 서열(들)을 포함하는 폭스 또는 다른 바이러스 유전자 전달 벡터로부터의, 항체를 코딩하는 핵산의 형태일 수 있다. 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포가 구축될 수 있다. CAR의 예는 T 세포 항원 수용체 복합체 제타 사슬의 세포내 신호전달 도메인에 융합된 세포의 단일 사슬 항체 (scFv)를 포함하고 이펙터 세포 예컨대 T 세포, NKT 세포 또는 NK 세포에서 발현될 때, 단일클론 항체의 특이성을 기반으로 항원 인식 (즉, KIR3DL2 인식)을 재유도하는 능력을 갖도록 조작된다. 일 양태에서, 세포 표면 막 상에 세포내 신호전달 도메인, 경막 도메인 (TM), 및 KIR3DL2-특이적 세포의 도메인 (예를 들어, KIR3DL2에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체, 예를 들어 본 명세서에 개시된 항체 중 하나의 가변 중쇄 및 경쇄 영역으로부터 유래된 도메인)을 포함하는 KIR3DL2-특이적 키메라 면역 수용체를 발현하고 보유하는 유전자 조작된 면역 세포가 제공된다. 또한 KIR3DL2 특이적 키메라 면역 수용체, 수용체를 코딩하는 DNA 구성체, 및 발현에 적절한 배향으로 구성체를 함유하는 플라스미드 발현 벡터가 제공된다.

[0152] 일 구현예에서, KIR3DL2-결합 항체는 KIR3DL2-발현 세포에 대해 ADCC 및 임의로 추가의 ADCP를 유도하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.

[0153] 일 구현예에서, 본 명세서의 임의 구현예에서 사용되는 항체는 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하고, 임의로 항체는 KIR3DL1 폴리펩티드에 실질적으로 결합하지 않고, 인간 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해서 100 ng/mL 미만 (또는 더 양호한), 임의로 1 내지 100 ng/mL의 결합 친화성 (K_D)을 특징으로 한다.

[0154] 항체는 임의로 건강한 지원자로부터의 PBMC에 의한 HuT78 종양 용해에 대한 ^{51}Cr -방출 어세이에서, 100 ng/mL 미만, 임의로 1 내지 100 ng/mL, 임의로 1 내지 50 ng/mL, 임의로 25 내지 75 ng/mL, 임의로 약 50 ng/mL의 EC_{50} 을 특징으로 한다. 항체는 임의로 건강한 지원자로부터의 PBMC에 의한 HuT78 종양 용해에 대한 ^{51}Cr -방출 어세이에서 본 명세서에 기술된 항-KIR3DL2 항체의 것 (예를 들어, 야생형 또는 변형된 인간 IgG1 이소타입의 Fc 도메인을 포함하고, ADCC를 매개하는, SEQ ID NO: 49의 VH 및 SEQ ID NO: 44 또는 45의 VL을 갖는 본 명세서에 개시된 2B12 항체의 EC_{50} 의 1-log 또는 0.5-log 이내 또는 그 이하의 EC_{50} 을 가짐)과 비슷한 EC_{50} 을 특징으로 한다.

[0155] 항체 AZ158

[0156] AZ158은 인간 KIR3DL2를 비롯하여 인간 KIR3DL1 폴리펩티드에 결합한다 (참조: PCT 공개 번호 W02010/081890). AZ158의 VH는 하기에 표시되고, CDR 1, 2 및 3은 각각 밑줄 표시된다:

QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT SFGVHWVRQP PGKGLEWLGV
IWAGGSTNYN SALMSRLSIS KDNSKSQVFL KMNSLQNDT AMYYCARGNS
NHYVSSFYYF DYWGQGTTLT VSS

[0157] (SEQ ID NO: 3).

[0158] AZ158의 VL은 하기에 표시되고, CDR 1, 2, 및 3은 각각 밑줄 표시된다:

DIQMTQSPSS LSASLGKVT ITCKASQDIN KYIAWYQHQP GKGPRLLIHY
TSTLQPGIPS RFSGSGSGGRD YSFSISNLEP EDITYYCLQ YDNLWTFGGG TKLEIK

[0159] (SEQ ID NO: 4).

[0160] 항-KIR3DL2 항체는 이러한 AZ158 항체로부터의 가변 영역 또는 CDR 서열을 갖는 항체를 포함할 수 있고 (예를 들어, 인간 불변 영역에 융합된 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역; 인간 IgG1 중쇄 불변 영역에 융합된 중쇄 가변 영역); 대안적으로, 항-KIR3DL2 항체는 AZ158 항체로부터의 가변 영역 또는 CDR 서열을 갖는 항체 이외의 항체 일 수 있다.

[0161] 항체 19H12

[0162] 항체 19H12의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다:

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTY
TGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDMATYFCARNGNFGYYFDYWGGQTT
LTVSS

(SEQ ID NO: 5).

[0163] 항체 19H12의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다:

[0164] 항체 19H12의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다:

DVLMQTPLSLPVSLGDQASFSRQQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPSLLIYKVSNRFS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDLGYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK

(SEQ ID NO: 6).

[0165] 일 양태에서, 항체를 코딩하는 정제된 폴리펩티드가 제공되고, 여기서 항체는 SEQ ID NO: 9에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 GYTFTNFGMN, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열 (예를 들어, NFGMN (SEQ ID NO: 7), GYTFTN (SEQ ID NO: 8))을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR1 영역; SEQ ID NO: 10에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 WINTYTGEPTYADDF, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열 (예를 들어, WINTYTGE (SEQ ID NO: 11))을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR2 영역; SEQ ID NO: 12에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 NGNFGYYFDY, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR3 영역; SEQ ID NO: 13에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 RSSQNIVHSNGNTYLE, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 LCDR1 영역; SEQ ID NO: 14에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 KVSNRFS, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 LCDR2 영역; 및/또는 SEQ ID NO: 15에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 FQGSHVPFT, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산에 의해 치환 또는 결실될 수 있거나, 또는 서열은 하나 이상의 아미노산의 삽입을 포함할 수 있는 것인 LCDR3 영역을 포함한다.

[0167] 다른 양태에서, 다음을 포함하는, 인간 KIR3DL2에 결합하는 항체가 제공된다:

[0168] (a) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 5의 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0169] (b) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 6의 경쇄 가변 영역; 및/또는

[0170] (c) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 5의 중쇄 가변 영역; 및 하나 이상의 이들 아미노산이 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 6의 경쇄 가변 영역; 및/또는

[0171] (d) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 7-9, 10-11 및 12에 표시된 바와 같은 중쇄 CDR 1, 2 및 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 아미노산 서열;

[0172] 및/또는

[0173] (e) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 13, 14 또는 15에 표시된 바와 같은 경쇄 CDR 1, 2 및 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) 아미노산 서열; 및/또는

[0174] (f) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 7, 8 또는 9, 10 또는 11 및 12로 표시된 바와 같은 중쇄 CDR 1, 2 및 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 아미노산 서열; 및 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 13, 14 또는 15로 표시된 바와 같은 경쇄 CDR 1, 2 및 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) 아미노산 서열; 및/또는

[0175] (g) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 중쇄 가변 영역; 및/또는

- [0176] (h) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 경쇄 가변 영역.
- [0177] 항체 12B11
- [0178] 항체 12B11의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다:
- QLVQSGPELKNPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWWKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYA
DDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLLKNEEDTATYFCAHGPWLAYWGQGTLTVTS
(SEQ ID NO: 16).
- [0179]
- [0180] 항체 12B11의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다:
- DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINVYLSWFQQKPGKSPKTLIYRAIRLVDGVPSRF
SGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYYCLQYDELPYTFGGGTGLEIE
(SEQ ID NO: 17).
- [0181]
- [0182] 일 양태에서, 항체를 코딩하는 정제된 폴리펩티드가 제공되고, 여기서 항체는 SEQ ID NO: 20에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 GYTFTNYGMN, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열 (예를 들어, NYGMN (SEQ ID NO: 18), GYTFTN (SEQ ID NO: 19))을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR1 영역; SEQ ID NO: 21에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 WINTYTGEPTYADDFKG, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열 (예를 들어, WINTYTGEPT (SEQ ID NO: 22))을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR2 영역; SEQ ID NO: 23에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 GPWLAY, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR3 영역; SEQ ID NO: 24에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 KASQDINVYLS, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 LCDR1 영역; SEQ ID NO: 25에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 RAIRLVD, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 LCDR2 영역; SEQ ID NO: 26에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 LQYDELPYT, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산에 의해 치환 또는 결실될 수 있는 것인, LCDR3 영역을 포함한다.
- [0183] 다른 양태에서, 다음을 포함하는, 인간 KIR3DL2에 결합하는 항체가 제공된다:
- [0184] (a) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 16의 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0185] (b) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 17의 경쇄 가변 영역; 및/또는
- [0186] (c) 하나 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산에 의해 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 16의 중쇄 가변 영역; 및 1, 2, 3개 이상의 이들 아미노산이 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 17의 경쇄 가변 영역; 및/또는
- [0187] (d) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 18, 19 또는 20, 21 또는 22 및 23에 표시된 바와 같은 중쇄 CDR 1, 2 및 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 아미노산 서열; 및/또는
- [0188] (e) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 24, 25 및 26에 표시된 바와 같은 경쇄 CDR 1, 2 및 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) 아미노산 서열; 및/또는
- [0189] (f) 임의의 CDR의 하나 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 18, 19 또는 20, 21 또는 22 및 23에 표시된 바와 같은 중쇄 CDR 1, 2 및 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 아미노산 서열; 및 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 24, 25 및 26에 표시된 바와 같은 경쇄 CDR 1, 2 및 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) 아미노산 서열; 및/또는
- [0190] (g) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서

열을 갖는 가변 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0191] (h) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 경쇄 가변 영역.

[0192] 항체 2B12

[0193] 항체 2B12의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다 (카바트 정의 CDR은 밑줄표시됨):

QIQLVQSGPELKKPGETVRISCKASGYTFTTTAGMQWVQKTPGK
GLKWIGWINSHSGVPKYAEDFKGRFAFSLETSASTAYLQISTLK
NEDTATYFCARGGDEGVMDYWGQGTSTVTS

[0194] (SEQ ID NO: 32).

[0195] 항체 2B12의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기에 열거된다 (카바트 CDR은 밑줄표시됨):

DIVMTQSHKFMSTSLGDRVSFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGQ
SPKLLIYWTSTRHTGVDPDRFTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALY
YCQQHYSTPWTIFGGGKLEIK

[0196] (SEQ ID NO: 33).

[0197] 일 양태에서, 항체를 코딩하는 정제된 폴리펩티드가 제공되고, 항체는 SEQ ID NO: 36에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 GYTFTTAGMQ, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열 (예를 들어, GYTFTT (SEQ ID NO: 34), 또는 TAGMQ (SEQ ID NO: 35))을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR1; SEQ ID NO: 37에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 WINSHSGVPKYAEDFKG, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열 (예를 들어, WINSHSGVP (SEQ ID NO: 38))을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR2 영역; SEQ ID NO: 39에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 GGDEGVMDY (임의로 트립토판 잔기 더 포함), 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 HCDR3 영역; SEQ ID NO: 40에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 KASQDVSTAVA, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 LCDR1 영역; SEQ ID NO: 41에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 WTSTRHT, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인 LCDR2 영역; SEQ ID NO: 42에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 QQHYSTPWT, 또는 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열을 포함하고, 하나 이상의 이들 아미노산은 상이한 아미노산에 의해 치환 또는 결실될 수 있는 것인 LCDR3 영역을 포함한다.

