(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0004286
(43) 공개일자 2024년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7034368
(22) 출원일자(국제) 2022년04월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/026175
(87) 국제공개번호 WO 2022/232044
국제공개일자 2022년11월03일
(30) 우선권주장
63/179,755 2021년04월26일 미국(US)

(71) 출원인
밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 메사추세츠 02139 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40
(72) 발명자
요시하라, 토모키
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드 (내)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

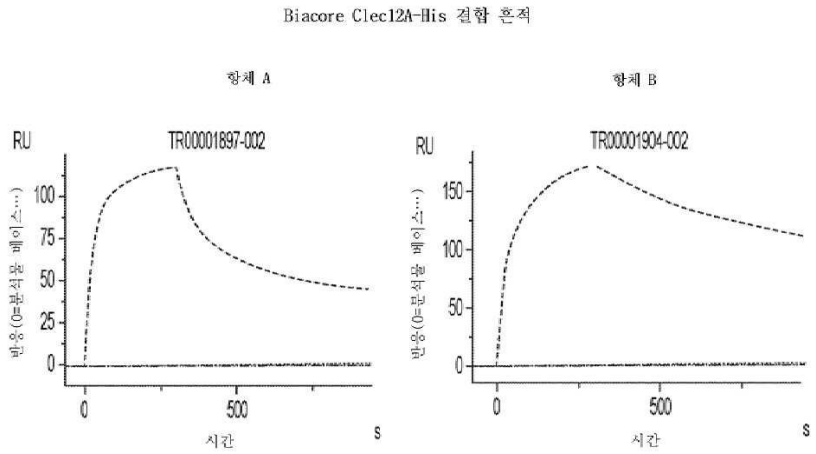
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **항 Clec12A 항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

Clec12A에 특이적으로 결합하는 항체, 이의 단편 및 융합 단백질과 이러한 항체를 제조하고 사용하는 방법이 설명된다. 이러한 항체, 융합 단백질 및 이의 단편은 다양한 자가면역 질환 및 예를 들어 급성 골수성 백혈병을 포함하는 백혈병, 림프종 또는 골수종을 포함하는 암의 치료와 진단에 유용하다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 2)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 4)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 6)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역; 또는

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 8)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

(e) ;

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK(서열번호 10)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

(f) ;

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

(g) ;

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

(h) ;

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역; 또는

(i)

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 영역, 및

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L)을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역;

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역;

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역; 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

;QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYY GSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

;QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYY GSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

;QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQ FYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(V_H), 및

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역

;QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSG RYFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역; 또는

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 영역, 및

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(a) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, IYYSGST(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGIRYD(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(b) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDKGYYFDY(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVGNRY(서열번호 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(c) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGSRYFDY(서열번호 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVHSKY(서열번호 31)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2, QQDYNLPIT(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

(d) GGSISSSTYY(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, THYRGST(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, ARELTGEVFDY(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및 QSISSY(서열번호 36)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS (서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQSYSTPFT(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(e) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGIRND(서열번호 39)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNYPRT(서열번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(f) GGSISTDY(서열번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QDIRND(서열번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(g) GFTFSSYG (서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGQFYFDY(서열번호 43)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVTSRY(서열번호 44)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(h) GFTFSNYG(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDSGRYFFDY(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVSSRS(서열번호 47)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GPS(서열번호 48)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, HQDYNLPLT(서열번호 49)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

(i) GFTFSKYG(서열번호 50)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IWYDGSIK(서열번호 51)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARGSLWFGEFYFDY(서열번호 52)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGISSA(서열번호 53)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, DAS(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQFNNYPRT(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 단편은 IgA 항체, IgG 항체, IgE 항체, IgM 항체, 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 단리된 CDR 또는 이의 세트(set); 단일-쇄 가변 단편(scFv), 폴리펩티드-Fc 융합, 단일 도메인 항체, 카멜로이드(cameloid) 항체; 마스킹된(masked) 항체, 소형 모듈 면역약제(Small Modular ImmunoPharmaceutical("SMIPsTM")), 단일-쇄, 탠덤 디아바디(Tandem diabody), VHH, 안티칼린(Anticalin), 나노바디, 미니바디, BiTE, 안키린 반복 단백질, DARPIN, 아비머(Avimer), DART, TCR-유사 항체, 아드넥틴(Adnectin), 아필린(Affilin), 트랜스-바디; 아피바디(Affibody), 트리머X(TrimerX), 마이크로프로틴(MicroProtein), 파이노머(Fynomer), 센트린(Centyrin); 및 KALBITOR로 구성되는 군으로부터 선택되는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 단편은 단클론성 항체 또는 단일-쇄 가변 단편(scFv)인 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체는 IgG 불변 영역을 포함하는 항체인 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 결합 단편은 단일-쇄 가변 단편(scFv)인 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 scFv는 리더 서열, 중쇄 가변 서열, GS-링커 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항체 결합 단편.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 scFv는

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)와 적어도 약 80%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 scFv는

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)의 서열을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항체

결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 단편은 약 10^{-8}M미만, 약 10^{-9}M 미만, 약 10^{-10}M 미만, 약 10^{-11}M 미만, 약 10^{-12}M 미만, 또는 약 10^{-13}M 미만의 해리 상수(K_D)로 Clec12A에 결합하는 항 Clec12A 항체.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 K_D가 약 0.1 pM 이하인 항 Clec12A 항체.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 K_D가 약 0.05 내지 약 0.5 pM인 항 Clec12A 항체.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 K_D가 약 0.1 nM 내지 약 5.0 nM인 항 Clec12A 항체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 K_D가 약 0.3 nM 내지 약 3.5 nM인 항 Clec12A 항체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EC50이 약 1 내지 약 100 nM인 항 Clec12A 항체.

청구항 17

대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제17항의 방법에 있어서, 상기 암은 백혈병, 림프종 및 골수종으로부터 선택되는 암인 방법.

청구항 19

항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항 Clec12a 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a)QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 2)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(b)QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 4)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(c)QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(d)QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCAR ELTGEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(e)QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCARED YYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(f)QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARED YYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(g)QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARD GQFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역 , 및

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(h)QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SGRYFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역 , 및

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(i)QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG SLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역 , 및

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항 Clec12a 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(e)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(f)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(g)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(h)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(i)
QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 항 Clec12a 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, IYYSGST(서열번호

20)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGIRYD(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(b) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDKGYYFDY(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVGNRY(서열번호 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(c) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGSRYFDY(서열번호 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVHSKY(서열번호 31)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPIT(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

(d) GGSISSSTYY(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, THYRGST(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, ARELTGEVFDY(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및 QSISSY(서열번호 36)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS (서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQSYSTPFT(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(e) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGIRND(서열번호 39)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNYPRT(서열번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(f) GGSISTDY(서열번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QDIRND(서열번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(g) GFTFSSYG (서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGQFYFDY(서열번호 43)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVTSRY(서열번호 44)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(h) GFTFSNYG(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDSGRYFFDY(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVSSRS(서열번호 47)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GPS(서열번호 48)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, HQDYNLPLT(서열번호 49)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

(i) GFTFSKYG(서열번호 50)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IWYDGSIK(서열번호 51)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARGSLWFGEFYFDY(서열번호 52)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGISSA(서열번호 53)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, DAS(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQFNNYPRT(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgA 항체, IgG 항체, IgE 항체, IgM 항체, 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 단리된 CDR 또는 이의 세트(set); 단일-쇄 가변 단편(scFv), 폴리펩티드-Fc 융합, 단일 도메인 항체, 카멜로이드(cameloid) 항체; 마스킹된(masked) 항체, 소형 모듈 면역약제(Small Modular ImmunoPharmaceutical("SMIPsTM")), 단일-쇄, 탠덤 디아바디(Tandem diabody), VHH, 안티칼린(Anticalin), 나노바디, 미니바디, BiTE, 안키린 반복 단백질, DARPIN, 아비머(Avimer), DART, TCR-유사 항체, 아드넥틴(Adnectin), 아필린(Affilin), 트랜스-바디; 아피바디(Affibody), 트리머X(TrimerX), 마이크로프로틴

(MicroProtein), 파이노머(Fynomer), 센트린(Centyrin); 및 KALBITOR로 구성되는 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제22항 중 어느 하나의 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 단클론성 항체 또는 단일-쇄 가변 단편(scFv)인 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체는 IgG 불변 영역을 포함하는 항체인 약제학적 조성물.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이의 항 Clec12A 항원 결합 단편이 단일-쇄 가변 단편(scFv)인 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 scFv는 리더 서열, 중쇄 가변 서열, GS-링커 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 scFv는

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)와 적어도 약 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 scFv는

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS

GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)의 서열을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항의 아미노산 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 90% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열.

청구항 30

제29항의 핵산 서열을 포함하는 벡터.

청구항 31

제30항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 32

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK
VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG
TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG
TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT
KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(e)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG

SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT
KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(f)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT
KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(g)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG
TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(h)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR
YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG
TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(i)

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT
KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK
VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG
TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG
TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT

GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(e)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(f)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(g)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

(h)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

(i)

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, IYYSGST(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGIRYD(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(b) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDKGYYFDY(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVGNRY(서열번호 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(c) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGSRYFDY(서열번호 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVHSKY(서열번호 31)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2, QQDYNLPIT(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

(d) GGSISSSTYY(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, THYRGST(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, ARELTGEVFDY(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및 QSISSY(서열번호 36)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS (서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQSYSTPFT(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(e) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGIRND(서열번호 39)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNYPRT(서열번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(f) GGSISTDY(서열번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QDIRND(서열번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(g) GFTFSSYG (서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGQFYFDY(서열번호 43)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVTSRY(서열번호 44)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

(h) GFTFSNYG(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDSGRYFFDY(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QSVSSRS(서열번호 47)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GPS(서열번호 48)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, HQDYNLPLT(서열번호 49)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

(i) GFTFSKYG(서열번호 50)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IWYDGSIK(서열번호 51)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARGSLWFGEFYFDY(서열번호 52)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

QGISSA(서열번호 53)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, DAS(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQFNNYPRT(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론성 항체 또는 단일-쇄 가변 단편(scFv)인 암을 치료하는 방법.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항체는 IgG 불변 영역을 포함하는 항체인 암을 치료하는 방법.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항 Clec12A 항원 결합 단편이 단일-쇄 가변 단편(scFv)인 암을 치료하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 scFv가 리더 서열, 중쇄 가변 서열, GS-링커 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 scFv가

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)와 적어도 약 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 40

39항에 있어서, 상기 scFv는

(a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

(b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

(c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

(d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)의 서열을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 림프종 및 골수종으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 하나 이상의 추가 제제의 투여를 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 제제가 항체, 화학요법제 및 방사선 요법으로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본원은 2021년 4월 26일에 출원된 미국 가출원번호 제63/179,755호(이의 내용은 그 전문이 본 명세서에서 참조로 포함됨)의 우선권 및 이익을 주장한다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며 이의 전문이 참조로 본원에 원용된다. 2022년 4월 19일에 생성된 상기 ASCII 사본은 MIL-017WO_SL.txt로 명명되고, 44,670 바이트 크기이다.

배 경 기 술

[0005] 항 Clec12A 항체는 MICL 또는 C형 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A로도 알려진 Clec12A 항원에 결합한다. Clec12A 항원은 억제성 C형 렉틴 유사 수용체이다. 인간 MICL은 주로 과립구, 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포를 포함하는 골수 세포에서 단량체로 발현된다. 쥐 MICL은 과립구, 단핵구뿐만 아니라 B 림프구에서도 이량체로 발현되며 골수의 NK 세포 표면에서도 발견될 수 있다.

[0006] Clec12A 유전자는 공통의 단백질 접힘을 공유하고 다양한 기능, 예컨대 세포 부착, 세포-세포 신호전달, 당단백질 전환(turnover) 및 염증과 면역 반응에서 다양한 기능을 하는 C형 렉틴/C형 렉틴 유사 도메인(CTL/CTLD) 수퍼패밀리의 멤버를 인코딩한다. 이 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 과립구 및 단핵구 기능을 억제한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 백혈병, 림프종 또는 예를 들어 재발성 및 반응성 급성 골수성 백혈병을 포함하는 골수종을 포함하는 자가면역 질환 및 암의 치료를 위한 인간 항 Clec12A 항체 및 이의 단편을 제공한다. 본 발명의 항체 및 이의 단편은 단독으로, 융합 단백질로 또는 적어도 하나의 진단제 및/또는 치료제와 접합하여 또는 기타 치료 양상과 조합하여 사용될 수 있다. 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 단편과 인간 Clec12A의 결합은 예컨대 아폽토시스의 유도 및 암세포 증식 억제를 포함하는 항체의존성 세포 독성(ADCC) 활성을 보일 수 있다.

[0008] 일부 양태에서, 하기를 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:

[0009] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0010] IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 2)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0011] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0012] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 4)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0013] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0014] EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 6)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0015] (d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0016] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0017] (e)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0018] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0019] (f)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0020] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0021] (g)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0022] EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0023] (h)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0024] EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0025] (i)
QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0026] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역.

[0027] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항체 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0028] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0029] IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0030] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY

YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0031] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0032] (c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0033] EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0034] (d) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0035] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0036] (e) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

[0037] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0038] (f) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0039] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0040] (g) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0041] EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0042] (h) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0043] EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0044] (i) QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0045] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역.

[0046] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항체 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0047] (a) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, IYYSGST(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0048] QGIRYD(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0049] (b) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDKGYYFDY(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0050] QSVGNRY(서열번호 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0051] (c) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGSRYFDY(서열번호 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0052] QSVHSKY(서열번호 31)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPIT(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

[0053] (d) GGSISSSTYY(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, THYRGST(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, ARELTGEVFDY(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및 QSISSY(서열번호 36)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS (서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQSYSTPFT(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0054] (e) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0055] QGIRND(서열번호 39)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNYPRT(서열번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0056] (f) GGSISTDY(서열번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0057] QDIRND(서열번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0058] (g) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGQFYFDY(서열번호 43)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0059] QSVTSRY(서열번호 44)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0060] (h) GFTFSNYG(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDSGRYFFDY(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0061] QSVSSRS(서열번호 47)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GPS(서열번호 48)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, HQDYNLPLT(서열번호 49)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

[0062] (i) GFTFSKYG(서열번호 50)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IWYDGSIK(서열번호 51)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARGSLWFGEFYFDY(서열번호 52)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0063] QGISSA(서열번호 53)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, DAS(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQFNNYPRT(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0064] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgA 항체, IgG 항체, IgE 항체, IgM 항체, 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 단리된 CDR 또는 이의 세트(set); 단일-쇄 가변 단편(scFv), 폴리펩티드-Fc 융합, 단일 도메인 항체, 카멜로이드(cameloid) 항체; 마스킹된(masked) 항체, 소형 모듈 면역약제(Small Modular ImmunoPharmaceutical ("SMIPsTM")), 단일-쇄, 탠덤 디아바디(Tandem diabody), VHH, 안티칼린(Anticalin), 나노바디, 미니바디, BiTE, 안키린 반복 단백질, DARPIN, 아비머(Avimer), DART, TCR-유사 항체, 아드넥틴(Adnectin), 아필린(Affilin), 트랜스-바디; 아피바디(Affibody), 트리머X(TrimerX), 마이크로프로틴(MicroProtein), 파이노머(Fynomer), 센트린(Centyrin); 및 KALBITOR로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0065] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론성 항체 또는 단일-쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0066] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 IgG 불변 영역을 포함하는 항체이다.

