



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0129044
(43) 공개일자 2022년09월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/30 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/30 (2013.01)
A61K 47/68 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2022-7028311
- (22) 출원일자(국제) 2021년01월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년08월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/013423
- (87) 국제공개번호 WO 2021/146413
국제공개일자 2021년07월22일
- (30) 우선권주장
62/961,768 2020년01월16일 미국(US)

- (71) 출원인
카이로스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 20109 버지니아주 머내서스 디스커버리 블러
바드 9501 에스티이. 120
- (72) 발명자
겔버 코하바
미국 20181 버지니아주 노크스빌 설키 런 코어트.
14645 카이러스 테라퓨틱스 코퍼레이션 내
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 골수종 및 난소암 세포에 특이적인 인간화 항체

(57) 요약

본 발명은 인간 골수종 및 난소암 세포에 결합하여 이를 사멸시킬 수 있는 인간화 항체 및 이의 단편을 제공한다. 항체 및 이의 단편은 치료, 진단 및 연구 목적에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/02 (2018.01)

G01N 33/57426 (2013.01)

G01N 33/57449 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/732 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

VH FW1, VH CDR1, VH FW2, VH CDR2, VH FW3, VH CDR3, 및 VHF4를 포함하는 VH 도메인; 및
VL FW1, VL CDR1, VL FW2, VL CDR2, VL FW3, VL CDR3, 및 VL FW4를 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 항체 또는
이의 항체 단편으로서,
VH FW1은 서열번호 23에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR1은 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고;
VH FW2는 서열번호 10에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고;
VH FW3은 서열번호 24에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고;
VH FW4는 서열번호 25에 기재된 서열을 갖고;
VL FW1은 서열번호 26에 기재된 서열을 갖고;
VL CDR1은 서열번호 4에 기재된 서열을 갖고;
VL FW2는 서열번호 14에 기재된 서열을 갖고;
VLCDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고;
VL FW3은 서열번호 15에 기재된 서열을 갖고;
VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖고; 및
VL FW4는 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는,
항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,
VH FW1은 서열번호 9에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 11에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호
12에 기재된 서열을 갖거나; 또는
VH FW1은 서열번호 17에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 18에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호
20에 기재된 서열을 갖거나; 또는
VL FW1은 서열번호 13에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 16에 기재된 서열을 갖거나; 또는
VL FW1은 서열번호 21에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 22에 기재된 서열을 갖거나; 또는
VH FW1은 서열번호 9에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 11에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호
12에 기재된 서열을 갖고, VL FW1은 서열번호 13에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 16에 기재된 서열을
갖거나; 또는
VH FW1은 서열번호 17에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 18에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호
20에 기재된 서열을 갖고, VL FW1은 서열번호 21에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 22에 기재된 서열을
갖거나; 또는
VH FW1은 서열번호 17에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 18에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호
20에 기재된 서열을 갖고, VL FW1은 서열번호 13에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 16에 기재된 서열을

갖거나; 또는

VH FW1은 서열번호 9에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 11에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호 12에 기재된 서열을 갖고, VL FW1은 서열번호 21에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 22에 기재된 서열을 갖는,

항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 3

VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는, 항체 또는 이의 항체 단편으로서,

VH 도메인은 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; VL 도메인은 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하
되;

VH CDR1은 서열번호 28에 기재된 서열을 갖고;

VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고;

VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고;

VL CDR1은 서열번호 30에 기재된 서열을 갖고;

VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고; 및

VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는,

항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 4

제3항에 있어서,

VH CDR1은 서열번호 28에 기재된 서열을 갖고;

VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고;

VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고;

VL CDR1은 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고;

VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고; 및

VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는,

항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 5

제3항에 있어서,

VH CDR1은 서열번호 8에 기재된 서열을 갖고;

VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고;

VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고;

VL CDR1은 서열번호 4에 기재된 서열을 갖고,

VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고; 및

VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는,

항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 6

제4항에 있어서,

VH CDR1은 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고;
VL CDR1은 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고;
VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고; 및
VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는,
항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 7

제4항에 있어서,
VH CDR1은 서열번호 8에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고;
VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고;
VL CDR1은 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고;
VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고; 및
VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는,
항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 8

제3항에 있어서,
서열번호 23에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 29에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 26에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3; 및
서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VL FW4
을 더욱 포함하는, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 9

제4항에 있어서,
서열번호 23에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 29에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;

서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3; 및
서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4
을 더욱 포함하는, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 10

제5항에 있어서,
서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3
서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 26에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3; 및
서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VL FW4
을 더 포함하는, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 11

제6항에 있어서,
서열번호 23에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 31에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3; 및
서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4
을 더 포함하는, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 12

제8항에 있어서,
상기 항체는 다음을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항체 단편:

- (a) 서열번호 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 1에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2;
서열번호 11에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3;
서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;

서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3;
서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 및
서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는
(b) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2;
서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3;
서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3;
서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 및
서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는
(c) 서열번호 17에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 1에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2;
서열번호 18에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3;
서열번호 20에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3;
서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 및
서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는
(d) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1;

서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2;
서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3;
서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 4에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3;
서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 및
서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는
(e) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1;
서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1;
서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2;
서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2;
서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3;
서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3;
서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4;
서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1;
서열번호 4에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1;
서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2;
서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2;
서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3;
서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 및
서열번호 22에 기재된 서열을 갖는 VL FW4.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 IgA, IgG, IgE, IgA, IgD 항체인, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 인간화 항체인, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체 단편이 Fab, scFv, Fv, F(ab')₂, Fab₂, 또는 Fab' 단편인, 항체 또는 이의 항체 단편.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편의 VH 도메인 및 VL 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 17

제16항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 18

제17항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 19

항체를 발현시키는 방법으로서,

제18항의 세포를, 상기 세포가 항체를 발현하는 조건 하에서 배양하는 단계; 및

상기 발현된 항체를 수확하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

환자에서 난소암 세포를 검출하는 방법으로서,

환자 샘플을 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계;

환자 샘플에서 항체 또는 항체 단편과 난소암 세포 사이의 결합의 존재 또는 부재를 검출하는 단계; 및

결합이 검출되면 환자 샘플에서 난소암 세포의 존재를 검출하거나, 결합이 검출되지 않으면 환자 샘플에서 난소암 세포의 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 검출가능한 표지를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 22

환자에서 골수종 세포를 검출하는 방법으로서,

환자 샘플을 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계;

환자 샘플에서 항체 또는 항체 단편과 골수종 세포 사이의 결합의 존재 또는 부재를 검출하는 단계; 및

결합이 검출되면 환자 샘플에서 골수종 세포의 존재를 검출하거나, 결합이 검출되지 않으면 환자 샘플에서 골수종 세포의 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 검출가능한 표지를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 24

환자에서 난소암을 진단하는 방법으로서,

환자 샘플을 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계;

환자 샘플에서 항체 또는 항체 단편과 난소암 세포 사이의 결합의 존재 또는 부재를 검출하는 단계; 및

결합이 검출되면 난소암 환자인 것으로 진단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,
항체 또는 항체 단편이 검출가능한 표지를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 26

환자에서 골수종을 진단하는 방법으로서,
환자 샘플을 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계;
환자 샘플에서 항체 또는 항체 단편과 골수종 세포 사이의 결합의 존재 또는 부재를 검출하는 단계; 및
결합이 검출되면 골수종 환자인 것으로 진단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,
항체 또는 항체 단편이 검출가능한 표지를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 28

난소암 환자를 치료하는 방법으로서,
유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편을 난소암 환자에게 투여하는 단계를 포함하
는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,
항체 또는 항체 단편이 치료제를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,
항체 또는 항체 단편이 치료제에 접합되는 것인, 방법.

청구항 31

골수종 환자를 치료하는 방법으로서,
유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편을 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하
는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,
항체 또는 항체 단편이 치료제를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,
항체 또는 항체 단편이 치료제에 접합되는 것인, 방법.

청구항 34

난소암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는 방법으로서,
난소암 세포를, 난소암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하기에 충분한 양의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항

의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 치료제를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 치료제에 접합되는 것인, 방법.

청구항 37

골수종 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는 방법으로서:

골수종 세포를, 골수종 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하기에 충분한 양의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 치료제를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 치료제에 접합되는 것인, 방법.

청구항 40

골수종 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는 방법으로서,

골수종 세포를, CAR-Tor CAR-NK와 같은 면역치료제와 조합하여, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 항체 단편과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 치료제를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

항체 또는 항체 단편이 치료제에 접합되는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 골수종 및 난소암 세포에 결합하여 이를 사멸시킬 수 있는 인간화 항체 및 이의 단편을 제공한다. 항체 및 이의 단편은 치료, 진단 및 연구 목적에 유용하다.

배경 기술

[0002] 골수종은 골수 내 형질 세포의 암이다. 골수종의 징후 및 증상에는 빈혈, 피로, 골통, 신장 손상 또는 신부전, 체중 감소, 발열, 감염, 혈전 및 고칼슘혈증이 포함된다. 2015년에 약 30,000명의 성인이 골수종 진단을 받았고 약 12,000~13,000명의 성인이 골수종으로 사망하였다.