[0198] 다른 양태에서, 다음을 포함하는, 인간 KIR3DL2에 결합하는 항체가 제공된다:

[0199] (a) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 잔기로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 34, 35 또는 36 (HCDR1), 37 또는 38 (HCDR2) 및 39 (HCDR3)에 표시된 바와 같은, 중쇄 CDR 1, 2 및 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 아미노산 서열; 및/또는

[0200] (b) 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 40, 41 및 42에 표시된 바와 같은 경쇄 CDR 1, 2 및 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) 아미노산 서열; 및/또는

[0201] (c) 임의의 CDR의 하나 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, 각각 SEQ ID NO: 34, 35 또는 36 (HCDR1), 37 또는 38 (HCDR2) 및 39 (HCDR3)에 표시된 바와 같은, 중쇄 CDR 1, 2 및 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 아미노산 서열; 및 임의의 CDR의 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 40, 41 및 42에 표시된 바와 같은 경쇄 CDR 1, 2 및 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) 아미노산 서열; 및/또는

[0202] (d) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 32 또는 48-51의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0203] (e) 1, 2, 3개 이상의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산으로 치환될 수 있는 것인, SEQ ID NO: 33 또는 43-47의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 경쇄 가변 영역.

- [0204] 본 명세서의 임의의 구현예의 다른 양태에서, 중쇄 및 경쇄의 임의의 CDR 1, 2 및 3은 이의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 인접한 아미노산의 서열, 및/또는 상응하는 SEQ ID NO에 열거된 특정 CDR 또는 CDR의 세트와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0205] 다른 양태에서, 임의의 상기 항체에 대해, (a) 내지 (h)의 단일클론 항체와 KIR3DL2 결합에 대해 경쟁하는 항체를 제공한다.
- [0206] 인간화 항체
- [0207] 다른 양태에서, 본 발명의 치료 방법에서 사용되는 항-KIR3DL2 항체는 인간화 항체, 예를 들어, 하기 표 B에 표시된 2B12 및 10G5 가변 영역으로부터 선택되는 VH 및 VL을 갖는 인간화 2B12 또는 10G5 항체이다.
- [0208] 예를 들어, 인간화 2B12 항체는 다음을 포함할 수 있다:
- [0209] (a) SEQ ID NO: 34, 35 또는 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;
- [0210] (b) SEQ ID NO: 37 또는 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;
- [0211] (c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- [0212] (d) SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0213] (e) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2;
- [0214] (f) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3; 및
- [0215] (g) 인간 프레임워크 서열.
- [0216] 일 구현예에서, 인간화 항체는 JH6과 함께 인간 아군 VH1 및/또는 VH7로부터의 중쇄 프레임워크를 포함하고, 임의로 항체는 IGHJ6*01과 함께, IGHV7-4-1*02 및/또는 IGHV1-c*01을 포함한다. 일 구현예에서, 인간화 항체는 JH4, 임의로 IGKJ4*01과 함께, 인간 아군 VK1 및/또는 VK4, 임의로 IGKV4-1*01 및/또는 IGKV1-39*01로부터의 경쇄 프레임워크를 포함한다.
- [0217] 임의로 인간 프레임워크는 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, 역돌연변이를 포함한다.
- [0218] 다른 양태에서, 인간화 항체는 SEQ ID NO: 48-51의 인간화 2B12의 VH 도메인과 적어도 약 80% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 이상의 동일성)을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 다른 특정 양태에서, 인간화 항체는 (a) 인간 VH 도메인에 도입된 비-인간 CDR 잔기를 포함하는 VH 도메인으로서, SEQ ID NO: 48-51의 인간화 2B12 VH와 적어도 약 80% (예컨대 적어도 90%, 95%, 97%, 98%) 동일한 VH 도메인, 및 (b) 인간 VL 도메인에 도입된 비-인간 CDR 잔기를 포함하는 VL 도메인으로서, SEQ ID NO: 43-47의 인간화 2B12 VL과 적어도 약 80% (예컨대 적어도 90%, 95%, 97%, 98%) 동일한 VL 도메인을 포함한다.
- [0219] 다른 양태에서, 인간화 항체는 SEQ ID NO: 57-61의 인간화 10G5의 VH 도메인과 적어도 약 80% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 이상의 동일성)을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 다른 특정 양태에서, 인간화 항체는 (a) 인간 VH 도메인에 도입된 비-인간 CDR 잔기를 포함하는 VH 도메인으로서, SEQ ID NO: 57-61의 인간화 10G5 VH와 적어도 약 80% (예컨대 적어도 90%, 95%, 97%, 98%) 동일한 VH 도메인, 및 (b) 인간 VL 도메인에 도입된 비-인간 CDR 잔기를 포함하는 VL 도메인으로서, SEQ ID NO: 52-56의 인간화 10G5 VL과 적어도 약 80% (예컨대 적어도 90%, 95%, 97%, 98%) 동일한 VL 도메인을 포함한다.
- [0220] 10G5 또는 2B12 항체는 천연 또는 조작된 인간 IgG 불변 도메인을 더 포함할 수 있다. 임의로 불변 도메인은 임의로 Fc 수용체 결합을 증가시키기 위한 변형을 더 포함하는, IgG1 도메인이다.

표 B

항체 도메인	아미노산 서열 (SEQ ID NO)
2B12-L0	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQPPKLLIYWTSTRHTGVPD RFGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 43)
2B12-L1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQPPKLLIYWTSTRHTGVPD RFGSGSGTDYTLTISLQAEDVAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 44)
2B12-L2	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQPPKLLIYWTSTRHTGVPD RFGSGSGTDYTLTISVQAEDVAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 45)
2B12-L3	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWTSTRHTGVPD RFGSGSGTDYTLTISVQAEDVAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 46)
2B12-L4	DIVMTQSHKFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWTSTRHTGVPD RFGSGSGTDYTLTISVQAEDVAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 47)
2B12-H1	QVQLVQSGSELKPGASVKVSKASGYFTTAGMQWVQKSPGGLEWMGWINSHSGVPKY AEDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARGGDEGVMDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 48)
2B12-H2	QIQLVQSGSELKPGASVKVSKASGYFTTAGMQWVRQAPGGLEWIGWINSHSGVPKY AEDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARGGDEGVMDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 49)
2B12-H3	QIQLVQSGSELKPGASVKVSKASGYFTTAGMQWVQKSPGGLEWIGWINSHSGVPKY AEDFKGRFAFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARGGDEGVMDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 50)
2B12-H4	QIQLVQSGSELKPGASVKVSKASGYFTTAGMQWVQKTPGKLEWIGWINSHSGVPKY AEDFKGRFAFLDTSASTAYLQISSLKAEDTAVYFCARGGDEGVMDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 51)
10G5-L0	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLLYAATNLADGVPS RFGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 52)
10G5-L2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPQLLVYAATNLADGVPS RFGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 53)
10G5-L3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPQLLVYAATNLADGVPS RFGSGSGTQYTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 54)
10G5-L4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKAPQLLVYAATNLADGVPS RFGSGSGTQYTLTINSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 55)
10G5-L5	DIQMTQSPSSLSASVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKAPQLLVYAATNLADGVPS RFGSGSGTQYTLTINSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 56)
10G5-H0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYTMHWVRQAPGGLEWMGYINPSSGYTEN

[0221]

	NRKFKDRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARLGKGLLPFFDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 57)
10G5-H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYTMHWVRQAPGGLEWIGYINPSSGYTEN NRKFKDKTTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLGKGLLPFFDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 58)
10G5-H4	QVQLQQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVRQAPGGLEWIGYINPSSGYTEN NRKFKDKTTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLGKGLLPFFDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 59)
10G5-H5	QVQLVQSGAELARPGASVKVSKASGYFTSYTMHWVRQAPGGLEWIGYINPSSGYTEN NRKFKDKTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLGKGLLPFFDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 60)
10G5-H6	QVQLQQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVQRPGGLEWIGYINPSSGYTEN NRKFKDKTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLGKGLLPFFDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 61)

[0222]

- [0223] 일 구현예에서, 인간화 2B12 단일클론 항체는
- [0224] (a) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0225] (b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0226] 일 구현예에서, 인간화 2B12 단일클론 항체는
- [0227] (a) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0228] (b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0229] 일 구현예에서, 인간화 10G5 단일클론 항체는
- [0230] (a) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0231] (b) SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0232] 일 구현예에서, 인간화 10G5 단일클론 항체는
- [0233] (a) SEQ ID NO: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0234] (b) SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0235] 일 구현예에서, 인간화 2B12 항체는 라쿠타반으로서 알려진, 항체 IPH4102 (Innate Pharma, France)의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열이거나 또는 그를 포함한다 (참조: WHO Drug Information, Vol. 32, No. 4, 2018). 라쿠타반은 인간화 2B12 항체 (2B12의 카뎀 중쇄 및 경쇄 CDR 1, 2, 및 3을 가짐)이고 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0236] 임의의 적합한 항체가 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이지만, 일 양태에서, 본 명세서에 기술된 임의의 항-KIR3DL2 항체를 포함하여, 기지의 항-KIR3DL2 항체와 동일한 면적 또는 영역에 결합하는 항체가 사용된다. 항-KIR3DL2 항체는 SEQ ID NO: 1 (또는 이의 하위서열)의 KIR3DL2 폴리펩티드의 잔기 1-192, 잔기 1-98, 또는 잔기 99-192에 상응하는 절편 내 적어도 하나의 잔기와 적어도 부분적으로 중복되거나, 또는 그를 포함하는 에피토프에 결합할 수 있다. 일 구현예에서, 에피토프의 모든 핵심 잔기는 SEQ ID NO: 1의 KIR3DL2 폴리펩티드의 잔기 1-192, 잔기 1-98 또는 잔기 99-192에 상응하는 절편 내에 있다. 일 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 1의 KIR3DL2 폴리펩티드의 잔기 1-192, 1-98 또는 99-192에 상응하는 절편 내 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7개 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합한다. 바람직하게, 항체가 결합하는 잔기는 KIR3DL2 폴리펩티드의 표면 상에 존재한다.
- [0237] 임의로, 항체는 SEQ ID NO: 1의 잔기 P179 및/또는 잔기 S181을 포함하는 에피토프에 결합한다. 임의로, 항체는 SEQ ID NO: 1의 N99, H100, E130, H131, F132, V178, P179, H180, S181, P182, Y183 및/또는 잔기 Q184로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합한다.
- [0238] PCT/EP2013/069302 및 PCT/EP2013/069293은 일련의 돌연변이체 인간 KIR3DL2 폴리펩티드의 시험을 기술한다. KIR3DL2 돌연변이체로 형질감염된 세포에 대한 항-KIR3DL2 항체의 결합을 측정하였고 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드 (SEQ ID NO: 1)에 결합하는 항-KIR3DL2 항체의 능력을 비교하였다. 본 명세서에서 사용되는 항-KIR3DL2 항체 및 돌연변이체 KIR3DL2 폴리펩티드 간 결합의 감소는 결합 친화성의 감소 (예를 들어, 특정 돌연변이체를 발현하는 세포의 FACS 시험같은 기지 방법, 또는 돌연변이체 폴리펩티드와의 결합의 Biacore 시험으로 측정) 및/또는 항-KIR3DL2 항체의 총 결합 능력의 감소 (예를 들어, 폴리펩티드 농도 대비 항-KIR3DL2 항체 농도의 그래프에서 Bmax 감소로 입증)가 존재한다는 것을 의미한다. 결합의 유의한 감소는 돌연변이된 잔기가 항-KIR3DL2 항체와의 결합에 직접적으로 관여되거나 또는 항-KIR3DL2 항체가 KIR3DL2에 결합될 때 결합 단백질에 밀접하게 근접한다는 것을 의미한다. 따라서 항체 에피토프는 이러한 잔기를 포함할 수 있고 이러한 잔기와 공간적으로 인접한 추가 잔기를 포함할 수 있다.
- [0239] 일부 구현예에서, 결합의 유의한 감소는 항-KIR3DL2 항체 및 돌연변이체 KIR3DL2 폴리펩티드 간 결합 친화성 및/또는 능력이 항체 및 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드 (예를 들어, SEQ ID NO: 1로 표시된 폴리펩티드) 간 결합에 비해서 40% 초과, 50% 초과, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과까지 감소된다는 것을 의미한다. 일정 구현예에서, 결합은 검출 한계 이하로 감소된다. 일부 구현예에서, 결합의 유의한 감소는 돌연변이체 KIR3DL2 폴리펩티드에 대한 항-KIR3DL2 항체의 결합이 항-KIR3DL2 항체 및 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드 (예를 들어, SEQ ID NO: 1에 표시된 세포의 도메인) 간에 관찰된

결합의 50% 미만 (예를 들어, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% 또는 10% 미만)일 때 입증된다. 이러한 결합 측정은 당분야에 공지된 다양한 결합 어세이를 사용해서 할 수 있다. 이러한 한 어세이의 특징에는 실시예 부분에서 기술된다.