[0067] 일부 구현예에서, 이의 항 Clec12A 항원 결합 단편은 단일-쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0068] 일부 구현예에서, scFv는 리더 서열, 중쇄 가변 서열, GS-링커 및 경쇄 가변 서열을 포함한다.

[0069] 일부 구현예에서, scFv는 다음과 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열로 구성된 서열을 포함한다:

[0070] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0071] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0072] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0073] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59).

[0074] 일부 구현예에서, scFv는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0075] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0076] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0077] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0078] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59).

[0079] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 10^{-8}M 미만, 약 10^{-9}M 미만, 약 10^{-10}M 미만, 약 10^{-11}M 미만, 약 10^{-12}M 미만, 또는 약 10^{-13}M 미만의 해리 상수(K_D)로 Clec12A에 결합한다.

[0080] 일부 구현예에서, K_D는 0.1pM 이하이다.

[0081] 일부 구현예에서, K_D는 0.05 내지 0.5pM이다.

[0082] 일부 구현예에서, K_D는 약 0.1nM 내지 5.0nM이다.

[0083] 일부 구현예에서, K_D는 약 0.3nM 내지 3.5 nM이다.

[0084] 일부 구현예에서, EC50은 약 1 내지 약 100nM이다.

[0085] 일부 양태에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0086] 일부 구현예에서, 암은 백혈병, 림프종, 및 골수종으로부터 선택된다.

[0087] 일부 양태에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 다음을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0088] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0089] IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK VEIK(서열번호 2)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0090] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0091] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 4)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0092] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0093] EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0094] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0095] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0096] (e)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0097] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0098] (f)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0099] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0100] (g)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0101] EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0102] (h)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0103] EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0104] (i)
QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

[0105] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)와 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역.

[0106] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 다음을 포함하는 항 Clec12a 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다:

[0107] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0108] IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0109] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0110] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0111] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)와 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0112] EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0113] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0114] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0115] (e)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

[0116] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0117] (f) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0118] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0119] (g) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0120] EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0121] (h) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0122] EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0123] (i) QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0124] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGTKVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역.

[0125] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 다음을 포함하는 항 Clec12a 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다:

[0126] (a) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, IYYSGST(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0127] QGIRYD(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0128] (b) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDKGYYFDY(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0129] QSVGNRY(서열번호 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0130] (c) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGSRYFDY(서열번호 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0131] QSVHSKY(서열번호 31)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPIT(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

[0132] (d) GGSISSSTYY(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, THYRGST(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, ARELTGEVFDY(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및 QSISSY(서열번호 36)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS (서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQSYSTPFT(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0133] (e) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0134] QGIRND(서열번호 39)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNYPRT(서열번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0135] (f) GGSISTDY(서열번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0136] QDIRND(서열번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0137] (g) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGQFYFDY(서열번호 43)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0138] QSVTSRY(서열번호 44)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0139] (h) GFTFSNYG(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDSGRYFFDY(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0140] QSVSSRS(서열번호 47)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GPS(서열번호 48)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, HQDYNLPLT(서열번호 49)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

[0141] (i) GFTFSKYG(서열번호 50)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IWYDGSIK(서열번호 51)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARGSLWFGEFYFDY(서열번호 52)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0142] QGISSA(서열번호 53)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, DAS(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQFNNYPRT(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0143] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 IgA 항체, IgG 항체, IgE 항체, IgM 항체, 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 단리된 CDR 또는 이의 세트(set); 단일-쇄 가변 단편(scFv), 폴리펩티드-Fc 융합, 단일 도메인 항체, 카멜로이드(cameloid) 항체; 마스킹된(masked) 항체, 소형 모듈 면역약제(Small Modular ImmunoPharmaceutical ("SMIPsTM")), 단일-쇄, 탠덤 디아바디(Tandem diabody), VHH, 안티칼린(Anticalin), 나노바디, 미니바디, BiTE, 안키린 반복 단백질, DARPIN, 아비머(Avimer), DART, TCR-유사 항체, 아드넥틴(Adnectin), 아필린(Affilin), 트랜스-바디; 아피바디(Affibody), 트리머X(TrimerX), 마이크로프로틴(MicroProtein), 파이노머(Fynomer), 센트린(Centyrin); 및 KALBITOR로 구성되는 군으로부터 선택된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0144] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 항 Clec12A 항체 또는 항원 결합 단편을 단클론성 항체 또는 단일-쇄 가변 단편(scFv)으로서 포함한다.

[0145] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 IgG 불변 영역을 포함하는 항체이다.

[0146] 일부 구현예에서, 이의 항 Clec12A 항원 결합 단편은 단일-쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0147] 일부 구현예에서, scFv는 리더 서열, 중쇄 가변 서열, GS-링커 및 경쇄 가변 서열을 포함한다.

[0148] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 약제학적 조성물은 다음과 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 서열을 포함하는 scFv를 포함한다:

[0149] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0150] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0151] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0152] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG

TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59).

[0153] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 다음 서열을 포함하는 scFv를 포함한다:

[0154] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0155] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0156] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0157] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59).

[0158] 일부 구현예에서, 서열번호 1-59 중 임의의 어느 하나와 적어도 약 90% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열이 제공된다.

[0159] 일부 구현예에서, 서열번호 1-59 중 임의의 어느 하나와 적어도 약 90% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다.

[0160] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포가 제공된다.

[0161] 일부 양태에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0162] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0163] IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK
VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0164] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0165] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG
TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0166] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0167] EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG
TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0168] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0169] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT

KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0170] (e)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

[0171] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0172] (f)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0173] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0174] (g)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0175] EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0176] (h)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0177] EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0178] (i)
QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0179] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역.

[0180] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료가 필요한 대상체에게 다음을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다:

[0181] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0182] IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTK VEIK(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0183] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0184] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0185] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0186] EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0187] (d) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT GEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0188] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGT KVDIK(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0189] (e) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 (VH) 영역, 및

[0190] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGT KVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0191] (f) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG SGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0192] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGT KVEIK(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0193] (g) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0194] EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역;

[0195] (h) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGR YFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0196] EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGG TKVEIK(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역; 또는

[0197] (i) QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW FGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 영역, 및

[0198] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGT KVEIK(서열 번호 18)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 영역.

[0199] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료가 필요한 대상체에게 다음을 포함하는 항 Clec12A 항체 또는 이의 단편을 투여하는 단계를 포함한다:

[0200] (a) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, IYYSGST(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0201] QGIRYD(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0202] (b) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDKGYYFDY(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0203] QSVGNRY(서열번호 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0204] (c) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGSRYFDY(서열번호 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0205] QSVHSKY(서열번호 31)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2, QQDYNLPIT(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

[0206] (d) GGSISSSTYY(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, THYRGST(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, ARELTGEVFDY(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및 QSISSY(서열번호 36)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS (서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQSYSTPFT(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0207] (e) GGSISTYY(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0208] QGIRND(서열번호 39)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNYPRT(서열번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0209] (f) GGSISTDY(서열번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IYFSGST(서열번호 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 AREDYYGSGSPFDY(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0210] QDIRND(서열번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, AAS(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, LQDYNFPRT(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0211] (g) GFTFSSYG(서열번호 73)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDGQFYFDY(서열번호 43)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0212] QSVTSRY(서열번호 44)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GAS(서열번호 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQDYNLPLT(서열번호 29)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;

[0213] (h) GFTFSNYG(서열번호 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, ISYDGSDK(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARDSGRYFFDY(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0214] QSVSSRS(서열번호 47)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, GPS(서열번호 48)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, HQDYNLPLT(서열번호 49)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는

[0215] (i) GFTFSKYG(서열번호 50)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, IWYDGSIK(서열번호 51)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 ARGSLWFGEFYFDY(서열번호 52)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

[0216] QGISSA(서열번호 53)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, DAS(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, QQFNNYPRT(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0217] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론성 항체 또는 단일-쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0218] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 IgG 불변 영역을 포함하는 항체이다.

[0219] 일부 구현예에서, 이의 항원 결합 단편은 단일-쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0220] 일부 구현예에서, scFv는 리더 서열, 중쇄 가변 서열, GS-링커 및 경쇄 가변 서열을 포함한다.

[0221] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 다음과 적어도 약 80% 동일한 서열을 포함하는 scFv를 투여하는 단계를 포함한다:

[0222] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0223] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0224] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT

DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0225] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59).

[0226] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 다음의 서열을 포함하는 scFv를 투여하는 단계를 포함한다:

[0227] (a)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYG
SGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0228] (b)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0229] (c)
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0230] (d)
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELT
GEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59).

[0231] 일부 구현예에서, 암은 백혈병, 림프종, 및 골수종으로부터 선택된다.

[0232] 일부 구현예에서, 치료는 하나 이상의 추가 제제의 투여를 포함한다.

[0233] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 제제는 항체, 화학요법제 및 방사선 요법으로부터 선택된다.

[0234] **정의**

[0235] *A 또는 An*: 관사 "a" 및 "an"은 본원에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(*즉, 적어도 하나)을 지칭하는 데 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나보다 많은 요소를 의미한다.*

[0236] *친화도*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친화도"는 결합 모이어티(예를 들어 항원 결합 모이어티(예를 들어, 본원에 설명된 가변 도메인) 및/또는 Fc 수용체 결합 모이어티(예를 들어, 본원에 설명된 FcRn 결합 모이어티))와 표적(예를 들어, 항원(예를 들어, Clec12A) 및/또는 FcR(예를 들어, FcRn)) 사이의 결합 상호작용의 특성을 지칭하며 이는 결합 상호작용의 강도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 친화도의 척도는 해리 상수 (K_D)로서 표현된다. 일부 구현예에서, 결합 모이어티는 표적에 대해 높은 친화도(예를 들어, 약 10^{-7} M 미만, 약 10^{-8} M 미만, 또는 약 10^{-9} M 미만의 K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 결합 모이어티는 표적에 대한 낮은 친화도(예를 들어, 약 10^{-7} M 초과, 약 10^{-6} M 초과, 약 10^{-5} M 초과, 또는 약 10^{-4} M 초과의 K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 결합 모이어티는 첫 번째 pH에서 표적에 대해 높은 친화도를 갖고, 두 번째 pH에서 표적에 대해 낮은 친화도를 가지며, 첫 번째 pH 및 두 번째 pH 사이의 pH 수준에서 표적에 대해 중간 친화도를 갖는다.

[0237] *대략 또는 약:* 본원에 사용된, 하나 이상의 관심 값에 적용되는 용어 "대략" 또는 "약"은 명시된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 명시되거나 문맥상 명백하지 않는 한 명시된 기준 값의 어느 한 방향 (초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 이하(해당 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외) 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다.

[0238] *항체*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 영역, 예를 들어, 면역글로불린 가변 도메인을 제공하는 아미노산 서열 또는 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들면, 항체는 중(H)쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭됨) 및 경(L)쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭됨)을 포함할 수 있다. 또 하나의 예에서, 항체는 두 개의 중(H)쇄 가변 영역 및 두 개의 경(L)쇄 가변 영역을 포함한다. 용어 "항체"는 항체의 항원-결합 단편(예를 들어, 단일 쇄 항체, Fab, F(ab')$_2$, Fd, Fv, 및 dAb 단편) 뿐만 아니라 완전한 항체, 예를 들어 IgA, IgG, IgE, IgD, IgM 유형의 온전한 면역글로불린(뿐만 아니라 이들의 아형)을 아우른다. 면역글로불린의 경쇄는 카파 또는 람다 유형의 경쇄일 수 있다.

[0239] *결합 모이어티*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "결합 모이어티"는 표적, 예를 들어, 관심 표적(예를 들어, 항원(예를 들어, Clec12A) 및/또는 FcR(예를 들어, FcRn))에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 분자 또는 분자의 일부(part)이다. 결합 모이어티는, 예를 들어, 항체, 이의 항원 결합 단편, Fc 영역 또는 이의 Fc 단편, 항체 모방체, 펩티드, 및 압타머를 포함한다.

[0240] *항체 결합 단편* 또는 *이의 항체 단편은* 온전한 항체의 부분(portion)을 지칭한다. 항체 결합 단편 또는 이의 항체 단편은 항원(예를 들어, Clec12A)에 결합하는 온전한 항체의 부분을 지칭한다. 항원-결합 단편은 온전한 항체의 항원성 결정 가변 영역을 함유할 수 있다. 항체 단편의 예는, 이에 제한되지는 않으나, Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv 단편, 선형 항체, 항체 모방체, scFv, 및 단일 쇄 항체를 포함한다.

[0241] *상보성 결정 영역(CDR)*: 가변 도메인의 "CDR"은 카밧, 코티아(Chothia)의 정의, 카밧 및 코티아 둘 다의 축적, AbM, 접촉, 및/또는 형태적 정의 또는 당해 분야에 널리 공지된 CDR 결정의 임의의 방법에 따라 식별되는 가변 영역 내의 아미노산 잔기이다. 항체 CDR은 카밧 등에 의해 본래 정의된 초가변 영역으로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Kabat 등, 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C을 참조한다. CDR의 위치는 코티아 및 다른 동료들에 의해 본래 기재된 구조적 루프 구조로서 또한 식별될 수 있다. 예컨대, Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989 참고. CDR 식별에 대한 다른 접근법은 Kabat 및 Chothia 사이의 절충안이며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어 (현재 Accelrys®)를 사용하여 도출되는 "AbM 정의" 또는 MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996에 제시된, 관찰된 항원 접촉에 기반한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. 본원에서 CDR의 "입체형태적 정의"로서 지칭되는 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 대한 엔탈피 기여를 하는 잔기로서 식별될 수 있다. 예컨대, Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283: 1 156-1166, 2008 참고. 훨씬 다른 CDR 경계 정의가 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 특정한 잔기 또는 잔기의 기 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 상당히 영향을 주지 않는다는 예측 또는 실험 발견의 견지에서 이들은 짧거나 길 수 있지만, 그럼에도 불구하고 카밧 CDR의 적어도 일부와 중첩할 것이다. 본 명세서에 사용되는 바대로, CDR은 접근법의 조합을 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 의미할 수 있다. 본원에 사용된 방법은 임의의 이러한 접근법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 하나 이상의 CDR을 함유하는 임의의 주어진 구현예에 대해, CDR은 임의의 IMGT, 카바트(Kabat), 코티아(Chothia), 연장, AbM, 접촉 및/또는 입체배좌 정의에 따라 정의될 수 있다. 특정한 구현예에서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 식별되거나 번호가 부여된다.