- [0003] 난소암은 여성에서 암 사망률 5위를 차지하고 있으며, 여성의 다른 어떤 생식 기관보다 여성들에서 암 사망률이 높다. 미국에서만 2015년에 약 23,000명의 여성이 난소암 진단을 받았고, 약 14,000명이 난소암으로 사망한 것으로 추정된다. 난소암을 앓고 있는 여성은 복부 또는 골반의 통증, 팽만감, 소화 불량, 메스꺼움, 체중 감소 및 피로를 경험할 수 있다.
- [0004] 골수종 및 난소 세포 상의 항원에 특이적으로 결합할 수 있고 이들의 분열 및 확산 능력을 억제할 수 있는 항체는 골수종 및 난소암 환자에게 매우 유익할 것이다. 이러한 특성을 가진 항체의 예로는 뮤린 항체 VAC69 가 있다. 뮤린 항체 VAC69 및 이의 특성은 미국 특허 번호 6,376,654에 개시되어 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.
- [0005] VAC69가 결합하는 인간 골수종 세포 상의 에피토프는, 환원 조건 하에 SDS PAGE에 의해 측정된 바와 같이, 분자량이 약 78 kDa 내지 약 120 kDa인 단일 글리코실화 폴리펩티드 상에서 발현된다. VAC69가 결합하는 인간 난소암 세포의 에피토프는, 환원 조건 하에 SDS PAGE에 의해 측정된 바와 같이, 분자량이 약 76 kDa 내지 약 213 kDa인 단일 글리코실화 폴리펩티드인 항원의 일부로서 발현된다.
- [0006] VAC69는 인간 골수종 및 난소암 세포에 대한 항원 인식에 특이적이었고; 이는 인간 말초 혈액 단핵 세포, 인간 B 세포 또는 인간 만성 골수성 백혈병 세포에 결합하지 않았다. VAC69는 폐, 전립선, 유방, 자궁경부, 신경모세포종, 림프종 및 백혈병과 같은 다른 인간 암 세포 어레이와도 반응하지 않았다. 또한, VAC69는 유방, 난소, 전립선, 결장 또는 폐와 같은 인간의 정상 조직에서 항원을 검출하지 못하였다.
- [0007] 뮤린 VAC69 항체는 인간 골수종 및 난소암 세포를 특이적으로 인식할 뿐만 아니라 시험관내 연구 및 SCID 마우스 모델에서 인간 골수종 및 난소암 세포의 사멸을 유도하였다. 인간 골수종 및 난소암 세포에서 발현되는 항원의 에피토프를 인식하고 이에 결합하는 VAC69의 능력을 공유하는 인간화 VAC69 항체가 제조하였다. 상기 인간화 항체는 또한 항체 의존성 세포 독성을 통해 암 세포를 사멸시키는 능력을 나타냈다. 상기 인간화 항체는 VAC69 뮤린 항체에 비해 추가 이점이 있다. 이들은 인간화되기 때문에, 인간에서 덜 항원성이고 따라서 인간 암 치료에 더 적합하고 새롭고 유용한 치료제이다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 골수종 및 난소암 세포에 존재하는 에피토프를 특이적으로 인식하는 항체 및 항체 단편을 제공한다.
- [0009] 본 발명은 항체 및 항체의 단편을 사용하는 방법, 예를 들어 골수종 또는 난소암 세포를 검출하는 방법을 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1. 인간화 항체 가변성 중쇄 아미노산 서열의 정렬. 개별 항체 중쇄 CDR 서열 및 프레임워크 서열은, 유사한 CDR 및 프레임워크 서열을 갖는 인간화 항체의 컨센스 서열(consensus sequence)과 마찬가지로 별도로 언급된다.
- 도 2. 인간화 항체 가변성 경쇄 아미노산 서열의 정렬. 개별 항체 경쇄 CDR 및 프레임워크 서열의 서열은 유사한 CDR 및 프레임워크 서열을 갖는 인간화 항체의 컨센스 서열과 마찬가지로 별도로 언급된다.
- 도 3. 인간화 항체 컨스트럭트(CD1-CD9), 모체 뮤린 항체(mVAC69) 및 VAC69를 기반으로 하는 인간/뮤린 키메라 항체(CD0)의 정렬. 가변성 중쇄(상단) 및 가변성 경쇄(하단)의 정렬은 두 개의 다른 참조(Oak Biosciences 및 Abysis Chothia)의 CDR 도메인에 제공되며 오버레이 색상 스키마로 제공된다.
- 도 4A 및 도 4B. 경쟁 결합을 통한 인간화 항체 컨스트럭트의 결합 친화도 측정. 도 4A: U266 세포는 1.36E-8 내지 2.12E-10 몰 범위의 농도에서 각 항체(CD0-CD9 또는 mVAC69(비표지))와 함께 배양하였다. 그런 다음 형광-표지된 mVAC69를 튜브에 첨가하고 이 형광 프로브의 결합 친화도를 유세포 분석에 의해 측정하였다. 억제율(%)은 U266 세포에 대한 결합이 차단된 항체의 양으로 결정하였다(비표지에서 샘플 형광을 뺀 값). 도 4B: Ki 값. Ki(억제 상수)를 추정하기 위해 희석 효과의 기울기를 계산하고 IC50/Ki를 웹사이트 (tools-dot thermofisher-dot-com-backslash-downloads-backslash-PP7-dot-pdf)에 설명된 대로 결정하였다.
- 도 5A 및 도 5B. 인간화 항체는 Promega ADCC Reporter Bioassay에서 측정된 바와 같이 ADCC 활성을 가지고 있다. 도 5A: U266 세포는 Promega 리포터 세포 및 다양한 항체와 함께 0.1-12.5µg/mL 범위의 적정에서 18시간 동안 배양하였다. 도 5B: EC50 값. EC50 값의 경우, 로그 변환된, 정규화된 ADCC 값은 선형 추세선 방정식을 사용

하여 가장 활성인샘플(CD0(12.5 ng/ml, 키메라 VAC69))의 최대 반응의 절반에 대한 계산을 제공하였다.

도 6. 도 6은 서열번호 1-31의 아미노산 서열을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

항체

- [0011] 항체가 무린 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖는 경우, 항체는 서열번호 1에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 4에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3을 가질 것이다. 인간화 항체는 무린 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖지만, 무린 항체와는 상이한 프레임워크(FW) 서열을 가질 것이다. 인간화 항체의 프레임워크 서열은 서열번호 23에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 24에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 및 서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 26에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VL FW4 을 포함할 수 있다.
- [0012] 무린 VAC69 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖는 항체 또는 항체 단편은, 즉, VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이서열번호 3 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2가 서열번호 5 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 경우에는, 대안적으로 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 11 에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 26에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, VL 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 FW3, 및 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VL FW4 을 가질 수 있다.
- [0013] 무린 VAC69 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖는 항체 또는 항체 단편은, 즉, VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이서열번호 3 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2가 서열번호 5 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 경우에는, 대안적으로 서열번호 17에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 18에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 20에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 26에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VL FW4 을 가질 수 있다.
- [0014] 무린 VAC69 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖는 추가의 항체 또는 항체 단편은, 즉, VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이서열번호 3 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2가 서열번호 5 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 경우에는, 대안적으로 서열번호 23에 나타난 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 24에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 13 에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW3 서열번호 15에 기재된 서열, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4을 가질 수 있다.
- [0015] 무린 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖는 항체 또는 항체 단편은, 즉, VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이서열번호 3 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2가 서열번호 5 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 경우에는, 대안적으로 서열번호 23에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 24에 기재된 서열을 갖는 VH FW3 , 서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4을 가질 수 있다.
- [0016] 무린 항체와 동일한 6개의 CDR을 갖는 또 다른 항체 또는 항체 단편은, 즉, VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이서열번호 3 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2가 서열번호 5 에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 경우에는, 대안적으로 서열번호 23에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 24에 기재된 서열을 갖는 VH FW3 , 서열번호 25에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서

열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 22에 기재된 서열을 갖는 VL FW4을 가질 수 있다.

[0018] 추가로, 뮤린 항체의 6개의 CDR (VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2가 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 가짐) 을 갖는 항체 또는 항체 단편의 특이적 프레임워크 서열은, 다음 중 어느 하나일 수 있는 VH 및 VL 프레임워크 세트를 가질 수 있다: (i) 서열번호 17에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 18에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 20에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 22에 기재된 서열을 갖는 VL FW4에서; 또는 (ii) 서열번호 17에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 18에 기재된 서열을 갖는 VHF3, 서열번호 20에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는 (iii) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 11에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 22에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는 (iv) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 11에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 및 서열번호 22에 기재된 서열을 갖는 VL FW4을 가질 수 있다.

[0019] 항체 및 항체 단편은 뮤린 VAC69 항체와 동일한 VH CDR 1, 2 및 3 및/또는 VL CDR 1, 2 및 3을 가질 필요는 없다. 항체 또는 항체 단편이 뮤린 항체와 서열이 상이한 CDR을 갖는 경우, 항체 또는 항체 단편은 서열번호 28에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 30에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3 을 가질 수 있다.