- [0240] 일부 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드 (예를 들어, SEQ ID NO: 1)의 잔기가 치환된 돌연변이체 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해 유의하게 더 낮은 결합을 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 약식 표기법에서, 형태는 야생형 잔기: 폴리펩티드 내 위치: 돌연변이체 잔기이고, SEQ ID NO: 1에 표시된 바와 같은 잔기의 번호매김에 따른다.
- [0241] 임의로, 항체는 SEQ ID NO: 1의 잔기 N99, H100, E130, H131, F132, V178, P179, H180, S181, P182, Y183 및/또는 잔기 Q184에서 치환을 갖는 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해 감소된 결합을 갖는다.
- [0242] 일부 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 SEQ ID NO: 1의 서열을 갖는 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하지만, 하기 돌연변이: P179T 및/또는 S181T (SEQ ID NO: 1에 대해) 중 어느 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4)을 갖는 돌연변이체 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해 감소된 결합을 갖는다. 일 구현예에서, 돌연변이체 KIR3DL2에 대한 결합은 야생형 KIR3DL2에 대한 결합과 비교하여 유의하게 감소된다.
- [0243] 일부 구현예에서, 항-KIR3DL2 항체는 야생형 KIR3DL2 폴리펩티드 (예를 들어, SEQ ID NO: 1) 내 잔기 1-98, 잔기 99-292, 또는 잔기 99-192 (또는 이의 하위서열)에 상응하는 절편 내 잔기가 상이한 아미노산으로 치환된 돌연변이체 KIR3DL2 폴리펩티드에 대해 유의하게 더 낮은 결합을 나타낸다.
- [0244] 일 양태에서, 항체는 단일클론 항체 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11과 경쟁할 수 있고, 단일클론 항체 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11와 KIR3DL2 분자 상의 실질적으로 또는 본질적으로 동일하거나, 또는 동일한, 에피토프 또는 "에피토프 부위"를 인식하고 결합하거나, 또는 그에 대한 면역특이성을 갖는다. 다른 구현예에서, 단일클론 항체는 항체 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11의 유도체 또는 단편이거나, 또는 그로 이루어진다.
- [0245] 항체가 항체 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11과 동일한 에피토프에 결합할 수 있지만, 적합한 항체는 항체가 KIR3DL2에 결합하고 바람직한 기능성을 갖는 한 KIR3DL2 폴리펩티드의 임의의 부분을 인식할 수 있고 그에 대해 발생시킬 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, KIR3DL2, 예를 들어, 인간 KIR3DL2의 임의의 단편, 또는 KIR3DL2 단편의 임의의 조합이 항체를 발생시키기 위한 면역원으로서 사용될 수 있고, 항체는 그들이 본 명세서에 기술된 바와 같이 KIR3DL2 발현 NK 세포에 대해 그렇게 할 수 있는 한, KIR3DL2 폴리펩티드 내 임의의 위치의 에피토프를 인식할 수 있다. 일 구현예에서, 인식된 에피토프는 세포 표면 상에 존재하고, 즉, 그들은 세포의 외부에 존재하는 항체에 접근가능하다. 임의로, 에피토프는 항체 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11에 의해 특이적으로 인식되는 에피토프이다. 추가로, KIR3DL2 내 별개 에피토프를 인식하는 항체는 예를 들어 상이한 개체 간에 최대 효능 및 폭으로 KIR3DL2 폴리펩티드에 결합하도록 병용하여 사용될 수 있다.
- [0246] 항체는 당분야의 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 그들은 KIR3DL2 폴리펩티드, 임의로 인간 KIR3DL2 폴리펩티드를 포함하는 면역원으로, 비-인간 동물, 임의로 마우스의 면역화에 의해 생산된다. KIR3DL2 폴리펩티드는 인간 KIR3DL2 폴리펩티드의 전체 길이 서열, 또는 이의 단편 또는 유도체, 전형적으로 면역원성 단편, 즉, KIR3DL2 폴리펩티드를 발현하는 세포의 표면 상에 노출된 에피토프, 임의로 AZ158, 10G5, 19H12, 2B12 또는 12B11 항체에 의해 인식되는 에피토프를 포함하는 폴리펩티드의 일부분을 포함할 수 있다. 이러한 단편은 전형적으로 성숙한 폴리펩티드 서열의 적어도 약 7개의 연속적인 아미노산, 또는 이의 적어도 약 10개의 연속적인 아미노산을 함유한다. 전형적으로 단편은 수용체의 세포외 도메인으로부터 본질적으로 유래된다. 일 구현예에서, 면역원은 전형적으로 세포의 표면에서, 지질막에 야생형 인간 KIR3DL2 폴리펩티드를 포함한다. 일 구현예에서, 면역원은 임의로 처리 또는 용해된, 온전한 세포, 특히 온전한 인간 세포를 포함한다. 다른 구현예에서, 폴리펩티드는 재조합 KIR3DL2 폴리펩티드이다.
- [0247] 항원으로 비-인간 포유동물을 면역화시키는 단계는 마우스에서 항체의 생산을 자극하기 위해 당분야에 충분히 공지된 임의의 방식으로 수행될 수 있다 (참조: 예를 들어, E. Harlow and D. Lane, Antibodies: A Laboratory Manual., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1988), 이의 전체 개시는 참조로 본 명세서에 편입됨). 면역원은 임의로 보조제, 예컨대 완전 또는 불완전 프로인트 보조제와 함께, 완충액 중에 현탁 또는 용해된다. 항원의 양, 완충제 유형 및 보조제의 양을 결정하는 방법은 당업자에게 충분히 공지되어 있고 임의의 방식으로 제한되지 않는다. 이들 매개변수는 상이한 면역원에 대해 상이할 수 있지만, 쉽게 밝힐 수 있다.

- [0248] 유사하게, 항체의 생산을 자극하기에 충분하나 면역화의 빈도 및 위치는 또한 당분야에 충분히 공지되어 있다. 전형적인 면역화 프로토콜에서, 비-인간 동물은 1일 및 다시 약 1주 후에 항원이 복강내로 주사된다. 이것은 임의로 불완전 프로인트 보조제같은 보조제와 함께, 대략 20일에 항원의 리콜 주사가 후속된다. 리콜 주사는 정맥내로 수행되고 며칠의 연속일 동안 반복될 수 있다. 이것은 전형적으로 보조제없이, 정맥내로 또는 복강내로, 40일에 부스터 주사가 후속된다. 이러한 프로토콜은 약 40일 후에 항원-특이적 항체-생산 B 세포의 생산을 일으킨다. 다른 프로토콜은 또한 면역화에 사용된 항원에 대한 항체를 발현하는 B 세포의 생산을 그들이 일으킨다면 사용될 수 있다.
- [0249] 다클론 항체 제조의 경우, 면역화된 비-인간 동물로부터 혈청을 수득하고 그에 존재하는 항체는 충분히 공지된 기술을 통해 분리된다. 혈청은 KIR3DL2 폴리펩티드와 반응하는 항체를 수득하기 위해서 고형 지지체에 연결된 상기 기재된 임의 면역원을 사용해 친화성 정제될 수 있다.
- [0250] 대안적인 구현예에서, 비-면역화 비-인간 포유동물로부터의 림프구를 분리시키고, 시험관내에서 성장시킨 다음에, 세포 배양물 중 면역원에 노출시킨다. 이어서 림프구를 수확하고 하기 기술된 융합 단계를 수행한다.
- [0251] 예시적인 단일클론 항체의 경우 다음 단계는 면역화된 비-인간 포유동물로부터 비장세포의 분리 및 항체-생산 하이브리도마를 형성시키기 위해 불멸화 세포와 이들 비장세포의 후속 융합이다. 비-인간 포유동물로부터 비장세포의 분리는 당분야에 충분히 공지되어 있고 전형적으로 마취된 비-인간 포유동물로부터 비장을 제거하는 단계, 작은 조각으로 이를 절단하는 단계 및 단일 세포 현탁액을 생산하기 위해서 적절한 완충액으로 세포 스트레이터의 나일론 메쉬를 통해 비장 피막으로부터 비장세포를 짜내는 단계를 포함한다. 세포를 세척하고, 원심분리하고, 임의의 적혈 세포를 용해시키는 완충액에 재현탁시킨다. 다시 용액을 원심분리하고 펠렛에 남은 림프구를 최종적으로 신선한 완충액에 재현탁시킨다.
- [0252] 분리되어 단일 세포 현탁액으로 존재하면, 림프구는 불멸 세포주에 융합시킬 수 있다. 전형적으로 이것은 마우스 골수종 세포주이지만, 하이브리도마를 생성시키는데 유용한 많은 다른 불멸 세포주가 당분야에 공지되어 있다. 쥐와 골수종 세포주는 제한없이, Salk Institute Cell Distribution Center (San Diego, U. S. A.)에서 입수가 가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양 유래의 것, 미국 생물자원 센터 (American Type Culture Collection) (Rockville, Maryland U. S. A.)에서 입수가 가능한 X63 Ag8653 및 SP-2 세포를 포함한다. 융합은 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용해 실시된다. 최종 하이브리도마는 비융합된, 부모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 선별 배지에서 성장된다. 예를 들어, 부모 골수종 세포가 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT)가 결여되면, 하이브리도마용 배양 배지는 전형적으로, HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지하는 물질인, 하이포잔틴, 아미놉테린, 및 티미딘 (HAT 배지)를 포함할 것이다.
- [0253] 하이브리도마는 전형적으로 마크로파지의 피더층 상에서 성장된다. 마크로파지는 비장세포를 분리하는데 사용된 비-인간 포유동물의 한배로부터 유래될 수 있고 전형적으로 하이브리도마를 플레이트하기 전 수일에 불완전 프로인트 보조제 등으로 프라임된다. 융합 방법은 [Goding, "Monoclonal Antibodies: Principles and Practice," pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]에 기술되어 있으며, 이의 개시를 참조로 본 명세서에 편입시킨다.
- [0254] 세포는 콜로니 형성 및 항체 생산에 충분한 시간 동안 선택 배지에서 성장되게 한다. 일반적으로 이것은 약 7일 내지 약 14일이다.
- [0255] 다음으로, 하이브리도마 콜로니는 KIR3DL2 폴리펩티드 유전자 산물, 임의로 항체 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11에 의해 특이적으로 인식되는 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체의 생산에 대해 어세이된다. 전형적으로 어세이는 비색 ELISA-유형 어세이지만, 하이브리도마가 성장하는 웰에 적합화될 수 있는 임의 어세이가 적용될 수 있다. 다른 어세이는 방사면역어세이 또는 형광 활성화 세포 분류를 포함한다. 바람직한 항체 생산에 양성인 웰은 하나 이상의 별개 콜로니가 존재하는지 여부를 결정하기 위해 조사된다. 하나 초과의 콜로니가 존재하면, 세포는 재클로닝되고 성장시켜서 오직 단일 세포가 바람직한 항체를 생산하는 콜로니를 생성시킨다는 것을 보장한다. 전형적으로, 항체는 또한 KIR3DL2 폴리펩티드, 예를 들어, KIR3DL2-발현 세포에 결합하는 능력에 대해서도 시험될 것이다.
- [0256] 단일클론 항체를 생산한다고 확인된 하이브리도마는 DMEM 또는 RPMI-1640 같은 적절한 배지에서 더 많은 양으로 성장될 수 있다. 대안적으로, 하이브리도마 세포는 동물에서 복수 종양으로서 생체내에서 성장될 수 있다. 바람직한 단일클론 항체를 생산하도록 충분한 성장 이후에, 단일클론 항체를 함유하는 성장 배지 (또는 복수