[0242] *불변 영역*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불변 영역"은 항체의 하나 이상의 불변 영역 면역글로불린 도메인에 상응하거나, 또는 이로부터 유래된 폴리펩티드를 지칭한다. 불변 영역은 다음의 면역글로불린 도메인 중 어느 임의의 것 또는 모두를 포함할 수 있다: CH1 도메인, 힌지 영역, CH2 도메인, (IgA, IgD, IgG, IgE, 또는 IgM로부터 유래된) CH3 도메인, 및 (IgE 또는 IgM으로부터 유래된) CH4 도메인.

[0243] *에피토프*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "에피토프"는 당해 분야에서의 용어이며 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국부화된 영역을 지칭한다. 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드의 연속 아미노산(선형 또는 연속 에피토프)일 수 있거나, 또는 에피토프는, 예를 들어 폴리펩티드의 2개 이상의 비-연속 영역 또는 폴리펩티드로부터 함께 만들어질 수 있다(구조적, 비선형, 불연속 또는 비-연속 에피토프). 특정한 구현예에서, 항체가 결합하는 에피토프는, 예를 들어, NMR 분광법, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광법과 커플링된 수소/중수소 교환(예를 들어, 액체 크로마토그래피 전자 분무 질량 분광법), 어레이(array)-기반 올리고-펩티드 스캐닝 검정, 및/또는 돌연변이유발 맵핑(예를 들어, 부위-지정 돌연변이유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학의 경우에, 결정화는 당해 분야에 공지된 방법(예를 들어, Giege R 등, (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4) : 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5 : 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251 : 6300-6303) 중 어느 임의의 것을 사용하여 달성될 수 있다. 항체:항원 결정은 널리 공지된 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있으며 당해 분야에 공지된 컴퓨터

소프트웨어, 예를 들어, 레프막(Refmac) 및 페닉스(Phenix)를 사용하여 정제될 수 있다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함하여, 돌연변이유발 기술의 상세한 설명을 위해, 예를 들어, Champe M 등, (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 및 Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085를 참조한다.

[0244] *Fc 영역: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "Fc 영역"은 2개의 "Fc 폴리펩티드"의 이량체를 지칭하며, 여기서 각각의 "Fc 폴리펩티드"는 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인을 배제한 항체의 불변 영역을 포함한다.* 일부 구현예에서, "Fc 영역"은 하나 이상의 이황화 결합, 화학적 링커, 또는 펩티드 링커에 의해 연결된 2개의 Fc 폴리펩티드를 포함한다. "Fc 폴리펩티드"는 IgA, IgD, 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인을 지칭하며, 또한 이들 도메인에의 유연한 힌지 N-말단의 일부 또는 전체를 포함할 수 있다. IgG의 경우, "Fc 폴리펩티드"는 면역글로불린 도메인 C감마2(Cγ2) 및 C감마3(Cγ3) 및 C감마1 (Cγ1) 및 Cγ2 사이의 힌지의 하부의 일부를 포함한다. Fc 폴리펩티드의 경계는 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 폴리펩티드는 대개 T223 또는 C226 또는 P230에서 시작해 이의 카복실-말단까지의 잔기를 포함하는 것으로 정의되고, 여기서 넘버링은 Kabat 등 (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Services, Springfield, VA)에서의 EU 색인에 따른 것이다. IgA의 경우, Fc 폴리펩티드는 면역글로불린 도메인 C알파2(Cα2) 및 C알파3(Cα3) 및 C알파1 (Cα1) 및 Cα2 사이의 힌지의 하부의 일부를 포함한다. Fc 영역은 합성되거나, 재조합되거나, 또는 천연 공급원, 예컨대 IVIG로부터 생성될 수 있다.

[0245] *Ka: 본원에서 사용되는 바와* 같이, "Ka"는 특정한 결합 모이어티 및 표적이 결합 모이어티/표적 복합체를 형성하기까지의 회합 속도를 지칭한다.

[0246] Kd: 본원에서 사용되는 바와 같이, "Kd"는 특정한 결합 모이어티/표적 복합체의 해리 속도를 지칭한다.

[0247] K_D: 본원에서 사용되는 바와 같이, "K_D"는 해리 상수를 지칭하는데, 이는 K_d 대 K_a(즉, K_d/K_a)의 비율로부터 수득되며 몰 농도(M)로 표현된다. K_D 값은 당해 분야에 잘 확립된 방법을 사용하여, 예를 들어 표면 플라즈마 공명을 사용함으로써, 또는 바이오센서 시스템, 예컨대 Biacore® 시스템을 사용함으로써 결정될 수 있다.

[0248] *참조: "참조" 독립체, 시스템, 양, 조건의 세트 등은, 본원에 기재된 바와 같이 시험 독립체, 시스템, 양, 조건의 세트 등이 비교되는 것이다.* 예를 들어, 일부 구현예에서, "참조" 항체는 본원에 기재된 바와 같이 조작되지 않은 대조군 항체이다.

[0249] *선택적* 결합: 본원에서 사용되는 바와 같이, "선택적 결합", "선택적으로 결합하다", "특이적 결합", 또는 "특이적으로 결합하다"는, 결합 모이어티 및 표적에 관하여, 결합 모이어티의 표적이 아닌 독립체에가 아니라, 표적에의 우선적인 회합을 지칭한다. 비-특이적 결합의 어떤 정도가 결합 모이어티와 비-표적 사이에 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 결합 모이어티는, 결합 모이어티와 비-표적의 결합과 비교하여, 결합 모이어티와 표적 사이의 결합이 2-배 초과, 5-배 초과, 10-배 초과, 또는 100-배 초과일 경우에 표적에 선택적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 결합 모이어티는, 결합 친화도가 약 10^{-5}M미만, 약 10^{-6}M 미만, 약 10^{-7}M 미만, 약 10^{-8}M 미만, 또는 약 10^{-9}M 미만일 경우에 표적에 선택적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는, 예를 들어, 면역검정, BIACORE®, KinExA 3000 기구(사피다이네 인스트루먼츠(Sapidyne Instruments), 보이시, ID), 또는 당해 분야에 공지된 기타 검정에 의해 결정된 바와 같이 일반적으로 더 낮은 친화도로 기타 펩티드 또는 폴리펩티드에 결합할 수 있다.

[0250] *단일-쇄 가변 단편(scFv):* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단일-쇄 가변 단편" 또는 "scFv"는 V_H::VL 이종이량체를 형성하기 위해 공유적으로 연결된 면역글로불린(예를 들어, 마우스 또는 인간)의 중쇄의 가변 영역(V_H) 및 경쇄의 가변 영역(V_L)의 융합 단백질을 지칭한다. 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)는 직접적으로 이어지거나 펩티드-인코딩 링커(예를 들어, 10개, 15개, 20개, 25개 아미노산)에 의해 이어지며, V_H의 N-말단이 V_L의 C-말단과, 혹은 V_H의 C-말단이 V_L의 N-말단과 연결된다. 링커는 대개 가요성을 위해 글라이신이 풍부할뿐만 아니라, 가용성을 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부하다. 링커는 세포외 항원-결합 도메인의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결할 수 있다. 링커의 비-제한적인 예는 Shen 등, Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008) 및 WO 2014/087010에 개시되며, 이로써 이들 문헌의 내용은 그 전문이 참조로 통합된다.

[0251] *대상체*: 용어 "대상체"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 진단, 예후, 또는 요법이 바람직한 임의의 대상체를 의미한다. 예를 들어, 대상체는 포유류, *예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류(예컨대 유인원, 원숭이, 오랑우탄, 또는 침팬지) 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 랫트, 마우스, 말, 젖소, 또는 소)일 수 있다.*

[0252] *표적*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "표적"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합 모이어티에 의해 특이적으로 결합되는 임의의 분자이다. 일부 구현예에서, 표적은 본원에 설명된 항원이다(예를 들어, Clec12A). 일부 구현예에서, 표적은 FcR이다(예를 들어, FcRn). 용어 "제1 표적" 및 "제2 표적"은 동일한 분자 종의 2개의 분자라기보다는 2개의 구별되는 분자 종의 분자를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제1 표적은 혈청 단백질이고 제2 표적은 FcRn이다.

[0253] *치료적 유효량:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율로, 치료되는 대상체에 치료적 효과를 부여하는 치료적 분자(예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체)의 양을 지칭한다. 치료적 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커에 의해 측정 가능함)이거나 주관적(즉, 대상체가 효과의 징후를 제공하거나 이를 느낌)일 수 있다. 특히, "치료적으로 유효량"은 특정한 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료적 또는 예방적 효과, 예컨대 질환과 연관된 증상을 개선하고/하거나, 질환의 발병을 예방 또는 지연시키고/시키거나, 또는 질환의 증상의 중증도 또는 빈도를 또한 감소시킴으로써 나타내기에 유효한 치료적 분자 또는 조성물의 양을 지칭한다. 치료적으로 유효량은 다중 단위 용량을 포함할 수 있는 투약 섭생에서 투여될 수 있다. 임의의 특정한 치료적 분자에 대해, 치료적으로 유효량(및/또는 유효한 투약 섭생 내에서의 적절한 단위 용량)은, 예를 들어, 투여의 경로, 기타 약제와의 조합에 따라 달라질 수 있다. 또한, 임의의 특정한 대상체에 대해, 특이적인 치료적으로 유효량(및/또는 단위 용량)은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특이적인 약제의 활성; 이용된 특이적인 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여의 시간, 투여의 경로, 및/또는 이용된 특이적인 치료적 분자의 분비 또는 대사율; 치료의 지속시간; 및 의학 분야에서 널리 공지된 바와 같은 유사 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 다를 수 있다.

[0254] *치료*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"(또는 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정한 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특성을 부분적으로 또는 완전히 완화하고/하거나, 개선하고/하거나, 경감시키고/시키거나, 억제하고/하거나, 이의 발병을 지연시키고/시키거나, 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발생 정도를 감소시키는 치료적 분자(예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체)의 임의의 투여를 지칭한다. 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체의 치료 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 조기 징후만을 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 상기 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체의 치료일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0255] 도면은 제한이 아니라 예시의 목적만을 위한 것이다.

도 1a 및 도 1b는 표면 플라즈몬 공명 검정의 Biacore Clec12A-His 결합 흔적을 나타낸다.

도 2는 야생형 및 Clec12A 과발현 세포주에 대한 예시적인 유세포측정법 히스토그램을 나타낸다.

도 3은 U937 세포의 예시적인 세포상 결합 친화도 농도 반응 곡선을 나타낸다.

도 4는 예시적인 ELISA 에피토프 비닝 검정 포맷을 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 가용화된 막 단백질(SMP) 검정을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0256] 본 개시내용은, 부분적으로, Clec12A(예를 들어, 인간 Clec12A)에 결합하는 조작된 항체 및 이의 항원 결합 단편의 발견을 기반으로 한다. Clec12A는 ITIM 모티프를 갖고 신호 캐스케이드를 조절하고 표적 MAP 키나아제의 티로신 인산화를 매개하는 세포 표면 수용체인 C형 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A이다.

[0257] Clec12A는 급성 골수성 백혈병 세포를 포함한 암성 세포에서 고발현되는 반면 정상적인 조혈 줄기 세포에서는 발현되지 않는다. 또한, CLL-1은 자가 재생이 가능하여 더 많은 백혈병 세포를 생성하고 재발과 관련이 있는 백혈병 줄기 세포(LSC)의 표면에서도 발현된다.

[0258] 일부 구현예에서, Clec12A는 암을 치료하는 데 사용된다. 항 Clec12A 항체는 표면에 Clec12A가 있는 암세포에

대항하여 환자에서 비자극된 1차 T 세포를 동원하기 위해 CD3/Clec12A와 같은 이중특이적 항체를 사용하거나 Clec12A 항원에 특이적인 CAR T 세포를 개발하여 AML을 표적으로 삼는 데 사용된다.

[0259] **항체**

[0260] 본원에 설명된 항체는 Clec12A에 결합하도록 설계된다. 특정한 구현예에서, 항 Clec12A 항체 및 이의 항원-결합 단편은 인간 Clec12A에 결합한다. 인간 Clec12A는 해당 기술분야에서 설명되어 있고, 예를 들어 NCBI 참조 번호: NP_612210.4, NCBI 참조 번호: NP_963917.2, NCBI 참조 번호: NP_001193939.1 및 NCBI 참조 번호: NP_001287659.1에 설명되어 있다.

[0261] 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 면역글로불린, 중쇄 항체, 경쇄 항체, LRR-기반 항체, 또는 항체-유사 특성이 있는 기타 단백질 스캐폴드(scaffold)뿐만 아니라, 예를 들어, Fab, Fab', Fab'_2, Fab_2, Fab_3, $F(ab')_2$, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP, 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 맥시바디, 탠답(tandab), DVD, BiTe, TandAb 등을 포함하는 해당 기술분야에서 공지된 기타 면역학적 결합 모이어티, 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다. 항체의 상이한 부류의 하위단위 구조 및 3차원 구조는 해당 기술분야에 공지되어 있다.

[0262] 항체는 4개 폴리펩티드 쇄, 예를 들어, 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄의 면역글로불린 분자일 수 있다. 중쇄는 중쇄 가변 도메인 및 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 중쇄 불변 도메인은 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 일부 경우에 CH4 영역을 포함할 수 있다. 적합한 중쇄 불변 영역은 임의의 면역글로불린(예를 들어, IgA, IgG, 또는 IgE)로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에, 적합한 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, 또는 IgG4로부터 유래될 수 있다. 특정한 구현예에서, 적합한 중쇄 불변 영역은 IgG1으로부터 유래된다. 경쇄는 경쇄 가변 도메인 및 경쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 경쇄 불변 도메인은 카파 경쇄 또는 람다 경쇄 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 중쇄의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄의 경쇄 가변 도메인은, 프레임워크 영역이라고 하는 보다 보존된 영역과 함께 산재되는, 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 가변성의 영역으로 전형적으로 추가로 세분화될 수 있다(FR). 이러한 중쇄 및 경쇄 가변 도메인은 각각 다음의 순서로 아미노-말단에서 카복실-말단으로 배열된, 3개의 CDR 및 4개의 프레임워크 영역을 포함할 수 있으며: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4, 이들 중 하나 이상이 본원에 기재된 바와 같이 조작될 수 있다. 각각의 도메인에의 아미노산의 할당은 Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))의 카밧 서열, 또는 Chothia & Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Chothia 등 *Nature* 342:878-883 (1989)의 정의에 따른다 . 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 각각의 중쇄(HCDR1, HCDR2, HCDR3) 및 경쇄(LCDR1, LCDR2, LCDR3)에 대해 지칭된다.

[0263] 본 발명의 구현예는, 통상적인 넘버링 시스템, 예컨대 IMGT, 카바트(Kabat) 및 클로티아 넘버링 시스템을 사용하여 식별되는, 본원에 설명된 VH 및 VL 도메인에서 발견되는 CDR을 포함하는 항체를 포함한다. 이러한 넘버링 시스템은 해당 기술분야에서 잘 알려져 있다. 특정 구현예에서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 식별되거나 번호가 부여된다.