[0020] 뮤린 VAC69 항체와 아미노산 서열이 상이한 CDR을 갖는 항체 및 항체 단편은, 다음을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 6개의 CDR, 즉 VH CDR 1, 2 및 3 및 VL CDR 1, 2 및 3의 세트를 가질 수 있다: (i) 서열번호 28에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 또는 (ii) 서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 4에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 또는 (iii) 서열번호 1에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3; 또는 (iv) 서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3.

[0021] 항체 또는 항체 단편이, VH CDR1이 서열번호 28에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 30에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL CDR 세트를 갖는 경우, 항체 또는 항체 단편은, VH FW1이 서열번호 23에 기재된 서열을 갖고, VH FW2가 서열번호 10에 기재된 서열을 갖고, VH FW3이 서열번호 29에 기재된 서열을 갖고, VH FW4가 서열번호 25에 기재된 서열을 갖고, VL FW1이 서열번호 26에 기재된 서열을 갖고, VL FW2가 서열번호 14에 기재된 서열을 갖고, VL FW3은 서열번호 15에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL 도메인 프레임워크를 가질 수 있다.

[0022] 항체 또는 항체 단편이 다음의 cdr 들을 가지는 경우: (i) VH CDR1이 서열번호 28에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 CDR을 갖고, VL CDR1은 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖거나; 또는 (ii) VH CDR1은 서열번호 8에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1은 서열번호 4에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖거나; 또는 (iii) VH CDR1은 서

열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1은 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 갖거나; 또는 (iv) VH CDR1은 서열번호 8에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2는 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3은 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1은 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3은 서열번호 6에 기재된 서열을 가짐; 이때, 항체 또는 항체 단편은, VH FW1은 서열번호 23에 기재된 서열을 갖고, VH FW2는 서열번호 10에 기재된 서열을 갖고, VH FW3은 서열번호 29에 기재된 서열을 갖고, VH FW4는 서열번호 25에 기재된 서열을 갖고, VL FW1은 서열번호 26에 기재된 서열을 갖고, VL FW2는 서열번호 14에 기재된 서열을 갖고, VL FW3은 서열번호 15에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL 도메인 프레임워크 영역을 추가로 가질 수 있다.

[0023] 항체 또는 항체 단편이, VH CDR1이 서열번호 28에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL CDR 세트를 갖는 경우, 항체 또는 항체 단편은, VH FW1이 서열번호 23에 기재된 서열을 갖고, VH FW2가 서열번호 10에 기재된 서열을 갖고, VH FW3이 서열번호 29에 기재된 서열을 갖고, VH FW4가 서열번호 25에 기재된 서열을 갖고, VL FW1이 서열번호 13에 기재된 서열을 갖고, VL FW2가 서열번호 14에 기재된 서열을 갖고, VL FW3은 서열번호 15에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL 도메인 프레임워크를 가질 수 있다.

[0024] 항체 또는 항체 단편이, VH CDR1이 서열번호 8에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 4에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL CDR 세트를 갖는 경우, 항체 또는 항체 단편은, VH FW1이 서열번호 9에 기재된 서열을 갖고, VH FW2가 서열번호 10에 기재된 서열을 갖고, VH FW3이 서열번호 19에 기재된 서열을 갖고, VH FW4가 서열번호 12에 기재된 서열을 갖고, VL FW1이 서열번호 26에 기재된 서열을 갖고, VL FW2가 서열번호 14에 기재된 서열을 갖고, VL FW3은 서열번호 15에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 27에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL 도메인 프레임워크를 가질 수 있다.

[0025] 항체 또는 항체 단편이, VH CDR1이 서열번호 1에 기재된 서열을 갖고, VH CDR2가 서열번호 2에 기재된 서열을 갖고, VH CDR3이 서열번호 3에 기재된 서열을 갖고, VL CDR1이 서열번호 7에 기재된 서열을 갖고, VL CDR2는 서열번호 5에 기재된 서열을 갖고, VL CDR3이 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL CDR 세트를 갖는 경우, 항체 또는 항체 단편은, VH FW1이 서열번호 23에 기재된 서열을 갖고, VH FW2가 서열번호 10에 기재된 서열을 갖고, VH FW3이 서열번호 31에 기재된 서열을 갖고, VH FW4가 서열번호 25에 기재된 서열을 갖고, VL FW1이 서열번호 26에 기재된 서열을 갖고, VL FW2가 서열번호 14에 기재된 서열을 갖고, VL FW3은 서열번호 15에 기재된 서열을 갖고, VL FW4는 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VH 및 VL 프레임워크 세트를 가질 수 있다.

[0026] 항체 또는 항체 단편이 VAC69 무린 항체와 아미노산 서열이 상이한 CDR을 갖는 경우, 항체 또는 항체 단편은 하기 중 임의의 서열 세트를 포함하는 VH 도메인 및 VL 도메인을 가질 수 있다: (i) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 1에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 11에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는 (ii) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는 (iii) 서열번호 17에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 1에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 18에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 20에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 7에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 서열번호 6에 기재된 서열을

갖는 VL CDR3, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4; 또는 (iv) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 13에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 4에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3, 및 서열번호 16에 기재된 서열을 갖는 VL FW4 ; 또는 (v) 서열번호 9에 기재된 서열을 갖는 VH FW1, 서열번호 8에 기재된 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 10에 기재된 서열을 갖는 VH FW2, 서열번호 2에 기재된 서열을 갖는 VH CDR2, 서열번호 19에 기재된 서열을 갖는 VH FW3, 서열번호 3에 기재된 서열을 갖는 VH CDR3, 서열번호 12에 기재된 서열을 갖는 VH FW4, 서열번호 21에 기재된 서열을 갖는 VL FW1, 서열번호 4에 기재된 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 14에 기재된 서열을 갖는 VL FW2, 서열번호 5에 기재된 서열을 갖는 VL CDR2, 서열번호 15에 기재된 서열을 갖는 VL FW3, 서열번호 6에 기재된 서열을 갖는 VL CDR3, 및 서열번호 22에 기재된 서열을 갖는 VL FW4.

[0027] 항체 및 항체 단편에 대한 CDR 및 FW 서열로 언급된 모든 서열은, Absys Chothia 방법(도 3에 도시됨)에 기초하여 기술되었지만, Absys Chothia 방법의 CDR 및 FW 서열은 Oak Biosciences 방법에 의해 결정된 서열들로 용이하게 치환될 수 있다(도 3). 항체 또는 항체 단편은 도 1-3에 나타낸 바와 같은 임의의 서열 또는 임의의 서열 조합을 갖는 VH 도메인 및 VL 도메인을 가질 수 있다.

[0028] 항체 또는 항체 단편은 임의의 이소형의 항체 또는 임의의 이소형의 항체 단편일 수 있다. 예를 들어, 이는 gG, IgA, IgM, IgE 또는 IgD 항체일 수 있다. 이는 gG, IgA, IgM, IgE 또는 IgD 항체의 단편일 수 있다. 항체의 단편은 Fab, F(ab')₂, Fab', Fv, scFv, Fd', Fab², 또는 Fd, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 것일 수 있다.

[0029] 항체 또는 항체 단편은 조성물에 포함될 수 있다. 조성물은 멸균성일 수 있다. 따라서, 이러한 조성물의 예는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편을 함유하는 멸균 조성물일 수 있다. 이는 항체 또는 항체 단편의 조합을 포함하는 멸균 조성물일 수 있으며, 여기서 하나 또는 그 이상의 항체 또는 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편이다. 멸균 조성물은 약학적 조성물로서 사용하기에 적합할 수 있다. 약학적 조성물은 정맥내, 근육내, 피하 또는 복강내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 부형제, 담체, 희석제 또는 안정화제를 추가로 포함할 수 있다. 당업자는 환자에게 투여될 수 있는 약학적 조성물을 제형화하기 위해 사용될 수 있는 적합한 부형제, 담체, 희석제 또는 안정화제를 알고 있다.

[0030] 항체 또는 항체 단편은 시약, 예를 들어 연구 수단으로서 사용하기 위한 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 멸균 조성물일 수도 있고 아닐 수도 있다. 이러한 조성물은, 본원에 기술된 임의의 항체 또는 항체 단편과 함께, 글리세롤 또는 에틸렌 글리콜과 같은 동결보호제(항체 조성물이 빙점 이하 온도에서 저장되어야 하는 경우), 아지드화나트륨과 같은 항균제, 프로테아제 억제제, 베타-메르캅토에탄올 또는 디티오프레이톨과 같은 항산화제, 소 혈청 알부민과 같은 담체 단백질, 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 금속 킬레이트제, 폴리소르베이트 20과 같은 유화제, 또는 인산염 완충 식염수와 같은 완충제를 함유할 수 있다. 조성물에는 이러한 시약, 기타 추가 시약, 또는 이들 또는 기타 시약의 조합이 포함될 수 있다. 당업자는 항체 또는 항체 단편을 함유하는 조성물에서 시약을 조합하는 방법 뿐만 아니라 이러한 조성물에 존재하는 시약의 적절한 농도를 알고 있다.

[0031] 본원에 기재된 항체 및 항체 단편은 고체 조성물, 예를 들어 동결건조된 항체 조성물일 수 있다.