액)는 세포로부터 분리되어 그에 존재하는 단일클론 항체를 정제한다. 전형적으로, 정제는 겔 전기영동, 투석, 단백질 A 또는 단백질 G-세파로스, 또는 고정 지지체 예컨대 아가로스 또는 세파로스 비드에 연결된 항-마우스 Ig를 사용한 크로마토그래피 (모두 예를 들어, [Antibody Purification Handbook, Biosciences, publication No. 18-1037-46, Edition AC]에 기술되었으며, 이 개시를 참조로 본 명세서에 편입시킴)에 의해 달성된다. 전형적으로 결합된 항체는 항체-함유 분획의 즉시 중화와 함께 저 pH 완충액 (pH 3.0 이하의 글리신 또는 아세트이트 완충액)을 사용하여 단백질 A/단백질 G 컬럼으로부터 용리된다. 이들 분획을 플링하고, 투석하며 필요에 따라 농축시킨다.

[0257] 단일한 분명한 콜로니가 존재하는 양성 웰은 전형적으로 오직 하나의 단일클론 항체가 검출 및 생산된다는 것을 보증하기 위해서 재클로닝 및 재어세이된다.

[0258] 항체는 또한 예를 들어, 참조로 본 명세서에 그 전체가 편입되는, [Ward et al. Nature, 341 (1989) p. 544]에 개시된 바와 같이, 면역글로불린의 조합 라이브러리의 선택을 통해 생산될 수 있다.

[0259] 관심 항원, 즉, KIR3DL2, 특히 또는 본질적으로 단일클론 항체 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11와 동일한 영역, 결정부 또는 에피토프에 결합하는 하나 이상의 항체의 확인은 항체 경쟁을 평가할 수 있는 다양한 면역학적 스크리닝 어세이 중 어느 하나를 사용해 쉽게 결정될 수 있다. 이러한 많은 어세이들이 통상적으로 실시되며 당분야에 충분히 공지되어 있다 (참조: 예를 들어, 참조로 특별히 본 명세서에 편입되는, 1997년 8월 26일에 공개된, 미국 특허 제5,660,827호).

[0260] 예를 들어, 조사하려는 시험 항체가 상이한 출처의 동물로부터 획득되거나, 또는 심지어 상이한 Ig 이소타입인 경우에, 대조군 (예를 들어, AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11) 및 시험 항체를 혼합 (또는 사전흡착)하고 KIR3DL2 폴리펩티드를 함유하는 샘플에 도포하는 단순 경쟁 어세이가 적용될 수 있다. 웨스턴 블롯팅 및 BIACORE 분석의 사용을 기반으로 하는 프로토콜이 이러한 경쟁 연구에서 사용에 적합하다.

[0261] 일정 구현예에서, 대조군 항체 (예를 들어, AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11)를 다양한 양의 시험 항체 (예를 들어, 약 1:10 또는 약 1:100)와 KIR3DL2 항원 샘플에 도포되기 전 시간 동안 사전 혼합한다. 다른 구현예에서, 대조군 및 다양한 양의 시험 항체는 KIR3DL2 항원 샘플에 노출 동안 단순히 혼합될 수 있다. 결합 항체를 유리 항체와 (예를 들어, 미결합 항체를 제거하기 위해 분리 또는 세척 기술 사용에 의해) 구별할 수 있고, 2B12를 시험 항체와 (예를 들어, 종-특이적 또는 이소타입-특이적 2차 항체의 사용 또는 검출가능 표지로 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11을 특이적으로 표지하여) 구별할 수 있다면, 시험 항체가 항원에 대한 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11의 결합을 감소시키는지 여부를 결정할 수 있다. 완전히 무관한 항체의 부재 하에서 (표지된) 대조군 항체의 결합은 높은 값의 대조군으로서 제공될 수 있다. 낮은 값의 대조군은 표지된 (AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11) 항체를 정확히 동일한 유형의 미표지 항체 (AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11)와 인큐베이션시켜서 획득될 수 있고, 여기서 경쟁이 일어나고 표지된 항체의 결합을 감소시킨다. 시험 어세이에서, 시험 항체의 존재 하에서 표지된 항체 반응성의 유의한 감소는 표지된 (AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11) 항체와 "교차-반응" 또는 경쟁하는 시험 항체를 의미한다. 약 1:10 내지 약 1:100의 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11:시험 항체의 임의 비율에서, 적어도 약 50%, 예컨대 적어도 약 60%, 또는 보다 바람직하게 적어도 약 80% 또는 90% (예를 들어, 약 65-100%) 까지 KIR3DL2 항원에 대한 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11의 결합을 감소시키는 임의의 시험 항체가 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 이러한 시험 항체는 적어도 약 90% (예를 들어, 약 95%)까지 KIR3DL2 항원에 대한 AZ158, 19H12, 2B12 또는 12B11의 결합을 감소시킬 것이다.

[0262] 경쟁은 또한 예를 들어, 유세포측정 시험으로 평가될 수 있다. 이러한 시험에서, 소정 KIR3DL2 폴리펩티드를 보유하는 세포를 먼저, 예를 들어, 2B12와 인큐베이션시키고, 그 다음으로 플루오로크롬 또는 바이오틴으로 표지된 시험 항체와 인큐베이션시킬 수 있다. 항체는 2B12의 포화량과 사전인큐베이션 시 획득된 결합이 2B12와 사전인큐베이션없이 항체에 의해 획득된 결합 (형광을 통해 측정시)의 약 80%, 바람직하게 약 50%, 약 40% 이하 (예를 들어, 약 30%, 20% 또는 10%)이면 2B12와 경쟁한다고 한다. 대안적으로, 항체는 시험 항체의 포화량과 사전인큐베이션된 세포 상의 (플루오로크롬 또는 바이오틴에 의해) 표지된 2B12 항체로 획득된 결합이 시험 항체와 사전인큐베이션되지 않은 결합의 약 80%, 바람직하게 약 50%, 약 40% 이하 (예를 들어, 약 30%, 20% 또는 10%)이면 2B12와 경쟁한다고 한다.

[0263] 에피토프 영역 내에서 항체가 결합하는지 여부의 결정은 당업자에게 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이러한 맵핑/특징규명 방법의 일례로서, 항-KIR3DL2 항체에 대한 에피토프 영역은 개별 Kir3DL2 단백질에서 노출된 아민/카르복실의 화학적 변형을 사용한 에피토프 "풋-프린팅"을 통해 결정될 수 있다. 이러한 풋-프린팅 기술의 특정 일례는 HXMS (hydrogen-deuterium exchange detected by mass spectrometry)의 사용으로서, 여기서

수용체 및 리간드 단백질 아미드 양자의 수소/중수소 교환, 결합, 및 역교환이 일어나고, 단백질 결합에 참여하는 골격 아미드 기는 역 교환으로부터 보호되고 그러므로 중수소화된 채로 남을 것이다. 관련 영역은 펩티드 단백질 가수분해, 신속 마이크로보어 고성능 액상 크로마토그래피 분리, 및/또는 전자분무 이온화 질량 분광법에 의해 이러한 지점에서 확인될 수 있다 (참조: 예를 들어, Ehring H, *Analytical Biochemistry*, Vol. 267 (2) pp. 252-259 (1999) Engen, J. R. 및 Smith, D. L. (2001) *Anal. Chem.* 73, 256A-265A). 적합한 에피토프 확인 기술의 다른 예는 핵 자기 공명 에피토프 맵핑 (NMR)으로서, 여기서는 전형적으로 항체같은 항원 결합 펩티드와 복합체 형성된 항원 및 유리 항원의 2차원 NMR 스펙트럼에서 신호의 위치를 비교한다. 항원은 전형적으로 15N으로 선택적으로 동위원소적으로 표지되어서 오직 항원에 상응하는 신호가 NMR-스펙트럼에서 확인되고 항원 결합 펩티드로부터의 신호는 보이지 않는다. 항원 결합 펩티드와 상호작용에 관여하는 아미노산으로부터 기원하는 항원 신호는 전형적으로 유리 항원의 스펙트럼과 비교하여 복합체의 스펙트럼에서 위치가 이동될 것이고, 결합에 관여하는 아미노산은 그 방식을 확인할 수 있다 (참조: 예를 들어, Ernst Schering Res Found Workshop. 2004; (44): 149-67; Huang et al., *Journal of Molecular Biology*, Vol. 281 (1) pp. 61-67 (1998); 및 Saito and Patterson, *Methods*. 1996 Jun; 9 (3): 516-24).

[0264] 에피토프 맵핑/특징규명은 또한 질량 분광법 방법을 사용해 수행될 수 있다 (참조: 예를 들어, Downard, *J Mass Spectrom.* 2000 Apr; 35 (4): 493-503 및 Kiselar and Downard, *Anal Chem.* 1999 May 1; 71 (9): 1792-1801).

프로테아제 분해 기술이 또한 에피토프 맵핑 및 확인의 상황에서 유용할 수 있다. 항원성 결정부-관련 영역/서열은 KIR3DL2에 대해 약 1:50의 비율로 트립신 사용, 또는 pH 7-8에서 o/n 분해를 통한 프로테아제 분해에 이어서, 펩티드 확인을 위한 질량 분광 (MS) 분석을 통해서 결정할 수 있다. 항-KIR3DL2 결합체에 의해 트립신 절단으로부터 보호된 펩티드는 이후에 트립신 분해된 샘플 및 항체와 인큐베이션되고 나서 예를 들어, 트립신으로 분해된 샘플 (그리하여, 결합체에 대한 풋프린트가 밝혀짐)의 비교에 의해 확인될 수 있다. 키모트립신, 펩신 등과 같은 다른 효소는 또한 또는 대안적으로, 유사한 에피토프 특징규명 방법에서 사용될 수 있다. 게다가, 효소 분해는 잠재적 항원성 결정부 서열이 표면 노출되지 않은 KIR3DL2 폴리펩티드의 영역 내에 있고, 따라서 면역원성/항원성 관점에서 전혀 관련되지 않는지 여부를 분석하기 위한 신속한 방법을 제공할 수 있다.