[0264] **예시적인 항 Clec12A 항체**

[0265] 예시적인 항 Clec12A 항체가 아래 표에 제공되어 있다. 항 Clec12A 항체 A-I의 중쇄 가변(VH) 및 경쇄 가변(VL) 서열이 아래에 제시되어 있다.

항체	사슬	*서열*
A	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKS RVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1)
	VL	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 2)
B	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVK GRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 3)
	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 4)
C	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVK GRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQGTLVTVSS(서열 번호 5)
	VL	EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열 번호 6)
D	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열 번호 8)
E	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKS RLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 9)
	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK(서열번호 10)
F	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 11)
	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 12)
G	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVK GRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 13)
	VL	EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 14)
H	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVK GRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)
	VL	EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 16)
I	VH	QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVK GRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)
	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGTKVEIK(서열 번호 18)

[0266]

[0267] VH = 중쇄 가변VL = 경쇄 가변

[0268] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 서열번호 1-18 중 임의의 하나와 적어도 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 및/또는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0269] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 서열번호 1-18에 비해 30개, 29개, 28개, 27개, 26개, 25개, 24개, 23개, 22개, 21개, 20개, 19개, 18개, 17개, 16개, 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개, 3개, 또는 2개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0270] 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 임의의 이러한 중쇄 CDR 서열은, 본원에 개시되거나 그렇지 않으면 해당 기술분야에서 공지된 바와 같은 임의의 형식의 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 존재할 수 있는 바와 같이, 본원에 개시되거나 그렇지 않으면 해당 기술분야에 공지된 바와 같은 임의의 프레임워크 영역, CDR, 또는 불변 도메인, 또는 이들의 부분을 포함하는, 본원에서 제공되거나 그렇지 않으면 해당 기술분야에 공지된 임의의 기타 항체 서열 또는 도메인과, 예를 들어, 분자 생물학의 기법에 의해, 용이하게 조합될 수 있다.

[0271] 본원에 설명된 다양한 조작된 항체에서, 중쇄 불변 도메인은 임의의 부류(또는 하위분류)의 것일 수 있다. 본원

에 기재된 다양한 조작된 항체에서, 중쇄 불변 도메인은 하위분류, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2를 포함하여, IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE 중 임의의 어느 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 조작된 항체의 불변 도메인은 면역글로불린 중쇄 불변 도메인의 2개 이상의 부류(또는 하위분류)의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항 Clec12A 항체는 IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE 부류 불변 도메인으로부터 선택되는 면역글로불린 불변 도메인의 서열을 갖는 불변 도메인의 제1 부분 및 제1 부분과 상이하고 IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE 부류 불변 도메인으로부터 선택되는 면역글로불린 불변 도메인의 서열을 갖는 불변 도메인의 제2 부분을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체의 불변 도메인은 불변 도메인의 특정한 부류의 2개 이상의 하위분류의 혼합물, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위분류 불변 도메인으로부터 선택되는 면역글로불린 불변 도메인의 서열을 갖는 불변 도메인의 제1 부분 및 제1 부분과 상이하고 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위분류 불변 도메인으로부터 선택되는 면역글로불린 불변 도메인의 서열을 갖는 불변 도메인의 제2부분을 포함할 수 있다. 일부 특정한 구현예에서, 불변 도메인은 IgG2 불변 도메인의 전체 또는 한 부분 및 IgG4 불변 도메인의 전체 또는 한 부분을 포함한다.

[0272] 일부 경우에서, 항 Clec12A 항체는 하나 이상의 Fc 수용체(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA, FcγRIIIB, FcγRIV, 또는 FcRn 수용체)에 (참조 불변 영역과 비교하여) 변경된 결합을 나타내는 항체 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편은 참조 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편에 비하여, 변경된 방식으로(예를 들어, pH 민감한 방식으로(예를 들어, 더 또는 덜 pH 민감한 방식으로) 및/또는 감소되거나 증가된 결합)으로 표적(예를 들어, FcRn 수용체)에 결합하도록 조작된다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 하나 이상의 Fcγ 수용체(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA, FcγRIIIB, 또는 FcγRIV)에 (참조 불변 영역과 비교하여) 감소된 결합을 나타내는 항체 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 혈청 pH에서 및/또는 세포내 pH에서 FcRn 수용체에 (참조 불변 영역과 비교하여) 증가된 결합을 나타내는 항체 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다.

[0273] 예를 들어, 항 Clec12A 항체는 아미노산 잔기 251-256번째, 285-290번째, 308-314번째, 385-389번째, 및 428-436번째(카밧 넘버링(Kabat 등, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH)) 중 하나 이상의 아미노산 부가, 결실, 또는 치환을 포함하도록 조작된 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함할 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 이러한 불변 영역, Fc 영역, 또는 Fc 단편 아미노산 중 하나 이상은 Fc 수용체, 예를 들어 FcRn과의 상호작용을 매개하는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 이들 개시된 아미노산 중 하나 이상은 히스티딘, 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 글루타민으로 치환된다. 일부 구현예에서, 비-히스티딘 잔기가 히스티딘 잔기로 치환된다. 일부 구현예에서, 히스티딘 잔기가 비-히스티딘 잔기로 치환된다.

[0274] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 308번, 309번, 311번, 312번, 및 314번 위치 중 하나 이상에서 아미노산 변형을 갖는, 보다 구체적으로는, 308번, 309번, 311번, 312번 및 314번 위치 중 하나 이상에서 각각 트레오닌, 프롤린, 세린, 아스파르트산 및 류신으로의 치환을 갖는 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 308번, 309번, 및 311번 위치 중 하나 이상에서의 잔기는 각각 이소류신, 프롤린 및 글루탐산으로 치환된다. 여전히 다른 구현예에서, 308번, 309번, 311번, 312번, 및 314번 위치 중 하나 이상에서의 잔기는 각각 트레오닌, 프롤린, 세린, 아스파르트산, 및 류신으로 치환된다.

[0275] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 251번, 252번, 254번, 255번, 및 256번 위치 중 하나 이상에서 아미노산 변형을 갖는, 보다 구체적으로는, 이러한 위치 중 하나 이상에서 치환을 갖는 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 251번 잔기는 류신 또는 아르기닌으로 치환되고/되거나, 252번 잔기는 류신, 티로신, 페닐알라닌, 세린, 트립토판 또는 트레오닌으로 치환되고/되거나, 254번 잔기는 트레오닌 또는 세린으로 치환되고/되거나, 255번 잔기는 류신, 글리신, 이소류신 또는 아르기닌으로 치환되고/되거나 256번 잔기는 세린, 페닐알라닌, 아르기닌, 글루타민, 글루탐산, 아르파스트산, 알라닌, 아스파라긴 또는 트레오닌으로 치환된다. 일부 구현예에서, 251번 잔기는 류신으로 치환되고/되거나, 252번 잔기는 티로신 또는 류신으로 치환되고/되거나, 254번 잔기는 트레오닌 또는 세린으로 치환되고/되거나, 255번 잔기는 아르기닌으로 치환된다. 여전히 다른 구현예에서, 252번 잔기는 페닐알라닌으로 치환되고/되거나 256번 잔기는 아스파르트산으로 치환된다. 일부 구현예에서, 251번 잔기는 류신으로 치환되고/되거나, 252번 잔기는 티로신으로 치환되고/되거나, 254 번 잔기는 트레오닌 또는 세린으로 치환되고/되거나, 255번 잔기는 아르기닌으로 치환된다.

[0276] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 428번, 433번, 434번, 435번, 및 436번 위치 중 하나 이상에서 아미노산 변형을 갖는, 보다 구체적으로는, 이러한 위치 중 하나 이상에서 치환을 갖는 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역

또는 Fc 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 428번 잔기는 메티오닌, 트레오닌, 류신, 페닐알라닌, 또는 세린으로 치환되고/되거나, 433번 잔기는 리신, 아르기닌, 세린, 이소류신, 프롤린, 글루타민, 또는 히스티딘으로 치환되고/되거나, 434번 잔기는 페닐알라닌, 티로신, 또는 히스티딘으로 치환되고/되거나, 435번 잔기는 티로신으로 치환되고/되거나, 436번 잔기는 히스티딘, 아스파라긴, 아르기닌, 트레오닌, 리신, 메티오닌, 또는 트레오닌으로 치환된다. 일부 구현예에서, 433번, 434번, 435번, 및 436번 위치 중 하나 이상에서의 잔기는 각각 리신, 페닐알라닌, 티로신, 및 히스티딘으로 치환된다. 일부 구현예에서, 428번 잔기는 메티오닌으로 치환되고/되거나 434번 잔기는 티로신으로 치환된다.

[0277] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 385번, 386번, 387번, 및 389번 위치 중 하나 이상에서 아미노산 변형을 갖는, 보다 구체적으로는, 이러한 위치 중 하나 이상에서 치환을 갖는 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 385번 잔기는 아르기닌, 아스파르트산, 세린, 트레오닌, 히스티딘, 리신, 또는 알라닌으로 치환되고/되거나, 386번 잔기는 트레오닌, 프롤린, 아스파르트산, 세린, 리신, 아르기닌, 이소류신, 또는 메티오닌으로 치환되고/되거나, 387번 잔기는 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 알라닌, 또는 프롤린으로 치환되고/되거나, 389번 잔기는 프롤린 또는 세린으로 치환된다. 일부 구현예에서, 385번, 386번, 387번, 및 389번 위치 중 하나 이상에서의 잔기는 각각 아르기닌, 트레오닌, 아르기닌, 및 프롤린으로 치환된다. 일부 구현예에서, 385번, 386번, 및 389번 위치 중 하나 이상에서의 잔기는 각각 아스파르트산, 프롤린, 및 세린으로 치환된다.

[0278] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 다음의 치환 중 하나 이상을 갖는 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편을 포함한다: 251번 잔기에서 류신, 252번 잔기에서 티로신 또는 류신, 254번 잔기에서 트레오닌 또는 세린, 255번 잔기에서 아르기닌, 308번 잔기에서 트레오닌, 309번 잔기에서 프롤린, 311번 잔기에서 세린, 312번 잔기에서 아스파르트산, 314번 잔기에서 류신, 385번 잔기에서 아르기닌, 386번 잔기에서 트레오닌, 387번 잔기에서 아르기닌, 389번 잔기에서 프롤린, 428번 잔기에서 메티오닌, 433번 잔기에서 리신, 434번 잔기에서 페닐알라닌 또는 티로신, 435번 위치에서 티로신, 및/또는 436번 위치에서 티로신. 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편에 포함될 수 있는 추가적인 아미노산 치환은, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,277,375호; 8,012,476호; 및 8,163,881호에 설명된 것들을 포함한다.

[0279] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 예를 들어, PCT 공보 번호 WO 94/28027 및 WO 98/47531; 및 문헌[Xu 등 (2000) Cell Immunol 200:16-26]에 설명된 Ala-Ala 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 이에 따라, 일부 구현예에서, Ala-Ala 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 영역 내에서의 하나 이상의 돌연변이가 있는 항 Clec12A 항체는 감소된 이펙터(effector) 기능을 갖거나 이펙터 기능이 없다. 이러한 구현예에 따르면, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체의 불변 영역은 (EU 넘버링) 234번 위치에서의 알라닌으로의 치환 및/또는 235번 위치에서의 알라닌으로의 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0280] 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 임의의 이러한 중쇄 불변 도메인 서열은, 본원에 개시되거나 그렇지 않으면 해당 기술분야에서 공지된 바와 같은 임의의 형식의 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 존재할 수 있는 바와 같이, 본원에 개시되거나 그렇지 않으면 해당 기술분야에 공지된 바와 같은 임의의 프레임워크 영역, CDR, 또는 불변 도메인, 또는 이들의 부분을 포함하는, 본원에서 제공되거나 그렇지 않으면 해당 기술분야에 공지된 임의의 기타 항체 서열 또는 도메인과, 예를 들어, 분자 생물학의 기법에 의해, 용이하게 조합될 수 있다.

[0281] **예시적인 항체**

[0282] 조작된 항체는 본원에 설명된 다양한 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 2개의 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 중쇄 및/또는 경쇄, 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 중쇄 및/또는 경쇄 프레임워크 도메인, 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 도메인, 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 임의의 중쇄 및/또는 경쇄 불변 도메인을 포함하는 항체를 아우른다.

[0283] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 항 Clec12A 항체는 동종이량체성 단클론성 항체이다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 항 Clec12A 항체는 이종이량체성 항체이다. 다양한 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 예를 들어, 전형적인 항체 또는 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 맥시바디, 탠덤, DVD, BiTe, scFv, TandAb scFv, Fab, Fab_2, Fab_3, $F(ab')_2$ 등, 또는 이들의 임의의 조합물이다.

[0284] 일부 구현예에서, 개시내용은 본원에 설명된 바와 같은 하나 이상의 가변 도메인 또는 조작된 항체, 또는 이의 부분, 및 하나 이상의 추가적인 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

[0285] **예시적인 단일 쇄 가변 단편**

[0286] 일부 구현예에서, 개시내용은 단일-쇄 가변 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, scFv는 인간 scFv이다. "단일-쇄 가변 단편" 또는 "scFv"는 V_H::VL 이종이량체를 형성하기 위해 공유적으로 연결된 면역글로불린(예를 들어, 마우스 또는 인간)의 중쇄의 가변 영역(V_H) 및 경쇄의 가변 영역(V_L)의 융합 단백질을 지칭한다. 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)는 직접적으로 이어지거나 펩티드-인코딩 링커(예를 들어, 10개, 15개, 20개, 25개 아미노산)에 의해 이어지며, V_H의 N-말단이 V_L의 C-말단과, 혹은 V_H의 C-말단이 V_L의 N-말단과 연결된다. 링커는 대개 가요성을 위해 글라이신이 풍부할뿐만 아니라, 가용성을 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부하다. 링커는 세포외 항원-결합 도메인의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결할 수 있다. 링커의 비제한적인 예는 문헌[Shen 등, Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)] 및 WO 2014/087010에 개시되어 있으며, 이들은 전문이 참조에 의해 본원에 원용된다. 특정한 구현예에서, 링커는 G4S 링커(서열번호 78)이다.

[0287] 대안적으로 또는 추가적으로, scFv는 (항체 대신에, 예를 들어 Fab 라이브러리로부터 수득된) Fab의 것으로부터 유래될 수 있다. 특정한 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fab이다. 특정한 구현예에서, Fab는 가교결합된다. 특정한 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 $F(ab)_2$이다. 전술한 분자 중 어느 임의의 것은 이종 서열이 있는 융합 단백질 내에 포함되어 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 형성할 수 있다.