[0032] 항체 및 항체 단편은 검출가능한 표지를 추가로 포함할 수 있다. 항체 및 항체 단편은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 적절한 임의의 분자로 표지될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 용도에 따라 적절한 표지를 선택할 수 있다. 항체가 효소-결합 면역흡착 분석과 같은 검출 분석에 사용되는 경우, 호스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 호스래디쉬 갈락토시다제, 또는 루시페라제와 같은 효소로 표지될 수 있다. 효소는 면역형광 분석에 사용하려는 경우에는 형광 염료로 표지될 수 있고, 유세포 분석 분석에 사용하려는 경우에는 형광 단백질 또는 염료로 표지될 수 있다. 항체를 표지하는 데 사용할 수 있는 형광 염료는, 예를 들어 FLAG, GFP, YRF, RFP, Cy3, Cy5, 텍사스 레드, 로다민, 알렉사 플루오르를 포함할 수 있다. 항체 또는 항체 단편이, 예를 들어 치료 프로토콜에서 사용되는 경우, 검출가능한 표지는 추가로 ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ¹²⁵I, 또는 ¹³¹I 와 같은 방사성 동위원소일 수 있다.

[0033] 항체 또는 항체 단편은 항종양 약물을 추가로 포함하거나 이에 접합될 수 있다. 항종양 약물은 암 또는 종양 치료에 유용한 것일 수 있다. 이들 항종양제의 예는 혈관신생 억제제, DNA 손상제, 예를 들어 칼리케아미신, 안트라사이클린, 듀오카르마이신 또는 피롤로벤조디아제핀, 또는 미세소관 억제제, 예를 들어 아우리스타틴 또는 베

이탄신을 포함한다.

- [0034] 항체 또는 항체 단편은 생물학적 반응 조절제(biological response modifier)를 추가로 포함하거나 이에 접합될 수 있다. 생물학적 반응 조절제는 골수종이나 난소암 세포에 대한 환자의 면역 반응을 조절할 수 있다. 면역반응 조절제는 림포카인들, 예를 들어 종양 괴사 인자, 인터루킨, 림프독소, 대식세포 활성화 인자(macrophage activating factor, MAF), 이동 억제 인자(migration inhibition factor, MIF), 집락 자극 인자(colony stimulating factor, CSF) 및 인터페론을 포함한다.
- [0035] 본원에 기재된 항체 및 항체 단편은 키트에 포함될 수 있다. 키트는 항체 또는 항체 단편을 사용하기 위한 지침(instruction)을 추가로 포함할 수 있다. 지침은 시험관내 또는 생체내 검출 분석 또는 검출 절차에서의 항체의 사용과 관련될 수 있다. 지침은 치료 프로토콜에서의 항체의 사용과 관련될 수 있다. 지침은 시험관내 검출 어세이, 생체내 검출 어세이, 또는 치료 프로토콜에서 사용하기 위한 제제화 및/또는 준비를 위한 항체의 최종 제조, 예를 들어 희석 또는 용해에 관한 것일 수 있다. 키트는 하나 이상의 수용액을 추가로 함유할 수 있고, 하나 이상의 개별 용기에 추가적인 제제, 예를 들어 치료제 또는 치료제들을 추가로 함유할 수 있다.
- [0036] **폴리뉴클레오티드, 벡터 및 세포**
- [0037] 본원에 기재된 항체 또는 항체 단편의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 또한 제공된다. 폴리뉴클레오티드는 DNA일 수 있거나, RNA일 수 있거나, 변형된 DNA 또는 RNA, 예를 들어, PNA일 수 있다.
- [0038] 당업자는 본원에 제공된 VH 및 VL 도메인의 아미노산 서열에 대한 지식으로 항체의 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 용이하게 생성할 수 있다. 도 1-3 참조. 폴리뉴클레오티드는 항체 또는 항체 단편의 VH 도메인 및 VL 도메인 둘다의 서열, 또는 VH 도메인만의 서열, 또는 VL 도메인만의 서열을 포함할 수 있다.
- [0039] 폴리뉴클레오티드는 벡터에 포함될 수 있다. 벡터는 발현 벡터일 수 있다. 발현 벡터는 항체가 일시적 형질감염 시스템에서 발현될 것인지 아니면 항체가 숙주 세포 염색체 내로 통합될 것인지에 기초하여 선택될 수 있다. 발현 벡터는 또한 항체를 발현할 세포 유형, 예를 들어 포유동물, 박테리아, 식물 또는 진균 여부에 기초하여 선택될 수 있다. 세포에 대한 발현 벡터 중 많은 것이 상업적으로 입수가능하기 때문에 판매자로부터 구입하거나 독점적이거나 당업자에 의해 제조될 수 있다.
- [0040] 발현 벡터는 초기 시토메갈로바이러스 프로모터, 세포 신장 인자(cellular elongation factor, EF) I-알파와 프로모터와 같은 강력한 프로모터를 가질 수 있다. 이는 개선된 mRNA 안정성 및 번역 효율을 위해 시미안 바이러스(SV) 40 또는 소 성장 호르몬의 폴리아데닐화 부위를 가질 수 있다. 이는 또한 선택 마커, 클로닝 부위 및 기타 조절 서열, 예를 들어 내부 리보솜 도입 부위(internal ribosomal entry site)를 가질 수 있다.
- [0041] 숙주 세포는 벡터를 함유할 수 있다. 숙주 세포는 포유동물 세포, 예를 들어 차이니즈 햄스터 난소 세포, Per.C6 계통의 인간 망막 세포, NS0, 베이비 햄스터 신장 세포, HKB11 세포, MCF-7 세포, HeLa 세포, COS-7 세포, VERO 세포, 293 세포, CV1 세포, 또는 인간 배아 신장 세포 HEK293일 수 있다. 숙주 세포는 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*)의 곤충 세포주 Sf-9 또는 Sf-21의 세포와 같은 곤충 세포일 수 있다. 숙주 세포는 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*), 니코티아나 벤타미아나(*Nicotiana benthamiana*), 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*) 또는 니코티아나 벤타미아나(*Nicotiana benthamiana*)와 같은 형질전환 식물의 식물 세포일 수 있다.
- [0042] 숙주 세포는 항체 또는 항체 단편을 발현할 수 있다. 항체 또는 항체는 숙주 세포에 의한 발현 후에 단리 및/또는 정제될 수 있다.
- [0043] **난소암 세포 또는 골수종 세포의 검출**
- [0044] 본원에 기재된 항체 및/또는 항체의 단편은 환자에서 암 세포를 검출하는 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법에서, 환자 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편과 접촉된다. 환자 샘플에서 항체 또는 항체 단편과 암 세포 사이의 결합의 존재 또는 부재가 검출된다. 암 세포에 대한 항체 또는 항체 단편의 결합이 검출되면, 암의 존재가 검출된다. 항체 또는 항체 단편의 결합이 검출되지 않으면, 암 세포의 부재가 결정된다. 암 세포는 난소암 세포 또는 골수종 세포일 수 있다.
- [0045] 암 세포를 검출하는 방법에 있어서, 환자는 암이 의심되는 환자이거나 일상적인 방문 검사의 일부로 일상적인 스크리닝을 받는 환자일 수 있다. 환자는 또한 암에 걸린 것으로 알려지고 치료를 받거나 암 치료를 받고 있는 환자일 수 있다. 환자가 암에 걸린 것으로 알려진 경우, 환자는 또한 암의 진행에 대해 모니터링될 수 있거나

암에 대한 적절한 치료 요법을 선택하기 위한 목적으로 스크리닝될 수 있다.