[0265] 부위-지정 돌연변이유발법은 결합 에피토프의 해명에 유용한 다른 기술이다. 예를 들어, "알라닌-스캐닝"에서, 단백질 절편 내 각각의 잔기는 알라닌 잔기로 치환되고, 결합 친화성에 대한 결과를 측정한다. 돌연변이가 결합 친화성에서 유의한 감소를 일으키면, 아마도 결합에 관여될 것이다. 구조적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체 (즉, 폴딩되지 않은 단백질에 결합되지 않은 항체)는 알라닌-치환이 단백질의 전체 폴드에 영향을 미치지 않는다는 것을 검증하는데 사용될 수 있다 (참조: 예를 들어, Clackson and Wells, *Science* 1995; 267:383-386; 및 Wells, *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:1-6).

[0266] 전자 현미경이 또한 에피토프 "풋-프린팅"에 사용될 수 있다. 예를 들어, [Wang et al., *Nature* 1992; 355:275-278]은 천연 동부 모자이크 바이러스의 캡시드 표면 상에서 Fab-단편의 물리적 풋프린트를 결정하기 위해서, 저온 전자 현미경, 3차원 영상 재구성, 및 X-선 결정학의 공동 적용을 사용하였다.

[0267] 에피토프 평가를 위한 "무-표지" 어세이의 다른 형태는 표면 플라즈몬 공명 (SPR, BIACORE) 및 반사 간섭 분광법 (RifS)을 포함한다 (참조: 예를 들어, Fagerstam et al., *Journal Of Molecular Recognition* 1990;3:208-14; Nice et al., *J. Chroma-togr.* 1993; 646:159-168; Leipert et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998; 37:3308-3311; Kroger et al., *Biosensors and Bioelectronics* 2002; 17:937-944).

[0268] 또한 항체와 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 예시적인 경쟁 어세이에서 확인될 수 있다는 것을 유의해야 한다.

[0269] KIR3DL2에 결합할 수 있고/있거나 다른 바람직한 성질 (예를 들어, ADCC 및/또는 항체-의존적 세포 식균작용 (ADCP)을 매개하는 능력)을 가질 수 있는 항체가 확인되면, 그들은 또한 전형적으로 미관련 폴리펩티드를 포함한, 다른 폴리펩티드에 결합하는 그들 능력에 대해서, 본 명세서에 기술된 것들을 포함한 표준 방법을 사용해 평가될 것이다. 이상적으로, 항체는 오직 KIR3DL2, 예를 들어, 인간 KIR3DL2에 대해 실질적인 친화성으로 결합되고, 미관련 폴리펩티드에 대해서는 유 의한 수준으로 결합되지 않는다. 그러나, KIR3DL2에 대한 친화성이 다른 미관련 폴리펩티드에 비해서 실질적으로 더 크면 (예를 들어, 5x, 10x, 50x, 100x, 500x, 1000x, 10,000x 이상), 항체는 본 발명에서 사용에 적합하다는 것을 이해할 것이다.

[0270] KIR3DL2-발현 세포에 대한 항체의 발현은 또한 비-인간 영장류, 예를 들어 사이노몰거스 원숭이, 또는 다른 포유동물 예컨대 마우스에서 평가될 수 있다. 항체를 비롯하여, 이의 단편 및 유도체가 제공되고, 여기서 상

기 항체, 단편 또는 유도체는 KIR3DL2에 특이적으로 결합하고, 더 나아가서, 비-인간 영장류, 예를 들어 사이노 물거스 원숭이 유래 KIR3DL2에 결합한다.

- [0271] 척추동물 또는 세포에서 항체의 면역화 및 생산 시, 특정 선택 단계가 청구된 바와 같은 항체를 단리하기 위해 수행될 수 있다. 이와 관련하여, 특정 구현예에서, 본 개시는 또한 (a) 비-인간 포유동물을 KIR3DL2 폴리펩티드를 포함하는 면역원으로 면역화시키는 단계; 및 (b) 상기 면역화된 동물로부터 항체를 제조하는 단계; 및 (c) KIR3DL2에 결합할 수 있는 단계 (b)로부터 항체를 선택하는 단계를 포함하는, 이러한 항체를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0272] 임의의 구현예의 일 양태에서, 본 발명에 따라서 제조되는 항체는 단일클론 항체이다. 다른 양태에서, 항체를 생산하는데 사용되는 비-인간 동물은 포유동물, 예컨대 설치류, 소, 돼지, 가금, 말, 토끼, 염소, 또는 양이다.
- [0273] 대안적인 구현예에 따라서, KIR3DL2 폴리펩티드 상에 존재하는 에피토프에 결합하는 항체를 코딩하는 DNA는 하 이브리도마로부터 단리되어서 적절한 숙주에게 형질감염을 위한 적절한 발현 벡터에 위치된다. 이어서 숙주는 항체, 또는 이의 변이체, 예컨대 단일클론 항체의 인간화 형태, 항체의 활성 단편, 항체의 항원 인식 부분을 포함하는 키메라 항체, 또는 검출 가능 모이어티를 포함하는 형태의 재조합 생산에 사용된다.
- [0274] 단일클론 항체를 코딩하는 DNA는 (예를 들어, 젓과 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브의 사용에 의해서) 통상의 절차를 사용해 쉽게 단리 및 시퀀싱될 수 있다. 단리되면, DNA는 발현 벡터에 위치시킬 수 있고, 이어서 재조합 숙주 세포에서 단일클론 항체의 합성을 얻기 위해서, 달리 번역글로불린 단백질을 생산하지 않는 숙주 세포 예컨대 이. 콜라이 세포, 원숭이 COS 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 골수종 세포를 형질감염시킨다. 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 이러한 DNA 서열은 임의의 다수 목적을 위해서, 예를 들어, 인간화 항체 경우, 단편 또는 유도체 생성을 위해서, 또는 예를 들어, 항체의 결합 특이성을 최적화시키기 위해 항원 결합 부위에서, 항체의 서열을 변형시키기 위해, 변형될 수 있다.
- [0275] 항체를 코딩하는 DNA의 박테리아에서의 재조합 발현은 당분야에 충분히 공지되어 있다 (참조: 예를 들어, Skerra et al., Curr. Opinion in Immunol., 5, pp. 256 (1993); 및 Pluckthun, Immunol. 130, p. 151 (1992)).
- [0276] 항원-결합 화합물이 수득되면 KIR3DL2-발현 표적 세포를 고갈시키고/시키거나, 그에 대해 ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 유도하는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다. ADCC, ADCP 및/또는 CDC (complement dependent cytotoxicity)를 유도하거나 또는 일반적으로 KIR3DL2-발현 표적 세포의 활성의 제거 또는 억제에 야기시키는 항원-결합 화합물의 능력의 평가는 방법의 임의의 적합한 단계에서 수행될 수 있다. 이러한 평가는 치료적 용도를 위해 예정된 항체 (또는 다른 화합물)의 확인, 생산, 및/또는 발생에 관여되는 하나 이상의 다양한 단계에서 유용할 수 있다. 예를 들어, 활성은 후보 항원-결합 화합물을 확인하기 위한 스크리닝 방법, 또는 항원-결합 화합물을 선택하고 인간에 적합하게 만드는 (예를 들어, 항체의 경우에 키메라 또는 인간화를 만드는) 방법의 상황에서 평가될 수 있으며, 여기서 항원-결합 화합물을 발현하는 세포 (예를 들어, 재조합 항원-결합 화합물을 발현하는 숙주 세포)를 수득하였고, 기능성 항체 (또는 다른 화합물)를 생산하는 이의 능력에 대해 평가되고/되거나, 항원-결합 화합물의 일정 분량을 생산하였고, (예를 들어, 생성물의 배치 또는 로트를 시험하기 위해) 활성에 대해 평가된다. 일반적으로, 항원-결합 화합물은 KIR3DL2 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 것으로 알려질 것이다. 단계는 다수 (예를 들어, 대량 스크리닝 방법을 사용해 아주 많은 수 또는 더 적은 수)의 항원-결합 화합물의 시험을 포함할 수 있다.
- [0277] 수행할 수 있는 ADCP, CDC 및 ADCC의 시험은 당분야에 공지된 것 및 본 명세서의 실험예에 기술된 것을 포함한 다양한 어세이를 통해 결정될 수 있다. ADCC의 시험은 전형적으로 항-KIR3DL2 항체가 결합된 KIR3DL2-발현 표적 세포 (예를 들어, TCL 세포 또는 다른 KIR3DL2-발현 세포)는 보체 관여없이, Fc 수용체를 보유하는 이펙터 세포에 의해 인식되는 세포-매개 세포독성을 평가하는 것을 포함한다. KIR3DL2 항원을 발현하지 않는 세포는 임의로 대조군으로서 사용될 수 있다. NK 세포 세포독성의 활성화는 사이토카인 생산 (예를 들어, IFN- γ 생산) 또는 세포독성 마커 (예를 들어, CD107 동원)의 증가를 측정하여 평가된다. 일 구현예에서, 항체는 대조군 항체 (예를 들어, KIR3DL2에 결합하지 않는 항체, 젓과 불변 영역을 갖는 KIR3DL2 항체)와 비교하여, 표적 세포의 존재 하에서 적어도 20%, 50%, 80%, 100%, 200% 또는 500%의 사이토카인 생산, 세포독성 마커의 발현, 또는 표적 세포 용해의 증가를 유도하게 될 것이다. 다른 예에서, 표적 세포의 용해는 예를 들어, 크롬 방출 어세이에서 검출되며, 예를 들어, 항체는 표적 세포의 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 또는 50%의 용해를 유도

할 것이다.

[0278] 항체의 단편 및 유도체 (달리 명시하지 않거나 또는 문맥에서 분명히 반박하지 않으면 본 출원에서 사용되는 용어 "항체" 또는 "항체들"을 포괄함)는 당분야에 공지된 기술을 통해 생산될 수 있다. "단편"은 온전한 항체의 일부분, 일반적으로 항원 결합 부분 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 제한없이, (1) 단일-사슬 Fv 분자, (2) 회합된 중쇄 모이머티없이, 경쇄 가변 도메인의 3개 CDR을 함유하는, 오직 하나의 경쇄 가변 도메인, 또는 이의 단편을 함유하는 단일 사슬 폴리펩티드, 및 (3) 회합된 경쇄 모이머티 없이, 중쇄 가변 영역의 3개 CDR을 함유하는 오직 하나의 중쇄 가변 영역, 또는 이의 단편을 함유하는 단일 사슬 폴리펩티드를 포함하는, 인접한 아미노산 잔기의 하나의 미개재 서열로 이루어진 1차 구조를 갖는 폴리펩티드인 임의의 항체 단편 (본 명세서에서 "단일-사슬 항체 단편" 또는 "단일 사슬 폴리펩티드"라고 함); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 특히, 나노바디, 도메인 항체, 단일 도메인 항체 또는 "dAb"를 포함한다

[0279] 일정 구현예에서, 항체를 생산하는 하이브리도마의 DNA는 예를 들어, 상동성 비-인간 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열을 치환 (예를 들어, Morrison et al., PNAS pp. 6851 (1984))시키거나, 또는 면역글로불린 코딩 서열에 비-면역글로불린 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 공유 연결시켜서, 발현 벡터로 삽입 전에 변형될 수 있다. 그러한 방식으로, "키메라" 또는 "하이브리드" 항체는 본래 항체의 결합 특이성을 갖게 제조된다. 전형적으로, 이러한 비-면역글로불린 폴리펩티드는 항체의 불변 도메인에 대해 치환된다.

[0280] 따라서, 다른 구현예에 따라서, 항체는 인간화된다. 따라서 항체의 "인간화" 형태는 첫과 면역글로불린으로부터 유래되는 최소 서열을 함유하는 특이적 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)이다. 대부분의 경우에, 인간화 항체는 수령체의 상보성-결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 본래 항체 (도너 항체)의 CDR로부터의 잔기로 치환되지만 본래 항체의 바람직한 특이성, 친화성, 및 능력은 유지하는 인간 면역글로불린 (수령 항체)이다.