[0288] 특정한 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 약 1 x 10^{-6}M, 적어도 약 1 x 10^{-7}M, 적어도 약 1 x 10^{-8}M, 적어도 약 1 x 10^{-9}M, 또는 적어도 약 1 x 10^{-10}M의 해리 상수(K_D)로 Clec12A(예를 들어, 인간 Clec12A)에 결합한다. 특정한 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 약 2 x 10^{-8}M의 해리 상수(K_D)로 Clec12A(예를 들어, 인간 Clec12A)에 결합한다. 특정한 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 2 x 10^{-8}M 내지 약 8 x 10^{-9}M의 해리 상수(K_D)로 Clec12A(예를 들어, 인간 Clec12A)에 결합한다.

[0289] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 1 nM 내지 50 nM, 약 5 nM 내지 30 nM, 약 5 nM 내지 25 nM, 또는 약 8 nM 내지 20 nM의 해리 상수(K_D)로 Clec12A(예를 들어, 인간 Clec12A)에 결합한다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 약 50 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 적어도 약 20 nM, 적어도 약 19 nM, 적어도 약 18 nM, 적어도 약 17 nM, 적어도 약 16 nM, 적어도 약 15 nM, 적어도 약 14 nM, 적어도 약 13 nM, 적어도 약 12 nM, 적어도 약 11 nM, 적어도 약 10 nM, 적어도 약 9 nM, 적어도 약 8 nM, 적어도 약 7 nM, 적어도 약 6 nM, 적어도 약 5 nM의 해리 상수(K_D)로 Clec12A(예를 들어, 인간 Clec12A)에 결합한다.

[0290] 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 또는 서열번호 59와 약 80% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 또는 서열번호 59로 구성된 서열을 포함한다.

[0291] 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 링커를 포함하며, 이는 아래에 제공된다:

[0292] GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 60)

[0293] 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며, 이는 아래애 제공된다:

[0294] GGGGSGGGGSGGGSGGGGS(서열번호 61)

[0295] 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며, 이는 아래에 제공된다:

[0296] GGGGSGGGGSGGGGSGGGSGGGGS(서열번호 63)

[0297] 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며, 이는 아래에 제공

된다:

[0298] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSGGGGS(서열번호 64)

[0299] 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 보존적(conservative) 서열 변형(예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 단편)을 포함한다. 일부 구현예에서, 보존적 서열 변형은 아미노산 서열을 포함하는 현재 개시된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)의 결합 특성에 유의하게 영향을 미치지 않거나 변경하지 않는 아미노산 변형이다. 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함할 수 있다. 변형은 해당 기술분야에 공지된 표준 기법, 예컨대 부위-지정 돌연변이생성 및 PCR-매개 돌연변이생성에 의해 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편 내로 도입될 수 있다. 아미노산은 물리화학적 특성, 예컨대 전하 및 극성에 따라 군으로 분류될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 동일한 군 내의 아미노산으로 대체되는 것이다. 예를 들어, 아미노산은 전하에 의해 분류될 수 있다: 양-전하의 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘을 포함하고, 음-전하 아미노산은 아스파르트산, 글루탐산을 포함하고 중성 전하 아미노산은 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 글루타민, 글리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린을 포함한다. 더욱이, 아미노산은 극성에 의해 분류될 수 있다: 극성 아미노산은 아르기닌(염기 극성), 아스파라긴, 아스파르트산(산성 극성), 글루탐산(산성 극성), 글루타민, 히스티딘(염기 극성), 리신(염기 극성), 세린, 트레오닌, 및 티로신을 포함하고; 비-극성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 글리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 및 발린을 포함한다. 이에 따라, CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 같은 그룹으로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고 변경된 항체는 유지된 기능에 대해 시험될 수 있다. 특정한 구현예에서, 특이적인 서열 또는 CDR 영역 내의 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하의 잔기가 변경된다.

[0300] 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv의 경쇄 및/또는 중쇄는 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 METDTLLLWVLLLWVPGSTG(서열번호 75), MYRMQLLSCIALSLALVTNS(서열번호 62), MYSMQLASCVTLTLVLLVNS(서열번호 76), METPAQLLFLLLLWLPDTTG(서열번호 77), MALPVTALLLPLALLLHAARP(서열번호 65), MKWVTFISLLFSSAYS(서열번호 66), MDSKGSSQKGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVS(서열번호 67)로부터 선택된 하나의 아미노산 서열에 대해 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 상동성 또는 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 METDTLLLWVLLLWVPGSTG(서열번호 75)이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 MYRMQLLSCIALSLALVTNS(서열번호 62)이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 MYSMQLASCVTLTLVLLVNS(서열번호 76)이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 METPAQLLFLLLLWLPDTTG(서열번호 77)이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 MALPVTALLLPLALLLHAARP(서열번호 65)이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 MKWVTFISLLFSSAYS(서열번호 66)이다.

[0301] 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK(서열번호 56);

[0302] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 57);

[0303] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK(서열번호 58); 또는

[0304] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK(서열번호 59)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0305] 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 56-59 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 상동성 또는 동일성을 갖는 아미노산 서열 서열을 포함한다.

[0306] 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 56에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항

Clec12A scFv는 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0307] **뉴클레오티드 서열**

[0308] 본 개시내용은 하나 이상의 중쇄, 중쇄 가변 도메인, 중쇄 프레임워크 영역, 중쇄 CDR, 중쇄 불변 도메인, 경쇄, 경쇄 가변 도메인, 경쇄 프레임워크 영역, 경쇄 CDR, 경쇄 불변 도메인, 또는 기타 면역글로불린-유사 서열, 또는 본원에 개시된 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, 이러한 뉴클레오티드 서열은 벡터 내에 존재할 수 있다. 다양한 구현예에서, 이러한 뉴클레오티드는 세포, 예를 들어 치료가 필요한 대상체의 세포 또는 항체의 생산을 위한 세포, 예를 들어 항체의 생산을 위한 포유류 세포의 게놈 내에 존재할 수 있다.

[0309] **조작된 항체 및 융합 단백질**

[0310] 일부 구현예에서, 개시내용은 (i) 본원에 기재된 하나 이상의 항원-결합 영역(예를 들어, 면역글로불린의 항원-결합 영역, 중쇄 항체, 경쇄 항체, LRR-기반 항체, 또는 항체-유사 특성이 있는 기타 단백질 스캐폴드, 뿐만 아니라, 예를 들어, Fab, Fab', Fab'2, Fab_2, Fab_3, $F(ab')_2$, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP, 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 맥시바디, 탠덤, DVD, BiTe, TandAb 등을 포함하는, 당해 분야에 공지된 기타 항원 결합 모이어티), 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 가변 도메인, 또는 이의 부분 (예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 CDR), 및 (ii) 하나 이상의 추가적인 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 알부민은 FcRn과의 상호작용에 의해 매개되는 pH-의존성 재활용에 의해 분해되는 것으로부터 보호되는 풍부한 혈청 단백질이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 가변 도메인 또는 조작된 항체, 또는 이의 부분(예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 CDR)는 알부민, 이의 부분(예컨대 FcRn에 결합하는 알부민의 한 부분), 및/또는 개선된 친화도로 FcRn에 결합하는 알부민의 조작된 변이체에 융합된다. 기타 경우에서, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 가변 도메인 또는 조작된 항체, 또는 이의 부분(예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 CDR)는 FcRn에 결국 결합할 수 있는 융합 단백질-알부민 복합체를 형성하도록 알부민에 결합하는 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 알부민에 결합하는 폴리펩티드는 단일 쇄 가변 단편(scFv)이다. 알부민 또는 이의 부분은 FcRn에의 그의 결합을 수정할 수 있는 하나 이상의 아미노산의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, Andersen 등, *Nature Communications*3:610 doi: 10.1038/nocmms1607 (2012)) 참조). 기타 경우에서, 본원에 기재된 하나 이상의 가변 도메인 또는 조작된 항체, 또는 이의 부분(예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 CDR)은 트랜스퍼린에 융합된다. 트랜스퍼린은 트랜스퍼린 수용체에 결합함으로써 재활용된다(예를 들어, Widera 등, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55:1439-66 (2003) 참조).

[0311] **조작된 항체 및 이의 단편**

[0312] 본 개시내용에 따른 항 Clec12A 항체 및 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 관심 표적에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 모이어티를 포함하도록 조작된다. Clec12A 항체 및 이의 항원 결합 단편은 핵산(예를 들어 RNA 및 DNA), 단백질(예를 들어 항체) 및 이들의 조합물을 아우른다. 일부 구현예에서, pH-의존적 결합 모이어티는, 예를 들어, 핵산(예를 들어, RNA 및 DNA), 및 압타머, 폴리펩티드(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 알부민, 수용체, 리간드, 신호 펩티드, 아비딘, 및 단백질 A), 다당류, 비오틴, 소수성 군, 친수성 군, 약물, 및 수용체에 결합하는 임의의 유기 분자일 수 있거나 이를 포함한다.

[0313] *결합 모이어티로서 항체 또는 이의 단편*

[0314] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항체 또는 이의 단편은 항 Clec12A 항체이다. 일부 경우에, 본원에 설명된 하나 이상의 결합 모이어티는 항체, 이의 항원-결합 단편, 및/또는 이의 Fc 영역(또는 Fc 단편)이거나 이를 포함한다. IgG 항체의 기본 구조는 이황화 결합에 의해 함께 연결된 2개의 동일한 경 폴리펩티드 쇄 및 2개의 동일한 중 폴리펩티드 쇄로 구성된다. 각각의 사슬의 아미노 말단에 위치한 제1 도메인은 각각의 개별적인 항체에서 발견되는 항체 결합 특이성을 제공하며, 아미노산 서열이 가변적이다. 이들은 중쇄 가변(VH) 및 경쇄 가변(VL) 영역으로도 공지되어 있다. 각각의 사슬의 다른 도메인은 상대적으로 아미노산 서열이 비가변적이며, 불변 중쇄(CH) 및 불변 경쇄(CL) 영역으로도 공지되어 있다. IgG 항체의 경우에, 경쇄는 하나의 가변 영역(VL) 및 하나의 불변 영역(CL)을 포함한다. IgG 중쇄는 가변 영역(VH), 제1 불변 영역(CH1), 힌지 영역, 제2 불변 영역(CH2), 및 제3 불변 영역(CH3)을 포함한다. IgE 및 IgM 항체에서, 중쇄는 추가적인 불변 영역(CH4)을 포함한다.

[0315] 항체는, 예를 들어, 단클론성 항체, 재조합적으로 생산된 항체, 단일특이적 항체, 다중특이적항체(이중특이적 항체 포함), 인간 항체, 조작된 항체, 인간화 항체, 키메릭 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 분자를 포함하는 4량체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 항체 융합(본원에서 "항체 접합체"로서 때때로 지칭됨), 이종접합체 항체, 단일 도메인 항체, 1가 항체, 단일 쇄 항체 또는 단일-쇄 Fv(scFv), 낙타화 항체, 어피바디(affybody), Fab 단편, F(ab')2 단편, 이황화-연결된 Fvs (sdFv), 항 유전자형(항 Id) 항체(예를 들어, 항 항 Id 항체를 포함함), 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체("항체 모방체"로서 때때로 지칭됨), 및 상기의 것들 중 임의의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 다클론성 항체 개체군을 지칭한다.

[0316] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "Fc 단편"은 본원에 기재된 Fc 기능 및/또는 활성, 예컨대 Fc 수용체에의 결합을 유지하는 Fc 영역의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 용어 항체의 "항원 결합 단편"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 용어 항체의 "항원 결합 단편"에 아울러지는 결합 단편의 예는 Fab 단편, $F(ab')_2$단편, Fd 단편, Fv 단편, scFv 단편, dAb 단편(Ward 등, (1989) Nature 341:544-546), 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 이러한 항체 단편은 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기법을 사용하여 수득될 수 있으며, 단편은 온전한 항체인 경우와 동일한 조건에서 유용성을 위해 스크리닝될 수 있다.

[0317] 일부 양태에서, 본 발명은 인간 중쇄 및/또는 경쇄 불변 영역을 포함하는 인간 Clec12A에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 인간 중쇄 불변 영역은 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역을 포함하는 동종형 변이체를 포함한다.

[0318] 추가 양태에서, 본 발명은 인간 Clec12A에 결합하는 인간화 항체 또는 이의 단편을 제공하며, 여기서 항체는 모 항체의 324번 아미노산 위치에서 세린을 아스파라긴으로 대체한 아미노산 치환 S324N을 포함하는 변이체 인간 IgG Fc 영역을 포함하는 반면, 변이체 인간 IgG Fc 영역을 포함하는 항체는 모 항체와 비교하여 개선된 보체 의존 세포독성(CDC)을 나타낸다.

[0319] 항체 또는 단편은 항체를 합성하기 위한 해당 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다(예를 들어, Harlow 등, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman 등, 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645 참조). 키메릭 항체는, 예를 들어, Morrison, 1985, Science 229:1202에 기재된 방법을 사용하여, 및 인간화 항체는, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,180,370호에 기재된 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0320] 본원에 기재된 추가적인 조성물 및 방법은, 예를 들어, Segal 등, J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001); 및 Tutt 등, J. Immunol. 147: 60 (1991)에 기재된 바와 같은 이중특이적 항체 및 다가 항체이다.

[0321] *조작된 항체 결합 영역*

[0322] 일부 구현예에서, 결합 모이어티는 참조 항체 또는 항원 결합 단편에 비해 변경된 조건(예를 들어, pH 민감한 조건에서, 예를 들어, 더 또는 덜 pH 민감한 조건에서)에서 표적(즉, 항원)에 결합하도록 조작된 항체(예를 들어, IgG 항체, 예를 들어, IgG1, IgG2, 또는 IgG3 항체) 또는 항원 결합 단편이거나 이를 포함한다. 예를 들어, 항체는 하나 이상의 항체 CDR 내에서 및/또는 항체 CDR 구조와 연관된 위치에서 아미노산을 수정함으로써(예를 들어, 첨가함으로써, 결실시킴으로써, 또는 치환시킴으로써) 조작될 수 있다. 예시적으로, 수정될 수 있는 항체의 비-제한적인 부위는 다음을 포함한다(아미노산 위치는 카밧 넘버링(Kabat 등, (1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH)에 기반하여 나타냄)

[0323] 중쇄: H27, H31, H32, H33, H35, H50, H58, H59, H61, H62, H63, H64, H65, H99, H100b, 및 H102

[0324] 경쇄: L24, L27, L28, L32, L53, L54, L56, L90, L92, 및 L94.

[0325] 일부 구현예에서, 이들 개시된 아미노산 중 하나 이상은 히스티딘, 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 글루타민으로 치환된다. 이론에 얽매이지 않고, 이들 위치 중 하나 이상에서 히스티딘으로 아미노산을 치환하는 것은 pH-의존적 항원-결합 특성을 갖는 항체를 초래할 수 있다고 여겨진다. 일부 구현예에서, 비-히스티딘 잔기가 히스티딘 잔기로 치환된다. 일부 구현예에서, 히스티딘 잔기가 비-히스티딘 잔기로 치환된다. 추가적인 조작된 항체 결합 영역은, 예를 들어 미국 공보 번호 20110229489에 기재되어 있다.