- [0046] 상기 방법에서 환자 샘플은 본원에 기재된 항체 또는 항체 단편과 접촉된다. 환자 샘플은 조직 샘플 또는 유체 샘플일 수 있다. 샘플이 유체 샘플인 경우 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 소변 샘플일 수 있다. 샘플이 조직 샘플인 경우 생검에서 유래할 수 있으며, 예를 들어 골수종의 경우 골수 샘플 또는 난소암의 경우와 같은 난소 조직 샘플과 같은 생검에서 유래할 수 있다.
- [0047] 환자 샘플은 환자로부터 취득되어 동일한 시설, 예를 들어, 샘플이 취득된 병원, 진료소 또는 사무실에서 테스트될 수 있다. 환자 샘플은 환자로부터 취득되어 테스트를 위해 제2의 시설로 보낼 수 있다. 제2의 시설은 제1의 시설에서 샘플을 취득할 것이다. 대안적으로, 환자 샘플은 암 세포에 대한 항체 결합을 결정하고, 가능하게는 환자에서 암 세포의 국소화를 추가로 결정하기 위해, 영상화될 환자, 즉 생체내 테스트될 환자일 수 있다.
- [0048] 항체 또는 항체 단편은 암 세포를 검출하기 위한 분석 유형에 따라 표지될 수 있다. 위에서 논의한 표지에는 효소, 형광 단백질 또는 염료, 또는 방사성 핵종이 포함될 수 있다. 항체는 호스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 호스래디쉬 갈락토시다제 또는 루시페라제와 같은 효소로 표지될 수 있다. 항체가 형광 염료로 표지되는 경우, 청색 형광 단백질, 녹색 형광 단백질, 황색 형광 단백질, 적색 형광 단백질, Cy3, Cy5, 텍사스 레드, 로다민 또는 알렉사 플루오로로 표지될 수 있다. 항체 또는 항체가 방사성 동위원소로 표지된 경우 ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{125}I , 또는 ^{31}I 로 표지될 수 있다. 당업자는 항체에 대한 적절한 표지 및 항체를 표지하는 방법을 알고 있다. 표지된 항체를 이용한 검출 방법은 항체를 환자에게 투여함에 의한 환자 영상화, 또는 ELISA, 유세포분석 또는 면역조직화학을 포함한다.
- [0049] **골수종 또는 난소암 진단**
- [0050] 암을 진단하는 방법에서, 환자 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체의 단편과 접촉된다. 항체 또는 항체 단편과 암 세포 사이의 결합의 존재 또는 부재가 검출된다. 결합이 검출되면 환자는 암으로 진단된다. 암은 골수종 또는 난소암일 수 있다. 암은 나팔관암 또는 복막암일 수 있다.
- [0051] 이러한 진단 방법에 있어서, 환자는 암이 의심되는 환자이거나 일상적인 방문 검사의 일부로 일상적인 스크리닝을 받는 환자일 수 있다. 일상적인 방문 검사의 일부인 경우, 환자는 환자 샘플을 제출할 수 있고, 환자 샘플은 유체 샘플, 예를 들어 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 소변 샘플일 수 있다. 환자가 암에 걸린 것으로 의심되는 경우, 환자는 유체 샘플, 예를 들어 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 소변 샘플을 제출하거나, 또는 생검 샘플, 예를 들어 골수종의 경우 골수 샘플을, 난소암의 경우 난소 조직 샘플을 제출할 수 있다. 환자가 암에 걸린 것으로 의심되는 경우, 환자는 환자 샘플, 즉 생체내 테스트를 수행할 수 있으며, 환자의 암 세포에 대한 항체 결합을 결정하기 위해 환자를 영상화할 수 있다.
- [0052] 진단 방법이 환자 샘플에 대해 수행되고 상기 방법이 시험관 내에서 수행되는 경우, 샘플은 환자의 신체에서 적절한 샘플을 제거함으로써 환자로부터 취득되거나 및/또는 샘플에서 항체 또는 항체 단편과 세포의 결합의 존재 또는 부재를 검출하기 위해 샘플을 항체 또는 항체 단편과 접촉시킬 적절한 시설에서의 수령에 의해 환자로부터 취득될 수 있다.
- [0053] 암 세포에 결합하는 항체 또는 항체 단편은, 암 세포가 샘플에 존재하는 경우, 샘플 내의 세포에 대한 항체 또는 항체 단편의 검출 결합을 용이하게 하기 위해 표지될 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 효소, 형광 단백질 또는 염료, 또는 방사성 핵종을 포함하는 임의의 적합한 물질로 표지될 수 있다. 항체는 호스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 호스래디쉬 갈락토시다제 또는 루시페라제와 같은 효소로 표지될 수 있다. 항체가 형광 염료로 표지되면 청색 형광 단백질, 녹색 형광 단백질, 황색 형광 단백질, 적색 형광 단백질, Cy3, Cy5, 텍사스 레드, 로다민 또는 알렉사 플루오로로 표지될 수 있다. 항체 또는 항체가 방사성 동위원소로 표지된 경우 ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{125}I , 또는 ^{131}I 로 표지될 수 있다. 당업자는 임의의 주어진 검출 방법에 사용되는 방법에 기초하여 항체에 대한 적절한 표지 및 항체를 표지하는 방법을 알고 있다. 검출 방법에는 환자에게 항체를 투여하여 환자 영상을 촬영하는 방법과 ELISA, 유세포 분석법 및 면역조직화학법이 있다.
- [0054] 진단 방법에 있어서, 진단은 환자의 암을 진단하는 것을 포함할 수 있고, 암의 병기 및/또는 암의 예상되는 예후의 표시를 추가로 포함할 수 있다.
- [0055] **골수종 또는 난소암 환자를 치료하는 방법**
- [0056] 암 환자를 치료하는 방법에서, 본원에 기재된 임의의 항체 또는 항체 단편의 유효량으로 암 환자에게 투여된

다. 암 환자는 골수종 또는 난소암 환자일 수 있다. 환자는 나팔관암 또는 복막암 환자일 수 있다.

- [0057] 항체의 유효량은 환자에서 암 세포의 부담을 감소시키거나, 환자에서 암의 진행을 늦추거나, 환자의 생존 기회를 증가시키거나, 환자에 대한 생존 시간을 증가시키거나, 환자에서 암의 증상을 완화시키는 임의의 것일 수 있다.
- [0058] 환자를 치료하는 항체 또는 항체의 단편은 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 공동내 또는 경피 투여될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 투여는 약학적 조성물로서, 그리고 멸균된 조성물로서 이루어질 것이다. 항체 또는 항체 단편이 비경구 투여되는 경우 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 투여될 수 있다. 비-수성 용매의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르가 있다. 수성 담체의 예는 염수 및 완충 매질을 포함하여, 물, 알코올/수용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 항체 또는 항체 단편이 정맥 내 투여되는 경우, 정맥 내 비히클의 예로는 수액 및 영양 보충제, 및 전해질 보충제(예를 들어, Ringer's dextrose 기반의 것)가 있다. 보존제 및 기타 첨가제가 또한 존재할 수 있으며, 예를 들어 이들은 항균제, 항산화제, 킬레이트제 및/또는 불활성 기체일 수 있다.
- [0059] 환자를 치료하는 항체 또는 항체의 단편은 치료적 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 치료적 모이어티는 암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는 항체 또는 항체 단편의 능력을 향상시키는 임의의 것일 수 있다. 치료적 모이어티는 예를 들어 펩티드, 소분자, 또는 방사성 동위원소일 수 있다. 치료적 모이어티가 펩티드인 경우, 치료적 모이어티는 독소, 예를 들어 디프테리아 독소 또는 변형된 디프테리아 독소 또는 리신(ricin) 또는 변형된 리신과 같은 독소일 수 있다. 치료적 모이어티가 소분자 또는 약물인 경우 독소루비신, 아우리스타틴, 메이탄신 또는 칼리케아미신일 수 있다. 치료적 모이어티가 방사성 동위원소인 경우 ⁹⁰Y, ¹²⁵I, 또는 ¹³¹I 일 수 있다.
- [0060] 환자를 치료하는 항체 또는 항체의 단편은 임의의 적절한 스케줄에 따라 임의의 적절한 용량으로 투여될 수 있다. 적절한 용량은 0.1 mg/kg 내지 500 mg/kg의 범위일 수 있고, 0.1 mg/kg 또는 1 mg/kg, 또는 10 mg/kg, 또는 50 mg/kg, 또는 100 mg/kg 또는 200mg/kg, 또는 250mg/kg 또는 500mg/kg일 수 있다. 투여 스케줄은 주 1회, 월 1회, 3개월마다 1회 또는 6개월마다 1회일 수 있다.
- [0061] 항체 또는 항체 단편의 투여는 하나 이상의 다른 치료제와 조합될 수 있다. 항체 또는 항체 단편과 조합하여 투여되는 치료제(들)는 동시에 그리고 단일 전달로 투여될 수 있거나, 동시에 투여되지만 상이한 전로 투여될 수 있거나, 상이한 시간, 예를 들어, 치료 요법 과정에서 상이한 날짜 또는 같은 날의 다른 시간에 투여될 수 있다.
- [0062] 암 환자를 치료하기 위해 항체 또는 항체 단편과 조합될 수 있는 치료제는, 치료에서 항체 또는 항체의 효능을 추가로 개선시키는 임의의 것일 수 있다. 치료제는 암 세포를 죽이거나 성장을 억제시키는 것만이 아니다. 치료제는 또한 암의 증상 또는 암 치료에 사용되는 치료제의 부작용의 증상을 완화할 수 있다.
- [0063] 암이 골수종인 경우, 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편과 함께 투여될 수 있는 치료제 또는 제제들은 암을 추가로 치료할 수 있는 것이거나, 다라투무맙, 독소루비신, 엘로투주맙, 파노비노스타트, 카르플리조밋, 익사조밋, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 보르테조밋, 폴리테립신, NPI-0052, 벤다무스틴, 보리노스타트 또는 이들의 조합일 수 있다. 암이 골수종인 경우, 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편과 함께 투여될 수 있는 치료제 또는 제제들은 보조제, 예를 들어 골강도를 위한 비스포스포네이트, 에리트로포이에틴 또는 집락 자극 인자와 같은 성장 인자, 조혈 줄기 세포 회복을 위한 줄기 세포 이식, 또는 빈혈을 위해 철분 염산 또는 비타민 B-12가 많은 보충제일 수 있다. 약제가 아닌 추가적인 요법, 예를 들어 방사선이 투여될 수 있다.
- [0064] 암이 난소암인 경우, 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편과 함께 투여될 수 있는 치료제 또는 제제들은 암을 추가로 치료할 수 있는 것이고, 멜팔란, 베바시주맙, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 도세탁셀, 켄시타빈, 토포테칸, 올라파립, 멜팔란, 파클리탁셀(탁솔), 옥살리플라틴, 시스플라틴, 티오테파 또는 이들의 조합, 예를 들어 카르보플라틴-탁솔, 켄시타빈-시스플라틴 중 하나 이상일 수 있다.
- [0065] **골수종 또는 난소암 세포의 사멸 또는 성장 억제 방법**
- [0066] 암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는 방법에서, 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편과 접촉된다. 암 세포와 접촉된 항체 또는 항체 단편의 양은 암 세포를 죽이거나 성장을 억제하기에 충분한 양이다. 암 세포는 골수종 세포이거나 난소암 세포일 수 있다. 암 세포는 나팔관암 세포 또는 복막암 세포일 수 있다.
- [0067] 상기 방법에서, 암 세포는 환자로부터 획득되거나 암 세포주의 것일 수 있다. 상기 방법에서 암 세포가 환자로

부터 수득된 경우, 상기 방법은 암 세포가 수득된 암 환자에게 투여할 항체 또는 항체 단편의 적절한 용량 및/또는 투여 요법을 결정하기 위한 스크리닝 프로토콜의 일부일 수 있다. 대안적으로, 이는 암 세포를 얻은 암 환자에게 투여할 적절한 추가 치료제를 결정하기 위한 스크리닝 프로토콜의 일부일 수 있다.