[0281] 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 치환될 수 있다. 더 나아가서, 인간화 항체는 수령 항체 또는 유입된 CDR 또는 프레임워크 서열에 존재하지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 정밀화시키고 최적화시키기 위해 만들어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 및 전형적으로 2개의, 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함하게 될 것이고, 여기서 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부는 본래 항체의 것에 상응하고 FR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 공통 서열의 것이다. 인간화 항체는 최적으로 또한 전형적으로 인간 면역글로불린의 것인, 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분을 포함하게 될 것이다. 추가 상세 설명은 하기 문헌들을 참조하고, 이들 전체 개시는 본 명세서에 참조로 편입된다: Jones et al., Nature, 321, pp. 522 (1986); Reichmann et al., Nature, 332, pp. 323 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2, pp. 593 (1992); Verhoeven et Science, 239, pp. 1534; 및 미국 특허 제4,816,567호. 항체의 인간화 방법은 당분야에 충분히 공지되어 있다.

[0282] 인간화 항체를 만드는데 사용하기 위해서, 경쇄 및 중쇄 둘 모두의 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시키는데 매우 중요하다. 소위 '베스트-핏" 방법에 따라서, 항체의 가변 도메인의 서열은 기지의 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해서 스크리닝된다. 마우스의 것과 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크 (fr)로서 허용된다 (Sims et al., J. Immunol. 151, pp. 2296 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. 196, 1987, pp. 901). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 아군의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터의 특정 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크는 몇몇 상이한 인간화 항체에 대해 사용될 수 있다 (Carter et al., PNAS 89, pp. 4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151, p. 2623 (1993)).

[0283] 항체가 KIR3DL2 수용체에 대한 높은 친화성 및 다른 호의적인 생물학적 성질을 유지하면서 인간화되는 것이 더욱 중요하다. 이러한 목표를 달성하기 위해서, 하나의 방법에 따라서, 인간화 항체는 부모 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하는 부모 서열 및 다양한 개념적 인간화 산물의 분석 방법을 통해 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 통상적으로 입수가능하고 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. 이들 디스플레이의 검토는 후보 면역글로불린의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 즉 이의 항원에 결합하는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, FR 잔기가 선택될 수 있고 공통 및 유입 서열로부터 조합될 수 있어서 바람직한 항체 특징, 예컨대 표적 항원(들)에 대해 증가된 친화성이 획득된다.

일반적으로, CDR은 직접적으로 대부분 실질적으로 항원 결합에 영향을 미치는데 관여된다.

- [0284] 인간 또는 인간화 단일클론 항체를 제조하는 다른 방법은 면역화를 위해 유전자 변형된 마우스를 사용하는 것이다. 이들 면역글로불린 유전자가 기능성 인간 면역글로불린 유전자로 치환된 몇몇 쥐과 숙주가 공지되어 있다. 따라서, 이러한 마우스에 의해 생산되거나 또는 이러한 마우스의 B 세포로부터 만들어진 하이브리도마에서 생산된 항체는 이미 인간이거나 또는 인간화된다. 예시적인 동물은 미국 특허 제6,162,963호, 및 [Jakobovitz et al., Nature 362 (1993) 255]에 기술되어 있고, 참조로 본 명세서에 편입된다. 인간 항체는 또한 파지 디스플레이 방법을 사용한 항체 레파토리의 선택과 같은, 다양한 다른 기술에 따라 생산될 수 있다. 이러한 기술은 당업자에게 공지되어 있고 본 출원에 개시된 바와 같이 단일클론으로부터 출발하여 구현될 수 있다.
- [0285] KIR3DL2 결합 화합물, 예를 들어, 항-KIR3DL2 항체는 제2 모이어티에 더욱 결합될 수 있으며, 여기서 항체는 KIR3DL2-발현 세포로 제2 모이어티를 전달할 수 있다. 임의로 제2 모이어티는 치료제, 독성제, 및/또는 검출가능 작용제이다.
- [0286] 특히 IgG1 또는 IgG3 유형의 비유도체화 또는 비변형 형태의 항체는 예를 들어, KIR3DL2-발현 PTCL 세포에 대해 ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 유도시켜, PTCL 환자로부터의 것같은, 과증식성 세포에 대해 세포독성이거나 또는 과증식성 세포의 증식을 억제할 것으로 기대되지만, 또한 세포독성인 유도체화된 항체 면역접합체를 제조하는 것이 가능하다. 일 구현예에서, KIR3DL2 특이적 항체가 단리되고, 임의로 달리 변형 (예를 들어, 인간화)되면, 그들이 세포에 독성있게 만들도록 그들을 유도체화시킬 것이다. 이러한 방식으로, PTCL 환자에게 항체의 투여는 과증식성 세포에 대한 항체의 상대적으로 특이한 결합을 야기시켜서, 장애의 근간이 되는 세포를 직접적으로 사멸 또는 억제시키게 된다.
- [0287] ADCC 및 CDC를 유도하는 항-KIR3DL2 항체의 능력 관점에서, 항체는 또한 이펙터 기능 예컨대 항체-의존적 세포 독성, 비만 세포 탈과립화, 및 식균작용을 비롯하여, 면역조절 신호 예컨대 림프구 증식 및 항체 분비의 조절에 영향을 미칠 수 있는 Fc 수용체에 결합하는 그들 능력을 증가시키는 변형을 만들 수 있다. 전형적인 변형은 적어도 하나의 아미노산 변형 (예를 들어, 치환, 결실, 삽입), 및/또는 변경된 유형의 글리코실화, 예를 들어, 저푸코실화를 포함한 변형된 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다.
- [0288] 항-KIR3DL2 항체는 임의로 변형된, 인간 IgG1 또는 IgG3 이소타입의 Fc 도메인 (또는 이의 일부분)을 포함할 수 있다.
- [0289] 일정 구현예에서, CH2 및/또는 CH3 도메인 (또는 이를 포함하는 Fc 도메인)은 인간 CD16 및 임의로 다른 수용체 예컨대 FcRn에 대한 결합을 증가시키는 하나 이상의 아미노산 변형 (예를 들어, 아미노산 치환)을 포함할 수 있다. 임의로, 변형은 신생 Fc 수용체 (FcRn), 예를 들어 인간 FcRn에 결합하는 Fc-유래 폴리펩티드의 능력을 실질적으로 감소 또는 폐기시키지 않을 것이다. 전형적인 변형은 적어도 하나의 아미노산 변형 (예를 들어, 치환, 결실, 삽입), 및/또는 변경된 유형의 글리코실화, 예를 들어 저푸코실화를 포함하는 변형된 인간 IgG1-유래 불변 영역을 포함한다. 이러한 변형은 Fc 수용체: Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), 및 Fc γ RIII (CD16)와의 상호작용에 영향을 미칠 수 있다. Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32A) 및 Fc γ RIII (CD 16)은 활성화 (즉, 면역계 증강) 수용체인 반면 Fc γ RIIB (CD32B)는 억제성 (즉, 면역계 감쇠) 수용체이다. 예를 들어, 변형은 이펙터 (예를 들어, NK) 세포 상에서 Fc γ RIIIa에 대한 Fc 도메인의 결합을 증가시킬 수 있고/있거나, Fc γ RIIB에 대한 결합을 감소시킬 수 있다. 변형의 예는 PCT 공개 번호 WO2014/044686에 제공되며, 이의 개시는 참조로 본 명세서에 편입된다. Fc γ RIIIa 또는 FcRn 결합에 영향을 미치는 (증강시키는) (IgG1 Fc 도메인 내) 특이적 돌연변이가 또한 하기에 기재된다.

이소타입	종	변형	이펙터 기능	변형 효과
IgG1	인간	T250Q/M428L	FcRn에 대해 증가된 결합	증가된 반감기
IgG1	인간	1M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F	FcRn에 대해 증가된 결합	증가된 반감기
IgG1	인간	E333A	FcγRIIIa에 대해 증가된 결합	증가된 ADCC 및 CDC
IgG1	인간	S239D/I332E 또는 S239D/A330L/I332E	FcγRIIIa에 대해 증가된 결합	증가된 ADCC
IgG1	인간	P257I/Q311	FcRn에 대해 증가된 결합	미변화 반감기
IgG1	인간	S239D/I332E/G236A	증가된 FcγRIIIa/FcγRIIb 비율	증가된 마크로파지 식균작용

[0290]

[0291]

변이체 Fc 영역은 Fc 영역의 CH 및/또는 CH3 도메인에 적어도 하나의 아미노산 변형 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 아미노산 변형을 보유)을 포함할 수 있고, 여기서 변형은 인간 CD16 폴리펩티드에 대한 결합을 증강시킨다. 다른 구현예에서, Fc 영역은 아미노산 237-341의 Fc 영역의 CH2 도메인, 또는 잔기 231-341을 포함하는 하부 힌지-CH2 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 변형 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 아미노산 변형)을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 적어도 2 아미노산 변형 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 아미노산 변형)을 포함하고, 이러한 변형 중 적어도 하나는 CH3 영역 내에 있고 이러한 변형의 적어도 하나는 CH2 영역 내에 있다. 힌지 영역에 아미노산 변형이 또한 포함된다.

일 구현예에서, CH1 도메인, 임의로 잔기 216-230 (카밧 EU 번호매김)을 포함하는 상부 힌지 영역에 아미노산 변형이 포함된다. Fc 변형의 임의의 적합한 기능성 조합이 만들어질 수 있고, 예를 들어, 임의의 하기 문헌에 개시된 상이한 Fc 변형의 임의 조합이 만들어질 수 있다: 미국 특허 제7,632,497호; 제7,521,542호; 제7,425,619호; 제7,416,727호; 제7,371,826호; 제7,355,008호; 제7,335,742호; 제7,332,581호; 제7,183,387호; 제7,122,637호; 제6,821,505호 및 제6,737,056호; 및/또는 PCT 공개 번호 WO2011/109400; WO 2008/105886; WO 2008/002933; WO 2007/021841; WO 2007/106707; WO 06/088494; WO 05/115452; WO 05/110474; WO 04/1032269; WO 00/42072; WO 06/088494; WO 07/024249; WO 05/047327; WO 04/099249 및 WO 04/063351; 및/또는 Lazar et al. (2006) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 103(11): 405-410; Presta, L.G. et al. (2002) Biochem. Soc. Trans. 30(4):487-490; Shields, R.L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277(30):26733-26740 및 Shields, R.L. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276(9):6591-6604).

[0292]

실시예

[0293]

실시예 1 - 화학요법제와 시험관내 병용 연구

[0294]

화학요법제가 숙주 면역계에 부정적으로 영향을 미칠 수 있고 결과적으로 ADCC를 매개하는 치료적 항체의 효능을 억제할 수 있다고 알려져 있다. 결론적으로, 우리는 화학요법제가 각각 SEQ ID NO: 49 및 44로 표시된 VH 및 VL 아미노산 서열 및 인간 IgG1 이소타입을 갖는 인간화 2B12 항체 라쿠타맙의 NK 세포-매개 ADCC 활성에 영향을 미치는지 여부를 평가하고자 하였다. 화학요법제는 상승 농도의 항-KIR3DL2 항체 존재 하에서, 동종 이계 NK 세포 및 KIR3DL2-발현 세자리 증후군 세포주 (Hut 78)에 의한 시험관내 세포의 세포독성 (ADCC) 어세이

에 단독으로 또는 병용하여 첨가되었다.