[0326] *조작된 불변 영역*

[0327] 일부 경우에서, 결합 모이어티는 하나 이상의 Fc 수용체(예를 들어, FcɣRI, FcɣRIIA, FcɣRIIB, FcɣRIIIA, FcɣRIIIB, FcɣRIV, 또는 FcRn 수용체)에 결합하는 항체 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편은 참조 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편에 비하여, 변경된 조건(예를 들어, pH 민감 조건(예를 들어, 더 또는 덜 pH 민감한 조건)에서 표적(예를 들어, Fc 수용체)에 결합하도록 조작된다.

[0328] 일부 경우에서, 결합 모이어티는 본원에 설명된 아미노산 잔기(예를 들어, 251-256번째, 285-290번째, 308-314번째, 385-389번째, 및 428-436번째(카바트 넘버링(Kabat 등, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH))) 중 하나 이상의 아미노산 부가, 결실, 또는 치환을 포함하도록 조작된 IgG 항체의 불변 영역, Fc 영역 또는 Fc 단편이거나 이를 포함할 수 있다.

[0329] *Clec12A 항체 및 이의 단편의 생산*

[0330] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항체 또는 이의 단편은 공지된 기술을 사용하여 돌연변이생성에 의해 하나 이상의 표적에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 결합 모이어티를 포함하도록 조작된다. 예를 들어, 참조 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 항체 또는 치료적 융합 단백질)의 서열이 수득될 수 있으며, 하나 이상의 아미노산 잔기가 첨가되거나, 결실되거나, 또는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 히스티딘, 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 글루타민으로 치환된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산은 히스티딘으로 치환된다.

[0331] 일부 구현예에서, 히스티딘으로의 아미노산 잔기의 치환은 양성자 부가 부위의 삽입을 초래하며, 이는 결합 모이어티의 pH 민감성을 증가시킬 수 있다. 폴리펩티드는 본원에 설명된 바와 같이 표준 방법을 사용하여 생산되고 관심 표적에 대한 결합에 대해 검정될 수 있다. 결합 모이어티의 pH 민감성을 증가시키는 추가적인 방법은, 예를 들어, Sarkar 등, Nature Biotechnology 20:908-913 (2002); Murtaugh 등, Protein Science 20:1619-1631 (2011); 및 미국 공보 번호 20110229489에 기재되어 있다.

[0332] 일부 구현예에서, 관심있는 제1 표적이 선택되고, (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 공지된 방법을 사용하여) 표적에 선택적으로 결합하는 항체가 제공되고/되거나, 수득되고/되거나, 생산된다. 항원-결합 영역 및/또는 Fc 영역의 하나 이상의 아미노산이 (예를 들어, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 글루타민으로) 치환되고, 표적(및, 추가적으로 또는 대안적으로 FcRn)에의 결합의 pH 민감성이 결정된다.

[0333] 일부 구현예에서, 관심있는 표적에 자연적으로 결합하는 폴리펩티드가 제공되고/되거나, 수득되고/되거나, 생산된다. 폴리펩티드는 공지된 방법을 사용하여 본원에 기재된 (예를 들어, 바람직한 결합 친화도로 FcRn에 결합하는) Fc 영역 또는 Fc 단편에 접합된다. 예를 들어, 폴리펩티드 및 Fc 영역 또는 Fc 단편은 융합 단백질로서 화학적 수단에 의해 또는 재조합 발현에 의해 접합될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산이 (예를 들어, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 글루타민으로) 치환되고, 폴리펩티드 및 표적의 결합의 pH 민감성이 결정된다.

[0334] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항체 또는 이의 단편은 스크리닝에 의해 식별되고/되거나 선택된 하나 이상의 결합 모이어티를 포함하도록 조작된다. 예를 들어, 항원에 결합하는 항원 결합 모이어티는 항원 결합 모이어티를 발현하는 라이브러리, 예를 들어, 파지 라이브러리를 사용하여 식별될 수 있다. 재조합 항체 라이브러리를 스크리닝하는 방법은 공지되어 있다(예를 들어, Hoogenboom, Nature Biotech. 23:1105-1116 (2005); 미국 특허 번호 5,837,500; 미국 특허 번호 5,571,698; WO 2012/044831 참조).

[0335] **<u>페길화(PEGylation)</u>**

[0336] 특정한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체는 단일 또는 다중(예를 들어, 2-4개) PEG 모이어티를 포함하도록 페길화될 수 있다. 이러한 페길화된 항체는 비-페길화된 참조 항체, 예를 들어, 동일한 아미노산 서열을 갖지만, 페길화가 상이하거나, 상이한 양의 페길화를 갖거나, 페길화가 되지 않은 항체와 비교하여 증가된 반감기를 나타낼 수 있다.

[0337] 페길화는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 반응에 의해 수행될 수 있다. 페길화된 단백질을 제조하는 방법은 (a) 폴리펩티드가 하나 이상의 PEG 그룹에 부착되는 조건 하에서 폴리펩티드를 폴리에틸렌 글리콜(예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체)와 반응시키는 단계; 및 (b) 반응 생성물(들)을 수득하는 단계를 일반적

으로 포함할 수 있다. 일반적으로, 반응을 위한 조건은 공지된 매개 변수 및 바람직한 결과에 기반하여 케이스마다 결정될 수 있다.

[0338] 당업자에게 이용가능한 많은 PEG 부착 방법이 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편을 페길화하는 단계는 반응성 폴리에틸렌 글리콜 분자와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행될 수 있다.

[0339] **결합 모이어티 및 표적의 상호작용 측정**

[0340] 본원에 설명된 항체 또는 이의 단편(예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체)의 표적(예를 들어, Clec12A)에 대한 결합 특성은 해당 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어, 다음의 방법 중 어느 하나에 의해 측정될 수 있다: BIACORE 분석, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), x-선 결정학, 서열 분석 및 돌연변이생성 스캐닝. 항체와 Clec12A 및/또는 FcRn의 결합 상호작용은 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 사용하여 분석될 수 있다. SPR 또는 생체분자 상호작용 분석(BIA)는 반응물의 임의의 표지가 없어도 실시간으로 생체-특이적 상호작용을 검출한다. (결합 사건을 나타내는) BIA 칩의 결합 표면에서의 질량의 변화는 표면 근처의 빛의 굴절률의 변경을 초래한다. 굴절지수의 변화는 검출가능한 신호를 생성하며, 이는 생물학적 분자 사이의 실시간 반응의 징후로서 측정된다. SPR을 사용하기 위한 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,641,640; Raether (1988) Surface Plasmons Springer Verlag; Sjolander and Urbaniczky (1991) Anal. Chem. 63:2338-2345; Szabo 등 (1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705 및 바이아코어 인터내셔널 AB(BIAcore International AB)(웁살라, 스웨덴)에 의해 제공되는 온라인 자원에 기재되어 있다. 추가적으로, 사피다인 인스트루먼츠(Sapidyne Instruments)(보이시, Id)로부터 이용가능한 KinExA®(동역학 배제 검정) 검정이 또한 사용될 수 있다.

[0341] SPR로부터의 정보는 평형 해리 상수(K_D)의 정확하고 정량적인 측정, 및 결합 모이어티의 표적에 대한(예를 들어, 항 Clec12A 항체의 Clec12A 및/또는 FcRn에 대한) 결합에 대한 K_{on} 및 K_{off}를 포함하는 동역학 매개변수를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 데이터는 상이한 분자를 비교하기 위해 사용될 수 있다. SPR로부터의 정보는 구조-활성 상관관계(SAR)를 개발하기 위해 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 다양한 pH 수준에서 특정한 결합 모이어티의 표적에의 동역학 및 평형 결합 매개변수가 평가될 수 있다. 특정한 결합 매개변수, 예를 들어, 특정한 pH 수준에서의 높은 친화도, 낮은 친화도, 및 느린 K_{off}와 상관관계가 있는 주어진 위치에서의 변이체 아미노산이 식별될 수 있다.

[0342] **치료 방법**

[0343] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 Clec12A 관련 병태를 치료하는 방법에서 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 의약(medicament)으로서 사용되기 위한 것이다. Clec12A 관련 병태는 Clec12A 발현에 의해 야기되거나, 이를 포함하거나, 이로부터 전체적으로 또는 부분적으로 초래되는 증상을 포함하거나 또는 이와 함께 발생하는 것으로 공지된 병태를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0344] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 암은 신체에서 비정상적 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 광범위한 군의 다양한 질환이다. 조절되지 않는 세포 분할 및 성장은 이웃 조직으로 침입하고 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수 있는 악성 종양의 형성을 초래한다. 일부 구현예에서, "암" 또는 "암 조직"은 고형암을 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병, 골수종, 및 기타 백혈구 악성종양을 포함하는 면역계의 암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 재발성 및 난치성 급성 골수성 백혈병이다.

[0345] 일부 구현예에서, 림프종은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), AIDS-관련 림프종, ALK-양성 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 고전적 호지킨 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, HHV8-연관 다심성 캐슬만 질환에서 발생하는 거대 B-세포 림프종, 림프종모양 육아종증, 림프형질세포 림프종, 외투세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(MZL), 점막-연관 림프 조직 림프종(MALT), 결절 변연부 B 세포 림프종(NMZL), 결절성 림프구 우세 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 및 발덴스트롬 마이크로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 림프종은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 외투세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(MZL), 점막-연관 림프 조직 림프종(MALT), 및 비-호지킨 림프종으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 림프종은 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서,

암은 재발성 및 난치성 급성 골수성 백혈병이다.

[0346] [0001]특정 구현예에서, 종양은 암이다. 특정 구현예에서, 종양은 혈액암이다. 특정 구현예에서, 종양은 다발성 골수종, 백혈병, 림프종 및 골수성 악성종양으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 혈액암의 비제한적 예는 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종을 포함한다. 백혈병의 비제한적 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프성 백혈병(ALL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 급성 전골수성 백혈병(APL), 혼합 표현형 급성 백혈병(MLL), 모발 세포 백혈병, 및 B 세포 전림프모구성 백혈병을 포함한다. 림프종은 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종일 수 있다. 골수성 악성종양의 비제한적 예는 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수성/림프성 신생물(예를 들어, 호산구 증가증 및 혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파(PDGFRA), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFRB), 섬유모세포 성장 수용체 1(FGFR1)의 재배열을 동반하거나 PCM1-JAK2를 동반한 골수성/림프성 신생물), 급성 골수성 백혈병(AML), 모세포 형질세포양 수지상 세포 신생물, B 림프모구성 백혈병/림프종 및 T 림프모구성 백혈병/림프종을 포함한다. 특정 구현예에서, 골수성 악성종양은 골수이형성 증후군을 포함한다.

[0347] [0002]특정 구현예에서, 종양은 B 세포 악성종양이다. B 세포 악성종양의 비제한적 예는 B 세포 림프종(BCL), B 세포 급성 림프성 백혈병(ALL), B 세포 만성 림프성 백혈병(CLL), 다발성 골수종(MM), 리히터 변형을 동반한 CLL 및 CNS 림프종을 포함한다. B 세포 림프종은 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 및 B 세포 호지킨 림프종을 포함한다.

[0348] 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 이의 단편의 투여는 본원에 설명된 바와 같은, 또는 그렇지 않으면 해당 기술분야에 공지된 바와 같은 Clec12A 관련 병태의 유병률, 빈도, 수준, 및/또는 하나 이상의 증상 또는 바이오마커의 양의 감소를, 예를 들어, 대상체에서의 사전 측정 또는 참조 값과 비교하여 하나 이상의 증상 또는 바이오마커의 적어도 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 감소를 초래한다.

[0349] 일부 구현예에서, 암을 갖는 대상체에의 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 비교 조건 하의 참조 항체, 예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차 경쟁하는 항체보다 암의 하나 이상의 증상 또는 바이오마커에서 더 큰 감소 또는 개선을 초래한다.

[0350] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 참조 단백질(예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차 경쟁하는 항체)과 비교하여 감소된 유효 용량을 나타낸다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 유효 용량은, 예를 들어, 1,000 mg/용량 미만, 예를 들어, 900 mg/용량 미만, 800 mg/용량, 700 mg/용량, 600 mg/용량, 500 mg/용량, 550 mg/용량, 400 mg/용량, 350 mg/용량, 300 mg/용량, 200 mg/용량, 100 mg/용량, 50 mg/용량, 25 mg/용량 또는 그 미만일 수 있다. 특정한 경우에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 유효 용량은 참조 항체의 유효 용량이나 권장 용량 또는 승인된 복용량보다 낮으며, 참조 항체의 복용량은 예를 들어, 900 mg/용량 또는 600 mg/용량일 수 있다. 대안적으로 또는 본원에 개시된 바와 같은 복용량과 함께, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체는 1주당 1회 미만, 예를 들어, 매주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 1년에 1회 미만의 빈도로 효과적으로 또는 유용하게 투여될 수 있다. 특정한 경우에서, 본원에 개시된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 유효 또는 유용한 투여 빈도는 참조 항체의 유효 또는 추천되는 또는 승인된 투여 빈도보다 낮으며, 투여 빈도는 주마다(예를 들어, 대상체의 체중에 따라 300-600 mg의 복용량으로) 또는 2주마다(예를 들어, 대상체의 체중에 따라 300-1200 mg의 복용량으로) 투여될 수 있다.

[0351] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 참조 단백질, 예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차 경쟁하는 항체와 비교하여 감소된 용량 양으로 투여될 수 있고, 동시에 동등하거나, 동등하게 유효하거나, 비슷하게 유효하거나, 또는 실질적으로 유효한 결과를 달성할 수 있으며, 항 Clec12A 항체는 참조(예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차 경쟁하는 항체)와 동일하거나, 등가이거나, 실질적으로 등가인 제형으로 및/또는 동일하거나, 등가이거나, 또는 실질적으로 등가인 투여 경로에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 참조 항체(예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체)와 비교하여 증가된 간격으로 투여될 수 있고, 동시에 동등하거나, 동등하게 유효하거나, 비슷하게 유효하거나, 또는 실질적으로 유효한 결과를 달성할 수 있으며, 항 Clec12A 항체는 참조와 동일하거나, 등가이거나, 실질적으로 등가인 제형으로 및/또는 동일하거나, 등가이거나, 또는 실질적으로 등가인 투여 경로에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 참조 항체와 비교하여 감소된 단위 복용량의 수로, 및/또는 감소된 치료 기간 동안 투여될 수 있고, 동시에 동등하거나, 동등하게 유효하거나, 비슷하게 유효하거나, 또는 실질

적으로 유효한 결과를 달성할 수 있으며, 항 Clec12A 항체는 참조(예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체)와 동일하거나, 등가이거나, 또는 실질적으로 등가인 제형으로 및/또는 동등하거나, 등가이거나, 또는 실질적으로 등가인 투여 경로에 의해 투여된다.