- [0068] 암 세포는, 암을 치료하기 위한 치료제의 최적 조합을 확인하기 위한 스크리닝 분석에서, 또는 임상 제출을 위한 준비에서의 스크리닝 분석에서, 또는 암 발생 또는 영속의 메커니즘을 분석하기 위한 기초 연구를 수행하기 위한 스크리닝 분석에서, 사멸되거나 그 성장이 억제될 수 있다.
- [0069] 암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하기에 충분한, 암 세포와 접촉되는 항체 또는 항체 단편의 양은, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 암 세포의 사멸 또는 암 세포의 성장 억제는 세포에 투여되는 항체 또는 항체 단편의 양을 연속적으로 증가함으로써 결정할 수 있다. 암 세포를 사멸시키는 것은, 상기 방법에서 모든 암 세포를 사멸시키는 것이거나 상기 방법에서 암 세포의 95%, 90%, 80%, 75%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 또는 10%를 사멸시키는 것일 수 있다. 유사하게, 상기 방법에서 암 세포의 성장을 억제하는 것은, 상기 방법에서 모든 암 세포의 성장을 억제하는 것일 수 있다. 암 세포의 성장을 억제하는 것은 상기 방법에서 암 세포의 95%, 90%, 80%, 75%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 또는 10%의 성장을 억제하는 것일 수 있다.
- [0070] 암 세포에 투여되는 항체 또는 항체의 단편은 치료적 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 치료적 모이어티는 암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는 항체 또는 항체 단편의 능력을 향상시키는 임의의 것일 수 있다. 치료적 모이어티는 예를 들어 펩티드, 소분자, 또는 방사성 동위원소일 수 있다. 치료적 모이어티가 펩티드인 경우, 치료적 모이어티는 독소, 예를 들어 디프테리아 독소 또는 변형된 디프테리아 독소 또는 리신 또는 변형된 리신과 같은 독소일 수 있다. 치료적 모이어티가 소분자 또는 약물인 경우 독소루비신, 아우리스타틴, 메이탄신 또는 칼리케아미신일 수 있다. 치료적 모이어티가 방사성 동위원소인 경우 ^{90}Y , ^{125}I , 또는 ^{131}I 일 수 있다.
- [0071] 암 세포에 투여된 항체 또는 항체 단편은 암 세포를 사멸시키거나 성장을 억제하는데 있어서 항체 또는 항체 단편의 효능을 개선시키는 추가 치료제와 조합될 수 있다. 치료제는 다라투무맙, 독소루비신, 엘로투주맙, 파노비노스타트, 카르플리조밋, 익사조밋, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 보르테조밋, 플리티렙신, NPI-0052, 벤다무스틴, 보리노스타트, 멜팔란, 베바시주맙, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 도세탁셀, 젠시타빈, 토포테칸, 올라파립, 멜팔란, 파클리탁셀(탁솔), 옥살리플라틴, 시스플라틴, 티오테파 및 이들의 조합일 수 있다.
- [0072] 암 세포에 투여된 항체 또는 항체 단편은 암 세포에 대한 세포 반응을 촉진하기 위해 세포 신호전달 모이어티와 조합될 수 있다. 이의 예에는 키메라 항원 수용체를 생성하기 위한 CD3z, CD28 또는 4-1BB 세포내 신호전달 도메인의 추가가 포함된다. 항체 또는 항체 단편은 암 세포에 영향을 미치도록 세포에 대한 세포 신호전달 반응을 매개한다.
- [0073] **실시예**
- [0074] **실시예 1 - VAC69 무린 항체의 인간화**
- [0075] 무린 항체 VAC69에 기초한 인간화 항체를, 인간에 사용하기 위한 잠재적 치료제로서 생산하였다. 무린 항체 대신 인간화 항체를 사용하면 치료를 받는 환자에서 인간 항-마우스 항체(HAMA) 반응이 감소할 것이고, 키메라 항원 수용체(CAR)-T 세포 요법 또는 CAR-NK 세포 요법과 같은 장기적인 이식 절차에서 훨씬 더 중요할 것이다. 생물정보학 기반의 서열 분석 및 모델링 소프트웨어를 사용하여 항체 가변 영역을 인간 공여자 서열에 혼합하여 인간화 중쇄 및 경쇄 패널을 생성하였다. 이어서, 인간화된쇄들을 발현을 위해 코돈을 최적화하고, 합성하고, 모체 항체에 대해 경쟁 분석을 통해 상대적인 결합 친화도를 시험하였다. 항체 가변성 중쇄 및 가변성 경쇄에 대한 서열 및 서열 정렬은 도 1-3에 제공된다.
- [0076] **실시예 2 - 인간화 VAC69 항체는 항원 결합에 대해 VAC69와 경쟁한다**
- [0077] 인간화 VAC69 변이체의 Ki를 결정하기 위한 경쟁적 결합은 Benedict(Benedict et al. J Immunol. Methods. 201(1997)223-31)에 의해 개발된 유세포분석 프로토콜의 변형된 버전을 사용하여 수행하였다. Ki를 결정하는 데 사용된 프로토콜은 Benedict의 간접 표지 방법과 달리 직접 표지된 항체를 활용하였다.
- [0078] 실험을 시작하기 전에, 항원-발현 종양 세포(U266)를 cRPMI 배양 배지에서 성장시켰다. 형광-표지된 모체 mVAC69 항체는 제조업체의 지침에 따라 alexa488 형광 표지 키트(Thermo #A20181)를 사용하여 제조하였다.
- [0079] 실험 당일, U266 세포를 수확하고, 2% FBS/0.1% 아지드가 포함된 PBS 중에서 세척하였다. 비표지된 항체를 세포

(2E6/mL)에 4℃에서 1시간 동안 첨가한 후 형광-표지된 VAC69 항체를 동량으로 첨가하였다. 추가 1시간 인큐베이션 후, 세포를 2회 세척하여 결합되지 않은 항체를 제거하고, 유세포 분석을 통해 형광을 정량화하였다. 경쟁적 결합의 결과는 도 4A 및 4B에 제공된다.

[0080] **실시예 3 - 인간화 항체는 ADCC 활성을 나타낸다**

[0081] 다음으로, 인간화 항체 또한 모체 무린 항체의 생물학적 활성을 보유하는지 여부를 결정하기 위해, ADCC 능력을 시험하였다. 이 실험을 위해, U266 세포를 다양한 인간화 항체의 적정과 함께 Promega ADCC Reporter 세포 분석 시스템으로 배양하였다. 이들 결과(도 5)로부터, CD1 인간화 항체가 가장 높은 ADCC 활성을 갖는 것으로 결정되었다. CD1 항체는 또한 인간화 항체의 가장 높은 Kd를 가졌다(도 4). 흥미롭게도, CD4 클론은 컨스트럭트의 두 번째로 강한 결합을 보여주면서도, 중간 정도의 ADCC 잠재력만 보여주었다.

[0082] **결론**

[0083] 인간화 항체의 패널은 무린 항체 VAC69로부터 생산하였다. 패널의 인간화 항체는 3개의 가변성 경쇄 중 하나와 매치되는 3개의 가변성 중쇄 도메인 각각 중 하나를 가졌다(도 1-3 참조). 실시예 2 및 3에 기재된 바와 같은 후속 시험은 각각의 인간화 항체에 대한 결합 친화도 및 ADCC 능력을 결정하였다. 이 데이터는 아래 표 1에 요약되어 있다. 이러한 분석에 기초하면, CD1 클론은 키메라 항체에 대한 친화도 및 기능(ADCC)에서 가장 가까운 것으로 보인다. 키메라와 인간화 항체 CD1 간에는 친화력 손실이 있다 (각각 0.59nM vs. 0.78nM). 이 서브-나노몰의 친화도는 현재 사용 가능한 다른 임상-등급 항체 범위 내에 있다.