[0295] 결과는 도 1에 도시되어 있다. 이러한 실험 상황에서, 켄시타빈 또는 옥살리플라틴은 HUT78 CTCL 세포주에 대한 항-KIR3DL2 항체-유도 ADCC를 방해하지 않았다. 사실, 항-KIR3DL2 항-종양 활성은 놀랍게도 켄시타빈 및 옥살리플라틴 각각에 의해 증강되었고, 켄시타빈 및 옥살리플라틴의 병용에 의해 보다 더 증강되었다.

[0296] 실시예 2 - 켄시타빈 및 옥살리플라틴 각각은 KIR3DL2 발현을 증강시킨다

[0297] HUT78 CTCL 세포주에 대한 항-KIR3DL2 항체-유도 ADCC의 증강에 대한 가능한 이유를 연구하기 위해서, 우리는 KIR3DL2 발현이 시험관내에서 동일한 화학요법에 의해 조절될 수 있는지 여부를 평가하였다.

[0298] 간략하게, Hut 78 세포 (세자리 증후군 세포주) 또는 RAJI-KIR3DL2 세포 (인간 KIR3DL2가 형질감염된 RAJI B-NHL 세포주)는 오름 용량의 켄시타빈 및 옥살리플라틴과 인큐베이션시켰다. 종양 세포주 표면 상에서 KIR3DL2의 형광 강도의 중간값은 유세포측정으로 분석하였다.

[0299] 결과는 도 2에 도시되어 있다. RAJI-KIR3DL2 세포는 패널 A (좌측)에 도시되고 Hut78 세포는 패널 B (우측)에 도시된다. 옥살리플라틴 및 켄시타빈 둘 모두는, 기준치와 비교하여 2배 내지 3배의 평탄역까지, 용량-의존적 방식으로, 양쪽 세포주 상에서 KIR3DL2 표면 발현을 증강시키는 것으로 확인되었다 (도 2). 이들 도면은 2회 독립 실험을 대표한다. 특히, 다른 화학요법제, 예컨대 사이클로포스파미드는 동일한 실험 조건에서 KIR3DL2 발현을 증가시키지 않았다.

[0300] 함께, 이들 결과는 특히 개선된 치료에 대한 특정 요구가 있을 수 있는 재발성 PTCL 환자에서, 항-KIR3DL2 항체와 켄시타빈 및 옥살리플라틴의 병용의 조사를 뒷받침한다.

[0301] 실시예 3 - 생체내 효능

[0302] CB17-SCID 마우스에서 이중이식 모델로서 완전한 기능성 NK 세포 및 마크로파지를 보유하는 면역약화된 마우스 군주이다. 또한, 마우스 Fc-수용체는 인간 Fc에 효과적으로 결합하여서, 췌과 이펙터 세포가 인간화 mAb에 의해 동원될 수 있고 생체내에서 ADCC 또는 ADCP를 수행할 수 있다. B-NHL 세포주 RAJI는 형질감염시켜서 KIR3DL2 (RAJI-KIR3DL2)를 안정하게 발현시켰고, 형질감염체를 SCID 마우스에게 IV (5×10^6 세포)로 접종하여 과종성 종양 모델을 제공하였다. 초기에, 켄시타빈 및 옥살리플라틴의 개별 용량을 이러한 이중이식 모델에서 확립하였다. 그러나, 인간에서 켄시타빈 및 옥살리플라틴이 함께 사용될 수 있지만, 이들 마우스에서 활성을 제공하지만 내약성이도록 병용할 수 있는 켄시타빈 및 옥살리플라틴의 용량을 찾는 것이 가능하지 않았다. 결론적으로, 항-KIR3DL2 항체 (라쿠타맵)는 켄시타빈 또는 옥살리플라틴과 별도로 병용하였다.

[0303] 따라서, 이러한 과종성 종양 모델 (그룹 당 $n = 9$ 마리 마우스)에서, 마우스 그룹은 다음과 같이 1주 2회 치료되었다:

[0304] - 이소타입 대조군 mAb,

[0305] - 항-KIR3DL2 항체 (라쿠타맵),

[0306] - 켄시타빈 (50 mg/kg)

[0307] - 옥살리플라틴 (5 mg/kg),

[0308] - 항-KIR3DL2 항체 (라쿠타맵) + 켄시타빈 (50 mg/kg), 또는

[0309] - 항-KIR3DL2 항체 (라쿠타맵) + 옥살리플라틴 (5 mg/kg).

[0310] 항-KIR3DL2 항체 및 이소타입 대조군 둘 모두는 주사 당 0.3 μ g으로 투여되었다.

[0311] 결과는 도 3에 도시되어 있다. 항-KIR3DL2 항체 및 옥살리플라틴의 병용은 적어도 항-KIR3DL2 항체 단독만큼 활성이었다 (옥살리플라틴은 있어도, 이 모델에서 그 자체 항-종양 효과가 매우 제한적이었음). 흥미롭게도, 항-KIR3DL2 항체 및 켄시타빈은 생체내에서 상승적 항-종양 활성을 보였다. 항-KIR3DL2 항체 및 켄시타빈이 치료된 마우스는 각 작용제가 별도로 치료된 마우스와 비교하여 유의하게 개선된 생존률을 가졌다. 상기 나타난 효과는 각 회차에 그룹 당 9마리로, 2회 독립 실험에서 재현되었다.

[0312] 켄시타빈 및 옥살리플라틴에 의한 KIR3DL2의 잠재적 유도 및 시험관내 병용 데이터와 함께, 이들 결과는 TCL 환자에서 항-KIR3DL2 항체와 켄시타빈 및 옥살리플라틴의 치료적 병용을 뒷받침한다. 인간화 2B12와 병용이 특히 항암 치료로서 강력하였지만, KIR3DL2 발현을 증가시키는 켄시타빈 및/또는 옥살리플라틴의 능력은 또한

단독으로 2B12에 비해 덜 강력한 항체의 항-종양 활성을 증가시키는 목적에 유용할 수 있다. 병용은 특히 재발성 PTCL 환자에서 효과적일 수 있다.

[0313] 본 명세서에서 인용되는, 공개물, 특허 출원, 및 특허를 포함한 모든 참조 문헌은 본 명세서의 다른 곳에 특정 문헌의 임의의 별도로 제공되는 편입과 무관하게, 각각의 참조문헌이 개별적으로 특별히 참조로 편입된다고 표시되고 본 명세서에서 그 전체로 기재된 바와 동일한 정도로 (법이 허용하는 최대 정도로) 그들 전체를 참조로 본 명세서에 편입시킨다.

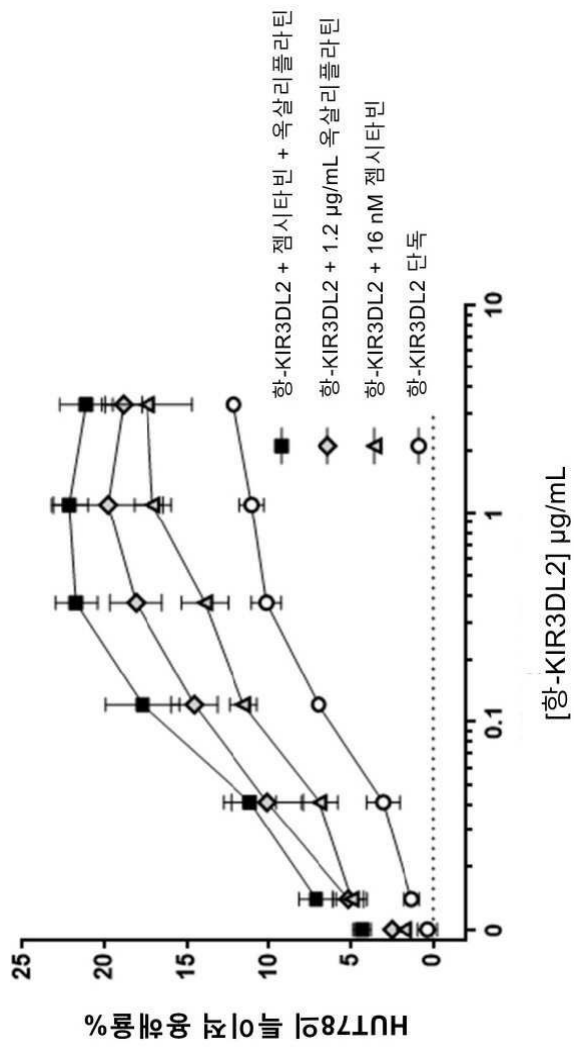
[0314] 달리 명시하지 않으면, 본 명세서에 제공되는 모든 정확한 값은 상응하는 근사값을 대표한다 (예를 들어, 특정 인자 또는 측정에 대해 제공되는 모든 정확한 예시의 값은 적절한 경우에 "약"으로 수식되는 상응하는 근사 측정치를 제공함).

[0315] 구성요소 또는 구성요소들에 대해서 "포함하는", "갖는", "포괄하는", 또는 "함유하는"같은 용어를 사용하는 본 발명의 임의의 양태 또는 구현예의 본 명세서에서의 설명은 달리 명시하거나 또는 문맥에서 분명하게 반박하지 않으면, 특정한 그 구성요소 또는 구성요소들"로 이루어지거나", "그로 본질적으로 이루어지거나", 또는 "그를 실질적으로 포함하는" 본 발명의 유사한 양태 또는 구현예에 대한 뒷받침을 제공하고자 한다 (예를 들어, 특정 구성요소를 포함한다고 본 명세서에 기술된 조성물은 달리 명시하거나 또는 문맥에서 분명히 반박하지 않으면 그 구성요소로 이루어진 조성물을 설명하는 것으로 이해해야 함).

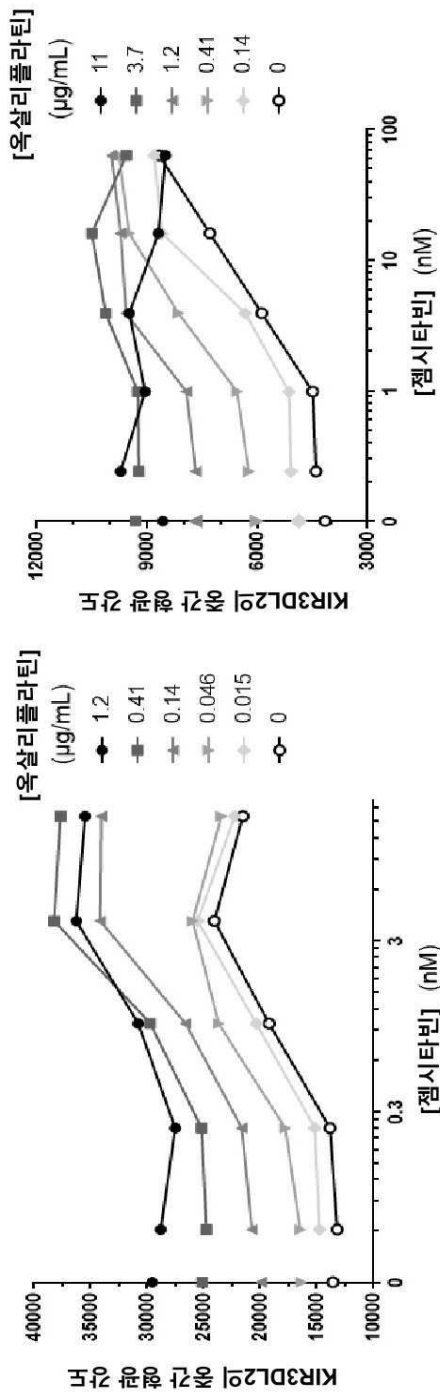
[0316] 본 명세서에서 제공하는 임의의 모든 예, 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더욱 잘 설명하고자 하는 것이며 달리 청구되지 않은 본 발명의 범주에 대한 제한이 아니다. 명세서에서 언어는 본 발명의 실시예에 필수적인 임의의 청구되지 않은 구성요소를 의미하는 것으로 해석되어서는 안된다.