[0352] 일부 이러한 구현예에 따라, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체의 투여된 용량은, 참조 항체, 예를 들어, 예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체의 유효량보다 대상체에 투여될 때 불리한 반응, 예를 들어, 불리한 면역 반응을 유발할 가능성 낮을 수 있다. 따라서, 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항 Clec12A 항체는 투여된 활성의 단위당, 참조 항체보다 불리한 반응 또는 부작용을 유도할 가능성이 낮을 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항 Clec12A 항체는 투여된 활성의 단위당, 참조 항체보다 특정한 정도의 중증도를 갖는 불리한 반응 또는 부작용을 유도할 가능성이 낮을 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항 Clec12A 항체는 투여된 활성의 단위당, 참조 항체보다 더 적은 정도의 또는 더 적은 환자에서의 하나 이상의 불리한 반응 또는 부작용을 유도할 수 있다. Clec12A에 결합할 수 있는 항체의 투여와 연관될 수 있는 불리한 반응 또는 부작용의 예는 두통, 비인두염, 요통, 메스꺼움, 설사, 고혈압, 상부 호흡기 감염, 복통, 구토, 빈혈, 기침, 말초 부종, 및/또는 요로 감염을 포함할 수 있다.

[0353] 일부 구현예에서, (예를 들어, 단일 용량으로) 대상체에 투여 시, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 동일하게 정의된 시간에서 대조군(예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체)의 수준에 비해, 투여 후 정의된 시간(예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 또는 그 이상)에 혈장에서 증가된 수준으로 측정된다. 예를 들어, 단일 용량의 투여 후 정의된 시간에, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체의 수준은 참조 항체의 상응하는 수준보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 또는 500% 더 높다.

[0354] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 동일하게 정의된 시간에서 대조군의 수준에 비해, (예를 들어, 단일 용량의) 투여 후 정의된 시간(예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 또는 그 이상)에 혈장에서 증가된 수준으로 측정된다. 예를 들어, 투여 후 정의된 시간에, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체의 수준은 참조 항체의 상응하는 수준보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 또는 500% 더 높다.

[0355] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 (예를 들어, 대조군, 예를 들어, 참조 항체, 예를 들어 Clec12A 결합에 대해 교차 경쟁하는 항체에 비해) 증가된 반감기를 가지며, 이에 따라 항 Clec12A 항체는 증가된 용량 간 간격으로 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항 Clec12A 항체는 매주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 6주마다, 8주마다, 또는 더 긴 지속기간 동안 1회 투여될 수 있다.

[0356] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 참조 치료 단백질, 예를 들어, Clec12A 결합에 대해 교차 경쟁하는 항체의 유효량의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 또는 5%이다). 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 단일 용량은 참조 항체의 2회 이상 용량과 비슷한 치료적 효과를 달성한다.

[0357] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대상체에서 표적 항원(예를 들어, Clec12A)의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 또는 5%의 농도인 용량으로 투여된다.

[0358] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여 대상체에 물리적으로 도입될 수 있다. 본원에 개시된 제형을 위한 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 기타 비경구 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "비경구 투여"는 대개 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여의 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 제형은 국소, 표피 또는 점막 경로의 투여를 포함하는 비-비경구 경로, 예를 들어, 비강내, 질로, 직장으로, 설하 또는 국소적 투여를 통해 투여된다. 또한, 투여는 예를 들어, 1회, 복수 회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0359] 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다수의 진단적 및 치료적 응용에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 검출 가능하게 표지된 버전의 조작된 항체가 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플) 내의 Clec12A의 존재 또는 양을 검출하기 위한 검정에서 사용될 수 있다. 본원에 설명

된 조작된 항체는 Clec12A에 대한 결합을 연구하기 위해 시험관내 검정에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 달리 Clec12A 관련 장애를 치료하기에 유용한 추가적인 신규한 화합물을 식별하도록 설계된 검정에서 양성 대조군으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체는 Clec12A에 결합하는 추가적인 화합물(예를 들어, 소분자, 압타머, 또는 항체)를 식별하기 위한 검정에서 양성 대조군으로서 사용될 수 있다.

[0360] 본원에 설명된 Clec12A 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대상체, 예를 들어, 하나 이상의 Clec12A 관련 병태를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나, 이의 발병 위험이 있거나, 또는 이에 대한 치료 하에 있는 대상체를 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 모니터링은 대상체에서, 예를 들어, 대상체의 혈청에서 Clec12A의 양 또는 활성을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 평가는 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 투여 후, 적어도 한(1) 시간, 예를 들어, 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 24, 또는 48시간, 또는 적어도 1일, 2일, 4일, 10일, 13일, 20일 또는 그 이상, 또는 적어도 1주, 2주, 4주, 10주, 13주, 20주 또는 그 이상 수행된다. 대상체는 치료 시작 전; 치료 동안; 또는 치료의 하나 이상의 요소가 투여된 후 평가될 수 있다. 평가는 추가 치료에 대한 필요성을 평가하는 단계, 예를 들어, 복용량, 투여의 빈도, 또는 치료의 지속기간이 변경되어야 하는지 여부를 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 이는 선택된 치료적 양상을 추가 또는 중지할 필요성, 예를 들어, 본원에 설명된 Clec12A 관련 장애에 대해 임의의 치료의 추가 또는 중지를 평가하는 단계를 포함한다.

[0361] **제형화 및 투여**

[0362] 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체)는 약제학적 조성물 내에 혼입될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 예를 들어, 질환, 예를 들어, Clec12A 관련 장애의 예방 및/또는 치료를 위해 유용할 수 있다. 약제학적 조성물은 (예컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)]에서 설명된 바와 같은) 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있다.

[0363] 투여의 적합한 수단은 대상체의 연령 및 병태에 기반하여 선택될 수 있다. 본원에 설명된 항체 또는 이의 단편(예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체)을 함유하는 약제학적 조성물의 단일 용량은 체중의 0.001 내지 1000 mg/kg의 범위로부터 선택될 수 있다. 다른 한편으로는, 용량은 0.001 내지 100000 mg/체중의 범위에서 선택될 수 있지만, 본 개시내용은 이러한 범위에 제한되지 않는다. 투여의 용량 및 방법은 환자의 체중, 연령, 병태 등에 따라 달라지며, 통상의 기술자에 의해 필요한 만큼 적절히 선택될 수 있다.

[0364] 다양한 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하도록 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체의 예는 생리학적으로 양립 가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수지연제 등을 포하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 산 부가염 또는 염기 부가염을 포함할 수 있다.

[0365] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함하는 조성물, 예를 들어 주사용 멸균 제형은 비히클로서 주사용 증류수를 사용하여 통상적인 약제학적 관행에 따라 제형화될 수 있다. 예를 들어, 생리 식염수 또는 포도당 및 기타 보충제, 예컨대 D-소비톨, D-만노스, D-만니톨, 및 염화나트륨을 함유하는 등장성 용액은 임의로 적합한 가용화제, 예를 들어, 알코올, 예컨대 에탄올 및 폴리알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 및 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80쩨, HCO-50 등과 조합하여 주사용 수용액으로서 사용될 수 있다.

[0366] 본원에 개시된 바와 같이, 약제학적 조성물은 당해 분야에 공지된 임의의 형태일 수 있다. 이러한 형태는, 예를 들어, 액체, 반-고체 및 고체 복용량 형태, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사가능한 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 타블렛, 알약, 분말, 리포좀 및 좌제를 포함한다.

[0367] 임의의 특정한 형태의 선택 및 사용은, 부분적으로, 의도된 투여의 방식 및 치료적 적용법에 의존할 수 있다. 예를 들어, 전신 또는 국소적 전달이 의도된 조성물을 함유하는 조성물은 주사가능한 또는 주입가능한 용액의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 비경구 방식(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내 주사)에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 비경구 투여는 대개 주사에 의한, 장관 및 국소적 투여 이외의 투여의 방식을 지칭하며, 제한 없이, 정맥내, 비강내, 안내, 폐, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 폐내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외, 뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0368] 투여의 경로는 비경구, 예를 들어, 주사에 의한 투여, 비강 투여, 경폐 투여, 또는 경피 투여일 수 있다. 투여

는 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사에 의해 전신 또는 국소적일 수 있다.

[0369] 다양한 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 분산액, 리포좀, 또는 높은 농도에서의 안정한 저장에 적합한 기타 정렬된 구조로서 제형화될 수 있다. 멸균 주사 용액은, 필요에 따라, 상기에 열거된 성분 중 하나 또는 이의 조합물과 함께 적절한 용매 중 필요한 양의 본원에 기재된 조성물을 혼입하고, 뒤이어 필터 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 본원에서 설명된 조성물을 기초 분산 매체 및 상기 열거된 것들로부터 필요한 다른 성분을 내포하는 무균 운반제 내로 통합함으로써 제조된다. 무균 주사가능 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우에, 제조 방법은 진공 건조와 동결 건조를 포함하는데, 이들은 이전에 무균-여과된 용액으로부터 본원에서 설명된 조성물 + 임의의 추가 원하는 성분 (하기 참조)의 분말을 산출한다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사가능 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연하는 시약, 예를 들면, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물 내에 포함함으로써 달성될 수 있다.

[0370] 약제학적 조성물은 멸균 용액 또는 물 중 현탁액 또는 또다른 약제학적으로 허용가능한 액체를 포함하는 주사가능한 제형의 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 치료적 분자를 약제학적으로 허용가능한 비히클 또는 매질, 예컨대 멸균수 및 생리식염수, 식물성 오일, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정화제, 향미 부형제, 희석제, 비히클, 방부제, 결합제를 적합하게 혼합하고 뒤이어 일반적으로 허용되는 약제학적 관행에 필요한 단위 용량 형태로 혼합함으로써 제형화될 수 있다. 약제학적 제제에 포함되는 활성 성분의 양은 지정된 범위 내에 적합한 용량이 제공되도록 한다. 유성 액체의 비제한적인 예는 참기름 및 대두유를 포함하고, 이는 가용화제로서 벤질 벤조에이트 또는 벤질 알코올과 조합될 수 있다. 포함될 수 있는 기타 항목은 완충액, 예컨대 인산 완충액, 또는 아세트산 나트륨 완충액, 진정제, 예컨대 염산프로카인, 안정화제, 예컨대 벤질 알코올 또는 페놀, 및 항산화제이다. 제형화된 주사는 적합한 앰플 내에 포장될 수 있다.

[0371] 일부 구현예에서, 조성물은 0℃ 밑(예를 들어, -20℃ 또는 -80℃의 온도에서의 저장을 위해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 최대 2년(예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 11/2년, 또는 2년) 동안 2-8℃ 예를 들어, 4℃에서 저장을 위해 제형화될 수 있다. 이에 따라, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 적어도 1년 동안 2-8℃ 예를 들어, 4℃에서의 저장 시 안정하다.

[0372] 특정한 경우에서, 약제학적 조성물은 용액으로서 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어, 적합한 농도로 완충된 용액으로서 제형화되고 2-8℃ 예를 들어, 4℃에서의 저장을 위해 적합할 수 있다.

[0373] 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 조작된 항체를 포함하는 조성물은 면역리포좀 조성물 중에 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 재조될 수 있다. 강화된 순환 시간을 갖는 리포좀이 예를 들어, 미국 특허 번호 5,013,556에 개시되어 있다.

[0374] 특정한 구현예에서, 조성물은 화합물을 급격한 방출로부터 보호할 담체, 예컨대 임플란트 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 함께 제형화될 수 있다. 생체분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, J. R. Robinson (1978) "*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*," Marcel Dekker, Inc., New York를 참조한다.

[0375] 일부 구현예에서, 조성물은 포유류, 예컨대 인간에의 폐내 투여(예를 들어, 흡입기 또는 분무기를 통한 투여)에 적합한 조성물로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물을 제형화하기 위한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 건조 분말 흡입기 제형 및 제형의 투여를 위한 적합한 시스템이 또한 당해 분야에 공지되어 있다. 폐 투여는 경구 및/또는 비강의 것일 수 있다. 폐 전달을 위한 약제학적 장치의 예는 정량 흡입기, 건조 분말 흡입기(DPI), 및 분무기를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 건조 분말 흡입기의 방법에 의해 대상체의 폐에 투여될 수 있다. 이들 흡입기는 분산가능하고 안정적인 건조 분말 제형을 폐에 전달하는 무-추진제 장치이다. 건조 분말 흡입기는 의학 분야에 널리 공지되어 있으며, 제한 없이 다음을 포함한다: TURBOHALER®(아스트라제네카(AstraZeneca); 런던, 영국) AIR® 흡입기(ALKERMES®; 캠브릿지, 매사추세츠); ROTAHALER® (갈락소스미스클라인(GlaxoSmithKline); 런던, 영국); 및 ECLIPSE™(사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis); 파리, 프랑스). 또한, 예를 들어, PCT 공보 번호 WO 04/026380, WO 04/024156, 및 WO 01/78693을 참조한다. DPI 장치는 폴리펩티드, 예컨대 인슐린 및 성장 호르몬의 폐 투여를 위해 사용되어 왔다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 정

량 흡입기의 방법에 의해 폐내 투여될 수 있다. 이 흡입기는 화합물의 개별 용량을 폐에 전달하기 위해 추진기에 의존한다. 추가적인 장치 및 폐내 투여 방법은, 예를 들어, 미국 특허 공보 번호 20050271660 및 20090110679에 제시되어 있으며, 각각의 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0376] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 용액, 현탁액 또는 연고의 형태로 눈에의 전달을 위해 제형화될 수 있다. 눈을 치료하는 데에 사용하기 위한 제제는, 예를 들어, 추가적인 성분, 예컨대, 이에 제한되지는 않으나, 보존제, 완충액, 등장화제, 항산화제 및 안정화제, 비이온성 습윤제 또는 청명제, 및 점도 증가제를 함유하는 멸균 수용액의 형태일 수 있다. 본원에 설명된 바와 같은 제제는 통상적인 방법에 의해, 예를 들어, 하나 이상의 조성물을 함유하는 점적제 형태로, 또는 치료적 용액에서 눈을 세척하여, 치료가 필요한 대상체(예를 들어, AMD를 앓고 있는 대상체)의 눈에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0377] 약물을 눈의 유리체강 내로 도입하기 위한 다양한 장치는, 특정한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 조성물의 투여에 적절할 수 있다. 예를 들어, 미국 공보 제2002/0026176호는 약제를 유리체강 내로 전달하기 위해 유리체강 내로 돌출되도록 공막을 통해 삽입될 수 있는 약제-함유 플러그를 설명하고 있다. 또다른 예에서, 미국 특허 번호 5,443,505는 눈의 내부로 약물을 지속적으로 방출하기 위해 맥락막위 공간 또는 무혈관 영역으로의 도입을 위한 이식가능한 장치를 기재한다. 미국 특허 번호 5,773,019 및 6,001,386는 각각 눈의 공막 표면에 부착가능한 이식가능한 약물 전달 장치를 개시한다. 치료제를 안구로 전달하기 위한 추가 방법 및 장치는 예를 들어, 문헌[Ambati and Adamis (2002) *Prog Retin Eye Res* 21(2):145-151]; 문헌[Ranta and Urtti (2006) *Adv Drug Delivery Rev* 58(11):1164-1181]; 문헌[Barocas and Balachandran (2008) *Expert Opin Drug Delivery* 5(1):1-10(10)]; 문헌[Gulsen and Chauhan (2004) *Invest Opthalmol Vis Sci* 45:2342-2347]; 문헌[Kim et al. (2007) *Ophthalmic Res* 39:244-254]; 및 PCT 공보 제WO 04/073551호에서 설명되어 있으며, 이들의 개시내용은 전문이 참조에 의해 본원에 원용된다.