표 1

[0084] 인간화 항체 클론들에 대한 ADCC 및 Kd 분석 요약

	CD _{HeavyA}	CD _{HeavyB} (30T->S, 60H->N, 641->K)	CD _{HeavyC} (다중 싱글)
CD _{LightA}	CD1/0.78	CD7/2.96	CD4/1.10
CD _{LightB} (125->A, 104G->Q)	CD5/결합하지않음	CD8/2.07	CD3/1.50
CD _{LightC} (CDR1; ESVYYVT -> KSVDSYGN)	CD6/1.29	CD2/2.42	CD9/결합하지않음

[0085] 경쟁적 결합에 의해 결정된 인간화 항체 클론 및 이들의 상대적인 Kd.

도면

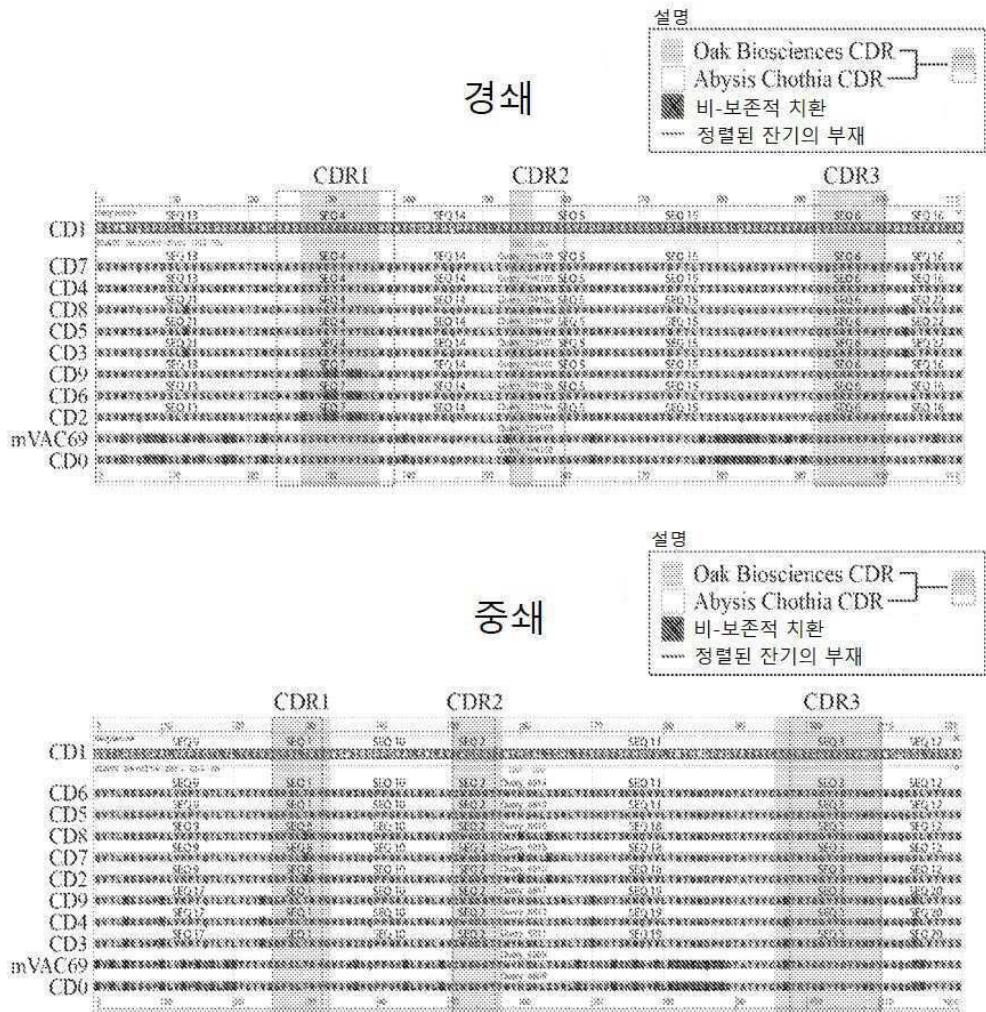
도면1

Ab	VHFW1	VHCDR1	VHFW2	VHCDR2	VHFW3	VHCDR3	VHFW4
CD1	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTVS (서열번호9) S 3번째 X는 R 또는 K이고, 6번째 X는 A 또는 T이고, 24번째 X는 V 또는 F임	GSLTRY (서열번호1) GSLTRY (서열번호1) GSLTRY (서열번호1) GSLTRY (서열번호1)	GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10) GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10) GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10) GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10)	IWGDGT (서열번호2) IWGDGT (서열번호2) IWGDGT (서열번호2) IWGDGT (서열번호2)	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호11) TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호18) TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호8) TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호11)	TRTGGYYDYVMDY (서열번호3) TRTGGYYDYVMDY (서열번호3) TRTGGYYDYVMDY (서열번호3) TRTGGYYDYVMDY (서열번호3)	WGQGSGLVTVSS (서열번호12) WGQGSGLVTVSS (서열번호20) WGQGSGLVTVSS (서열번호20) WGQGSGLVTVSS (서열번호12)
1.3/4.5 con	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTX (서열번호23) S 3번째 X는 R 또는 K이고, 6번째 X는 A 또는 T이고, 24번째 X는 V 또는 F임	n/a	n/a	n/a	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAX (서열번호24) 14번째 X는 S 또는 T이고, 41번째 X는 G 또는 R임	n/a	WGQGSGLVTVSS (서열번호25) 2번째 X는 S 또는 T임
CD6	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTVS (서열번호9)	GSLTRY (서열번호1)	GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10)	IWGDGT (서열번호2)	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호11)	TRTGGYYDYVMDY (서열번호3)	WGQGSGLVTVSS (서열번호12)
CD9	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTVS (서열번호17)	GSLTRY (서열번호1)	GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10)	IWGDGT (서열번호2)	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호18)	TRTGGYYDYVMDY (서열번호3)	WGQGSGLVTVSS (서열번호20)
6.9 con	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTX (서열번호9) S 3번째 X는 R 또는 K이고, 10번째 X는 A 또는 T이고, 24번째 X는 V 또는 F임	n/a	n/a	n/a	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAX (서열번호 23) 14번째 X는 S 또는 R임	n/a	WGQGSGLVTVSS 2번째 X는 S 또는 T임
CD2	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTVS (서열번호9)	GSLTRY (서열번호1)	GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10)	IWGDGT (서열번호2)	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호 19)	TRTGGYYDYVMDY (서열번호3)	WGQGSGLVTVSS (서열번호12)
6.9/2 con	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTX (서열번호9) S 3번째 X는 R 또는 K이고, 10번째 X는 A 또는 T이고, 24번째 X는 V 또는 F임	GSLTRY (서열번호1) GSLTRY (서열번호28) GSLTRY (서열번호1)	n/a	n/a	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAX 4번째 X는 H 또는 N이고, 8번째 X는 K 또는 I이고, 14번째 X는 S 또는 T 이고, 41번째 X는 G 또는 R임	n/a	WGQGSGLVTVSS 2번째 X는 S 또는 T임
CD7	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTVS (서열번호9)	GSLTRY (서열번호1)	GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10)	IWGDGT (서열번호2)	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호13)	TRTGGYYDYVMDY (서열번호3)	WGQGSGLVTVSS (서열번호12)
CD8	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTVS (서열번호9)	GSLTRY (서열번호1)	GWSWIROPKKALEWLA V (서열번호10)	IWGDGT (서열번호2)	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAG (서열번호13)	TRTGGYYDYVMDY (서열번호3)	WGQGSGLVTVSS (서열번호12)
7.8 con	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6.9/2/7.8 con	QVTLRESGPAALVKPTQTLILICTX (서열번호9) S 3번째 X는 R 또는 K이고, 10번째 X는 A 또는 T이고, 24번째 X는 V 또는 F임	GSLTRY (서열번호1) GSLTRY (서열번호28) GSLTRY (서열번호1)	n/a	n/a	TNYHSAISRLLTISKDTSKNOVLLIMTNMDPVDIATYYCAX 4번째 X는 H 또는 N이고, 8번째 X는 K 또는 I이고, 14번째 X는 S 또는 R임 이고, 41번째 X는 G 또는 R임	n/a	WGQGSGLVTVSS (서열번호25) 2번째 X는 S 또는 T임