도면

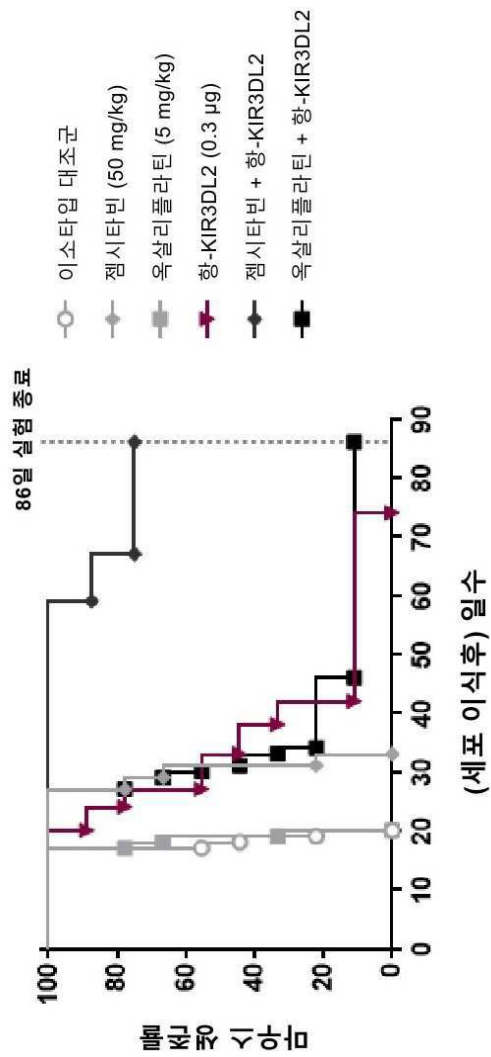
도면1



도면2



도면3



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Innate Pharma

<120> TREATMENT OF T CELL LYMPHOMA

<130> KIR-9

<150> US 62/795,194

<151> 2019-01-22

<160> 70

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 434

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 1

Leu Met Gly Gly Gln Asp Lys Pro Phe Leu Ser Ala Arg Pro Ser Thr

1 5 10 15

Val Val Pro Arg Gly Gly His Val Ala Leu Gln Cys His Tyr Arg Arg

20 25 30

Gly Phe Asn Asn Phe Met Leu Tyr Lys Glu Asp Arg Ser His Val Pro

35 40 45

Ile Phe His Gly Arg Ile Phe Gln Glu Ser Phe Ile Met Gly Pro Val

50 55 60

Thr Pro Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Arg Gly Ser Arg Pro His

65 70 75 80

Ser Leu Thr Gly Trp Ser Ala Pro Ser Asn Pro Leu Val Ile Met Val

85 90 95

Thr Gly Asn His Arg Lys Pro Ser Leu Leu Ala His Pro Gly Pro Leu

100 105 110

Leu Lys Ser Gly Glu Thr Val Ile Leu Gln Cys Trp Ser Asp Val Met

115 120 125

Phe Glu His Phe Phe Leu His Arg Asp Gly Ile Ser Glu Asp Pro Ser

130 135 140

Arg Leu Val Gly Gln Ile His Asp Gly Val Ser Lys Ala Asn Phe Ser

145 150 155 160

Ile Gly Pro Leu Met Pro Val Leu Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly

165 170 175

Ser Val Pro His Ser Pro Tyr Gln Leu Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu

180 185 190

Asp Ile Val Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Lys Pro Ser Leu Ser Ala Gln

195 200 205

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

210 215 220

Ser Trp Ser Ser Tyr Asp Ile Tyr His Leu Ser Arg Glu Gly Glu Ala

225 230 235 240

His Glu Arg Arg Leu Arg Ala Val Pro Lys Val Asn Arg Thr Phe Gln
 245 250 255
 Ala Asp Phe Pro Leu Gly Pro Ala Thr His Gly Gly Thr Tyr Arg Cys
 260 265 270
 Phe Gly Ser Phe Arg Ala Leu Pro Cys Val Trp Ser Asn Ser Ser Asp
 275 280 285

Pro Leu Leu Val Ser Val Thr Gly Asn Pro Ser Ser Ser Trp Pro Ser
 290 295 300
 Pro Thr Glu Pro Ser Ser Lys Ser Gly Ile Cys Arg His Leu His Val
 305 310 315 320
 Leu Ile Gly Thr Ser Val Val Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Phe
 325 330 335
 Phe Leu Leu Tyr Arg Trp Cys Ser Asn Lys Lys Asn Ala Ala Val Met
 340 345 350

Asp Gln Glu Pro Ala Gly Asp Arg Thr Val Asn Arg Gln Asp Ser Asp
 355 360 365
 Glu Gln Asp Pro Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His Cys Val
 370 375 380
 Phe Ile Gln Arg Lys Ile Ser Arg Pro Ser Gln Arg Pro Lys Thr Pro
 385 390 395 400
 Leu Thr Asp Thr Ser Val Tyr Thr Glu Leu Pro Asn Ala Glu Pro Arg
 405 410 415

Ser Lys Val Val Ser Cys Pro Arg Ala Pro Gln Ser Gly Leu Glu Gly
 420 425 430

Val Phe

<210> 2

<211> 455

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 2

Met Ser Leu Thr Val Val Ser Met Ala Cys Val Gly Phe Phe Leu Leu

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

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

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

 165 170 175
 Lys Ala Asn Phe Ser Ile Gly Pro Leu Met Pro Val Leu Ala Gly Thr
 180 185 190
 Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser Val Pro His Ser Pro Tyr Gln Leu Ser Ala
 195 200 205
 Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Val Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Lys Pro
 210 215 220
 Ser Leu Ser Ala Gln Pro Gly Pro Thr Val Gln Ala Gly Glu Asn Val

 225 230 235 240
 Thr Leu Ser Cys Ser Ser Trp Ser Ser Tyr Asp Ile Tyr His Leu Ser
 245 250 255

Arg Glu Gly Glu Ala His Glu Arg Arg Leu Arg Ala Val Pro Lys Val
260 265 270

Asn Arg Thr Phe Gln Ala Asp Phe Pro Leu Gly Pro Ala Thr His Gly
275 280 285

Gly Thr Tyr Arg Cys Phe Gly Ser Phe Arg Ala Leu Pro Cys Val Trp
290 295 300

Ser Asn Ser Ser Asp Pro Leu Leu Val Ser Val Thr Gly Asn Pro Ser
305 310 315 320

Ser Ser Trp Pro Ser Pro Thr Glu Pro Ser Ser Lys Ser Gly Ile Cys
325 330 335

Arg His Leu His Val Leu Ile Gly Thr Ser Val Val Ile Phe Leu Phe
340 345 350

Ile Leu Leu Leu Phe Phe Leu Leu Tyr Arg Trp Cys Ser Asn Lys Lys
355 360 365

Asn Ala Ala Val Met Asp Gln Glu Pro Ala Gly Asp Arg Thr Val Asn
370 375 380

Arg Gln Asp Ser Asp Glu Gln Asp Pro Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln
385 390 395 400

Leu Asp His Cys Val Phe Ile Gln Arg Lys Ile Ser Arg Pro Ser Gln
405 410 415

Arg Pro Lys Thr Pro Leu Thr Asp Thr Ser Val Tyr Thr Glu Leu Pro
420 425 430

Asn Ala Glu Pro Arg Ser Lys Val Val Ser Cys Pro Arg Ala Pro Gln
435 440 445

Ser Gly Leu Glu Gly Val Phe
450 455

<210> 3

<211> 123

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 3

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

1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe

20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

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

50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Asn Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Gly Asn Ser Asn His Tyr Val Ser Ser Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120
<210> 4

<211> 106

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 4

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

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

20 25 30
Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 5
<211> 119
<212> PRT
<213> mus musculus
<400> 5
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Gly Asn Phe Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 6
<211> 112
<212> PRT
<213> mus musculus
<400> 6
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Phe Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

Pro Ser Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50

55

60

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

65

70

75

80

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85

90

95

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

100

105

110

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 7

Asn Phe Gly Met Asn

1

5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 8

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn

1

5

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 9

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly Met Asn

1

5

10

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

1 5 10 15

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu

1 5

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Asn Gly Asn Phe Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 16

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

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

1 5 10 15

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala His

85 90 95

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

100 105 110

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Val Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Glu

100 105

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 19

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn

1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr

1 5 10

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

Gly Pro Trp Leu Ala Tyr

1 5

<210> 24

<211>

11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Val Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

Arg Ala Ile Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

Leu Gln Tyr Asp Glu Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Glu Gly Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 28

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

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

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

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 29

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

Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Lys Gly Leu Leu Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Ser Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 30

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 30

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Ile Pro Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Ser Asn Gln Asn Leu Leu Trp Ser

20 25 30
 Gly Asn Gln Arg Tyr Cys Leu Val Trp His Gln Trp Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Thr Pro Thr Pro Leu Ile Thr Trp Thr Ser Asp Arg Tyr Ser Gly Val
 50 55 60

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

85 90 95
 His Leu His Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 31

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser His Tyr Ser Phe Ile Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asn Trp Gly Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 32

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

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

Ala Arg Gly Gly Asp Glu Gly Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser
115

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 34

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 35

Thr Ala Gly Met Gln

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 36

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala Gly Met Gln

1 5 10

<210> 37

<211> 17

<212>

> PRT

<213> Mus musculus

<400> 37

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

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 38

Trp Ile Asn Ser His Ser Gly Val Pro

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 39

Gly Gly Asp Glu Gly Val Met Asp Tyr

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 40

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 41

Trp Thr Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 42

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 43

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

1 5 10 15

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

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

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 44

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 47

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

35 40 45
 Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Glu Gly Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

[illegible]

<210> 50

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic

<400> 50

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

[illegible]

<210> 51

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Glu Gly Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 52

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400>

53

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 54

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

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

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

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 55

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

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

65						70						75						80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Thr	Pro	Tyr				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
					100					105									
<210>	56																		
<211>	107																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	Synthetic																		
<400>	56																		
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly				
1				5						10						15			
Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Ser	Asn				
					20					25					30				
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ala	Pro	Gln	Leu	Leu	Val				
					35					40					45				
Tyr	Ala	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
50					55					60									
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro				
65					70				75				80						
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Thr	Pro	Tyr				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
					100					105									
<210>	57																		
<211>	120																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	Synthetic																		
<400>	57																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala				

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Leu Gly Lys Gly Leu Leu Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 58

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 58

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Asn Asn Arg Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Thr Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 59

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 59

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

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

50

55

60

Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 60

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Lys Gly Leu Leu Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

62 <400>

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

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

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

100 105 110

<210> 63

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 63

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

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

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

 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser

 115

<210> 64

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 64

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

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

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

100 105 110

Lys

<210> 65

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Tyr Asp Gly Tyr Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser

115

<210> 66

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 66

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Trp Ser
20 25 30

Val Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Arg Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser Trp Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Asn Val His Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
85 90 95

Asn His Gly Ser Phe Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
100 105 110

Glu Ile Lys

115

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 67

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

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

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

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ile Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Gly Asn Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 68

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

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

<210> 69

<211> 139

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 69

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

35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Asn Asn Arg Lys Phe
 50 55 60

 Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Lys Gly Leu Leu Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125

 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 130 135
 <210> 70
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> mus musculus
 <400> 70
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

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