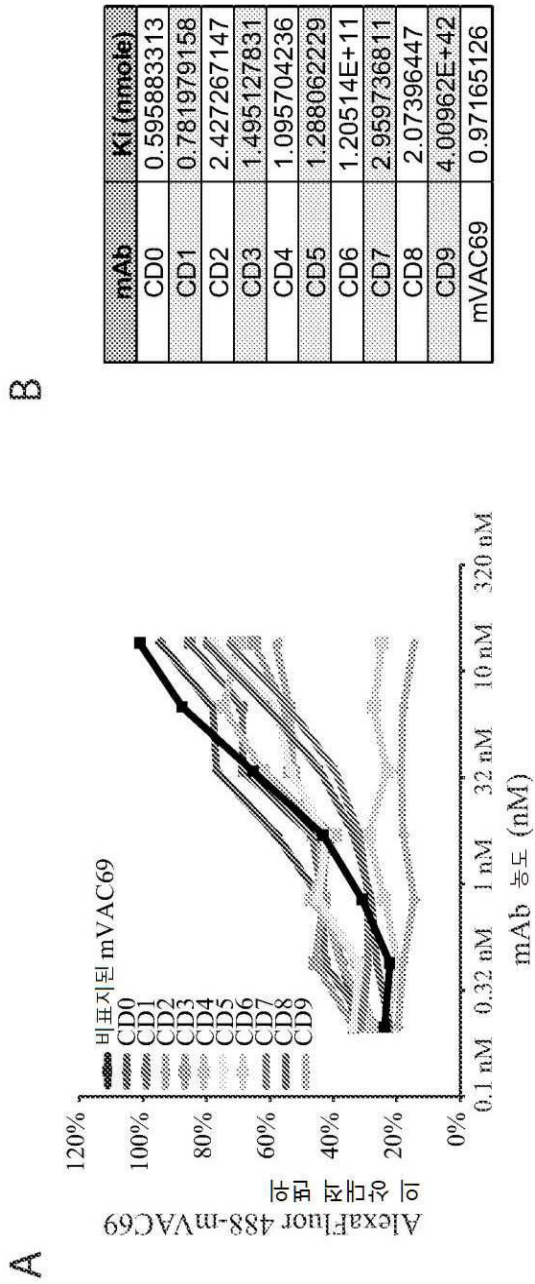
도면2

Ab	VLFW1	VLCDR1	VLFW2	VLCDR2	VLFW3	VLCDR3	VLFW4
CD1 (서열번호13)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASESVEYYVTSILMQ (서열번호4)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
CD3 (서열번호21)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASESVEYYVTSILMQ (서열번호4)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
CD4 (서열번호13)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASESVEYYVTSILMQ (서열번호4)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
CD5 (서열번호21)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASESVEYYVTSILMQ (서열번호4)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
13/4/5 con	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC (서열번호26) 12번째 X는 A 또는 S임	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	FXGGTKVEIK 3번째 X는 G 또는 Q임
CD6 (서열번호13)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASKSVDSYGNLSLMO (서열번호7)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
CD9 (서열번호13)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASKSVDSYGNLSLMO (서열번호7)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
6/9 con	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
CD2 (서열번호13)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASKSVDSYGNLSLMO (서열번호7)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
6/9/2 con	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
CD7 (서열번호13)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASESVEYYVTSILMQ (서열번호4)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
CD8 (서열번호21)	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC	RASESVEYYVTSILMQ (서열번호4)	WYQOKPGQPKLLIY (서열번호14)	AASNVES (서열번호5)	GVPRFSGSGGTDFTLTISLSLQAEDVAAYYC (서열번호15)	QQRKVPWT (서열번호6)	FGGGTKVEIK (서열번호16)
7/8 con	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC 12번째 X는 A 또는 S임	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	FXGGTKVEIK (서열번호27) 3번째 X는 G 또는 Q임
6/9/2/7/8 con	DIVMTQSPDLSVNSLGERATINC 12번째 X는 A 또는 S임	4번째 X는 K 또는 E이고, 7번째 X는 D 또는 E이고, 8번째 X는 S 또는 Y이고, 10번째 X는 G 또는 V이고, 11번째 X는 N 또는 T임	n/a	n/a	n/a	n/a	FXGGTKVEIK (서열번호27) 3번째 X는 G 또는 Q임

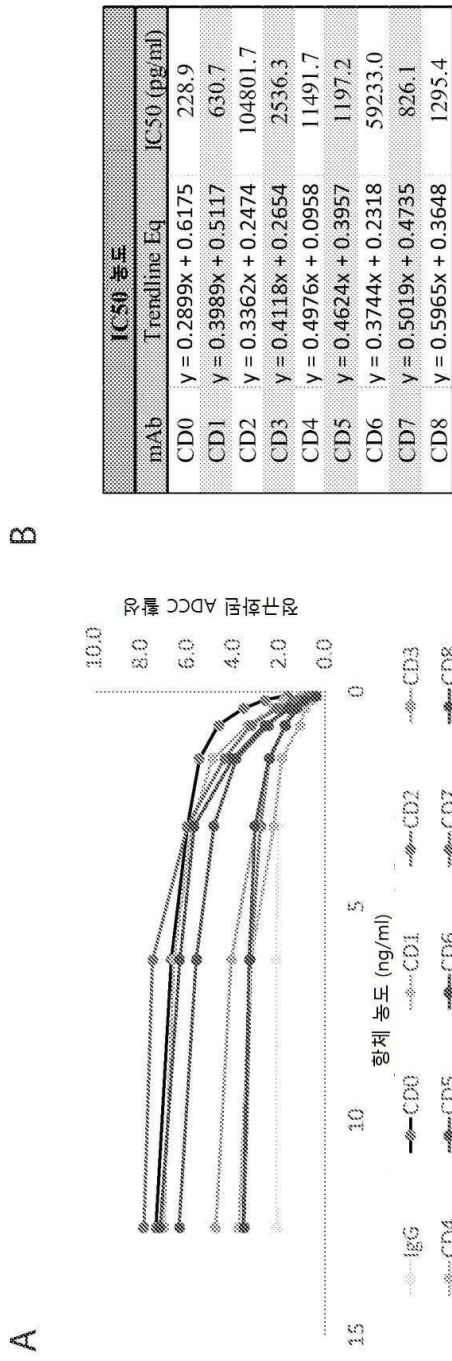
도면3



도면4



도면5



도면6

서열목록		
서열번호	서열	영역 이름
1	GFSLTRY	VH CDR1 변이체
2	IWGDGT	VH CDR2
3	TRTGGYYDYVMDY	VH CDR 3
4	RASESVEYYVTSMLMQ	VL CDR1 변이체
5	AASNVES	VL CDR2
6	QQRKVPWT	VL CDR3
7	RASKSVDSYGNLSMLQ	VL CDR1 변이체
8	GFSLRY	VH CDR1 변이체
9	QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTVS	VH FW1 변이체
10	GVSWIRQPPGKALEWLAV	VH FW2
11	TNYHSALISRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAG	VH FW3 변이체
12	WGQGS�TVSS	VH FW4 변이체
13	DIVMTQSPDSLVS�GERATINC	VL FW1 변이체
14	WYQKPGQPPLLIY	VL FW2 변이체
15	GVPDRFSGSGSDFTLTISSLQAEDVAVYYC	VL FW3
16	FGGGTKVEIK	VL FW4 변이체
17	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLCTFS	VH FW1 변이체
18	TNYHSALISRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAR	VH FW3 변이체
19	TNYSALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAG	VH FW3 변이체
20	WGQGLTVSS	VH FW4 변이체
21	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	VL FW1 변이체
22	FGGGTKVEIK	VL FW4 변이체
23	QVTLXESGPXLVKPTQTLTLCTXS	VH FW1 컨센션스 1
24	WGQGXLTVSS	VH FW4 컨센션스 2
25	WGQGXLTVSS	VH FW4 컨센션스 3
26	DIVMTQSPDSLXLVSLGERATINC	VL FW1 컨센션스
27	FGXGTKVEIK	VL FW4 컨센션스
28	GFSLXRY	VH CDR1 컨센션스
29	TNYXSALXSRLTIXIKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAX	VH FW3 컨센션스 2
30	GFSLXRY	VL CDR1 컨센션스
31	TNYHSALISRLTIXKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAX	VH FW3 컨센션스 3

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Caerus Therapeutics, Inc.

GELBER, Cohava

<120> HUMANIZED ANTIBODIES SPECIFIC FOR MYELOMA AND OVARIAN CANCER

<130> P-594168-PC

<140> PCT/US21/13423

<141> 2021-01-14

<150> 62/961,768

<151> 2020-01-16

<160> 31

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1

Gly Phe Ser Leu Thr Arg Tyr

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 2

Ile Trp Gly Asp Gly Thr

1 5

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 3

Thr Arg Thr Gly Gly Tyr Tyr Asp Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 5

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 6

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 7

Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 8

Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr

1 5

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 9

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser

 20 25

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 10

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

1 5 10 15

Ala Val

<210> 11

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 11

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

1 5 10 15

Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val

 20 25 30

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly

 35 40

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 14

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

1 5 10 15

<210> 15

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 15

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 16

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 17

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 17

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser

20 25

<210> 18

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 18

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

1 5 10 15

Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val

20 25 30

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg

35 40

<210> 19

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val

 20 25 30

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly

 35 40

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 20

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 21

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

 20

<210>

> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 22

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 23

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 23

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Xaa Ser

 20 25

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 24

Trp Gly Gln Gly Xaa Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 25

Trp Gly Gln Gly Xaa Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 26

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 26

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

 20

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 27

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 28

Gly Phe Ser Leu Xaa Arg Tyr

1 5

<210> 29

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 29

Thr Asn Tyr Xaa Ser Ala Leu Xaa Ser Arg Leu Thr Ile Xaa Leu Lys

1 5 10 15

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro
 20 25 30

Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Xaa

35 40

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 30

Gly Phe Ser Leu Xaa Arg Tyr

1 5

<210> 31

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 31

Thr Asn Tyr His Ser Ala Leu Ile Ser Arg Leu Thr Ile Xaa Lys Asp

1 5 10 15

Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val

20 25 30

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Xaa

35 40