[0378] 특정한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 투여는 대상체에 항체를 인코딩하는 핵산을 투여함으로써 달성된다. 본원에 설명된 치료적 항체를 인코딩하는 핵산은 세포 내에서 항체를 발현하고 생산하기 위해 사용될 수 있는 핵산을 전달하는 유전자 요법 프로토콜의 일부로서 사용될 유전자 작제물 내로 혼입될 수 있다. 이러한 성분의 발현 작제물은 임의의 치료적으로 유효한 담체, 예를 들어 성분 유전자를 세포*에 생체*내에서 효과적으로 전달할 수 있는 임의의 제형 또는 조성물로 투여될 수 있다. 접근법은 재조합 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 렌티바이러스, 및 단순 포진 바이러스-1(HSV-1), 또는 재조합 박테리아 또는 진핵 플라스미드를 포함하는 바이러스 벡터 내에의 대상체 유전자의 삽입을 포함한다. 바이러스 벡터는 세포를 직접 형질감염시킬 수 있습니다. 플라스미드 DNA는 예를 들어 양이온성 리포솜(리포펙틴) 또는 유도체화된 폴리리신 접합체, 그라미시딘 S, 인공 바이러스 외피 또는 기타 이러한 세포내 운반체의 도움으로 전달될 수 있을 뿐만 아니라 유전자 구성물의 직접 주입 또는 $CaPO_4$침전(예를 들어, WO04/060407). 적합한 레트로바이러스의 예는 당업자에게 공지된 pLJ, pZIP, pWE 및 pEM을 포함한다(예를 들어, Eglitis 등 (1985) *Science*230:1395-1398; Danos and Mulligan (1988) Proc Natl Acad Sci USA 85:6460-6464; Wilson 등 (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3014-3018; Armentano 등 (1990) *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6141-6145; Huber 등 (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8039-8043; Ferry 등 (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8377-8381; Chowdhury 등 (1991) *Science* 254:1802-1805; van Beusechem 등 (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7640-7644; Kay 등 (1992) Human Gene Therapy 3:641-647; Dai 등 (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10892-10895; Hwu 등 (1993) *J Immunol* 150:4104-4115; 미국 특허 번호 4,868,116 및 4,980,286; 및 PCT 공보 번호 WO89/07136, WO89/02468, WO89/05345, 및 WO92/07573을 참조한다). 또다른 바이러스 유전자 전달 시스템은 아데노바이러스-유래 벡터를 이용한다(예를 들어, Berkner 등 (1988) *BioTechniques*6:616; Rosenfeld 등 (1991) *Science* 252:431-434; 및 Rosenfeld 등 (1992) *Cell* 68:143-155을 참조한다). 아데노바이러스 균주 Ad 유형 5 dl324 또는 아데노바이러스의 기타 균주(예를 들어, Ad2, Ad3, Ad7 등)으로부터 유래된 적합한 아데노바이러스 벡터는 당업자에게 공지되어 있다. 대상체 유전자의 전달을 위해 유용한 여전히 또다른 바이러스 벡터 시스템은 아데노-연관 바이러스(AAV)이다. 예를 들어, Flotte 등 (1992) Am *J Respir Cell Mol*Biol 7:349-356; Samulski 등 (1989) *J Virol* 63:3822-3828; 및 McLaughlin 등 (1989) *J Virol* 62:1963-1973을 참조한다.

[0379] 다양한 구현예에서, 피하 주사는 장치, 예컨대 시린지(syringe), 미리 채워진 시린지, (예를 들어, 일회용 또는 재사용가능한) 자동-주사기, 펜 주사기, 패치 주사기, 착용형 주사기, 피하 주입 세트가 있는 보행형 시린지 주입 펌프, 또는 피하 주사용 항체 약물과 조합하기 위한 기타 장치의 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0380] 본 개시내용의 주사 시스템은 미국 특허 번호 5,308,341에 개시된 바와 같은 전달 펜을 이용할 수 있다. 당뇨병

이 있는 환자에게 인슐린을 자가-전달하기 위해 가장 일반적으로 사용되는 펜 장치가 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 장치는 적어도 하나의 주사가능한 바늘(예를 들어, 길이가 약 5 내지 8 mm인 31 게이지 바늘)을 포함할 수 있고, 전형적으로 치료적 용액의 하나 이상의 치료적 단위 용량으로 미리-채워져 있으며, 가능한 한 적은 고통으로 대상체에 용액을 빠르게 전달하기에 유용하다. 하나의 약물 전달 펜은 치료적 또는 기타 약물의 바이알이 수용될 수 있는 바이알 홀더를 포함한다. 펜은 완전히 기계적인 장치일 수 있거나 또는 이것은 전자 회로와 결합되어 사용자 내로 주사된 약물의 복용량을 정확하게 설정 및/또는 나타낼 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,192,891을 참조한다. 일부 구현예에서, 펜 장치의 바늘은 일회용이고 키트는 하나 이상의 일회용 교체 바늘을 포함한다. 현재 특징화된 조성물 중 임의의 어느 하나를 전달하기에 적합한 펜 장치는, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,277,099; 6,200,296; 및 6,146,361에 또한 기재되어 있으며, 이들 각각의 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다. 미세바늘-기반 펜 장치는, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,556,615에 기재되어 있으며, 이 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다. 또한 스칸디나비안 헬스 엘티디.(Scandinavian Health Ltd.)에 의해 제조된 정밀 펜 주사기(Precision Pen Injector)(PPI) 장치인 MOLLY™을 참조한다.

[0381] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 국소적 투여의 방법에 의해 대상체에 치료적으로 전달될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "국소적 투여" 또는 "국소적 전달"은 조성물 또는 제제의 혈관계를 통한 이의 의도된 표적 조직 또는 부위로의 수송에 의존하지 않는 전달을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 조성물 또는 제제의 주사 또는 이식에 의해 또는 조성물 또는 제제를 함유하는 장치의 주사 또는 이식에 의해 전달될 수 있다. 특정한 구현예에서, 표적 조직 또는 부위 부근에서의 국소적 투여 다음에, 조성물 또는 제제, 또는 이들 중 하나 이상의 성분이 투여 부위가 아닌 의도된 표적 조직 또는 부위로 확산될 수 있다.

[0382] 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 조성물은 단위 복용량 형태로 존재하며, 단위 복용량 형태는 자가-투여에 적합할 수 있다. 이러한 단위 복용량 형태는 용기, 전형적으로, 예를 들어, 바이알, 카트리지, 미리 채워진 시린지 또는 1회용 펜 내에 제공될 수 있다. 미국 특허 번호 6,302,855에 기재된 도저(doser), 예컨대 도저 장치가 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 주사 시스템과 함께 또한 사용될 수 있다.

[0383] 본원에 설명된 조성물의 적합한 용량, 대상체에서 장애를 치료 또는 예방할 수 있는 용량은 예를 들어, 치료될 대상체의 연령, 성별, 및 체중 및 사용된 특정한 억제제 화합물을 포함하는 다양한 요인에 의존할 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 항체를 포함하는 하나의 조성물의 상이한 용량이 해당 항체의 상이한 제형의 용량과 비교하여, Clec12A 관련 장애가 있는 대상체를 치료하기 위해 필요할 수 있다. 대상체에 투여되는 용량에 영향을 미치는 다른 요인은, 예를 들어, 장애의 유형 또는 중증도를 포함한다. 예를 들어, 하나의 Clec12A 관련 장애를 갖는 대상체는 다른 Clec12A 관련 장애가 있는 대상체와 상이한 복용량의 투여를 필요로 할 수 있다. 다른 요인은, 예를 들어, 대상체에 동시에 또는 이전에 영향을 미친 기타 의학적 장애, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 유전적 소인, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 대상체에 투여되는 임의의 기타 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 또한 임의의 특정한 대상체에 대한 특이적인 복용량 및 치료 섭생은 치료하는 의사의 판단에 따라 조정될 수도 있음이 이해되어야 한다.

[0384] 본원에 기재된 조성물은 고정된 용량으로서, 또는 킬로그램 당 밀리그램(mg/kg) 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은 조성물 중 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 항체의 생산 또는 기타 숙주 면역 반응을 감소시키거나 피하기 위해 또한 선택될 수 있다. 제한하려는 의도는 아니지만, 항체, 예컨대 본원에 기재된 조성물의 예시적인 복용량은, 예를 들어, 1-1000 mg/kg, 1-100 mg/kg, 0.5-50 mg/kg, 0.1-100 mg/kg, 0.5-25 mg/kg, 1-20 mg/kg, 및 1-10 mg/kg을 포함한다. 본원에 기재된 조성물의 예시적인 복용량은, 제한 없이, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg, 또는 20 mg/kg을 포함한다.

[0385] 약제학적 용액은 본원에 기재된 치료적으로 유효량의 조성물을 포함할 수 있다. 이러한 유효량은, 부분적으로, 투여된 조성물의 효과, 또는 하나 초과의 제제가 사용되는 경우 조성물 및 하나 이상의 추가적인 활성제의 조합 효과에 기반하여 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 또한, 본원에 설명된 조성물의 치료적 유효량은 요인, 예컨대, 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 조성물(및 하나 이상의 추가적인 활성제)의 개체 내에서의 바람직한 반응, 예를 들어, 적어도 하나의 병태 매개변수의 완화, 예를 들어, Clec12A 관련 장애의 적어도 하나의 증상의 완화를 유발하는 능력에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명된 조성물의 치료적 유효량은 특정한 장애, 및/또는 해당 기술분야에 공지되거나 본원에 설명된 특정한 장애의 임의의 하나의 증상을 억제하고/하거나(이의 중증도를 감소시키거나 발생을 제거하거나) 예방할 수 있다. 치료적으로 유효량은 또한 조성물의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 더 중대한 것이다.

[0386] 본원에 기재된 조성물의 임의의 적합한 인간 용량은, 예를 들어, I상 용량 증량 연구에서 추가로 평가될 수 있다. 예를 들어, van Gurp 등 (2008) Am *J Transplantation*8(8):1711-1718; Hanouska 등 (2007) *Clin Cancer Res* 13(2, part 1):523-531; 및 Hetherington 등 (2006) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(10): 3499-3500을 참조한다.

[0387] 조성물의 독성 및 치료적 효능은 세포 배양 또는 실험 동물(예를 들어, 임의의 Clec12A 관련 장애의 동물 모델)에서의 공지된 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 이러한 절차는, 예를 들어, LD_{50}(개체군의 50%에 대한 치사적 용량) 및 ED_{50}(개체군의 50%에 대한 치료적 유효량)을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며 이는 비율 LD_{50} /$ED_{50로}$ 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 본원에 기재된 조성물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 조성물이 사용될 수 있지만, 이러한 화합물을 영향을 받은 조직의 부위로 표적화하는 전달 시스템을 설계하고 정상 세포에의 잠재적인 손상을 최소화하여 그럼으로써 부작용을 감소시키는 데 주의를 기울여야 한다.

[0388] 당업자는 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터가 인간에서의 사용을 위한 복용량의 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 본원에 기재된 조성물의 적절한 복용량은 일반적으로, 독성이 거의 또는 전혀 없는 $ED_{50을}$포함하는 조성물의 순환 농도의 범위 내에 놓여있다. 복용량은 사용된 복용량 형태 및 이용된 투여의 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본원에 기재된 조성물의 경우, 치료적으로 유효한 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 세포 배양 검정에서 결정된 바와 같이, 용량은 I_0(즉, 증상의 최대 억제의 절반을 달성하는 항체의 농도)를 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 국소적 투여(예를 들어, 눈으로 또는 관절로)가 바람직한 경우에, 세포 배양 또는 동물 모델링이 국소적 부위 내에서 치료적으로 유효한 농도를 달성하기 위해 필요한 용량을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0389] **병용 요법**

[0390] 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체는 대상체에 적어도 하나의 추가적인 제제의 투여를 더 포함하는 치료의 과정 내에 포함될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체와 조합하여 투여되는 추가적인 제제는 제제 화학 요법제일 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항체와 조합하여 투여되는 추가적인 제제는 염증을 억제하는 제제일 수 있다.

[0391] 일부 구현예에서, 이의 항 Clec12A 항원 결합 단편은 인간 Clec12A에 특이성이 있는 단일 쇄 가변 단편(scFv)이다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A scFv는 암 세포에 결합하여, 치료제를 암 세포에 전달하고, 인간 Clec12A를 발현하는 암 세포를 사멸시키기 위해 치료제(예를 들어, 화학 요법제 및 방사성 원자)에 접합(예를 들어, 연결)될 수 있다. 일부 구현예에서, 항 Clec12A 항체는 치료제에 연결된다. 일부 구현예에서, 치료제는 화학요법제, 사이토카인, 방사성 원자, siRNA 또는 독소이다. 일부 구현예에서, 치료학적 제제는 화학요법 제제이다. 일부 구현예에서, 약제는 방사성 원자이다.

[0392] 일부 구현예에서, 방법은 Clec12A 관련 장애에 대한 다른 요법과 함께 수행될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 화학요법과 동시에, 전에 또는 후에 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 입양 요법 방법과 동시에, 전에 또는 후에 대상체에 투여될 수 있다.

[0393] 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체와 조합하여 투여되는 추가적인 제제는 항 Clec12A 항체와 동일한 시간에, 항 Clec12A 항체와 동일한 날에, 또는 항 Clec12A 항체와 동일한 주에 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체와 조합하여 투여되는 추가적인 제제는 항 Clec12A 항체와 단일 제형으로 투여될 수 있다. 특정한 구현예에서, 추가적인 제제는 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 투여와 시간적으로 분리된 조건으로, 예를 들어, 항 Clec12A 항체의 투여의 1시간 이상 전 또는 후에, 1일 이상 전 또는 후에, 1주 이상 전 또는 후에, 또는 1개월 이상 또는 후에 투여된다. 다양한 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 제제의 투여 빈도는 본원에 설명된 바와 같은 항 Clec12A 항체의 투여 빈도와 동일하거나, 유사하거나, 또는 상이할 수 있다.

[0394] 병용 요법 내에는 본원에 설명된 바와 같은 2개의 별개의 항체의 투여를 포함하는 치료 양생법 및/또는 복수의 제형 및/또는 투여의 경로에 의한 본원에 설명된 바와 같은 항체의 투여를 포함하는 치료 양생법이 포함된다.

[0395] 일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료제, 예컨대, 대상체에서 Clec12A 관련 장애(예컨대, 암

또는 자가면역 장애)를 치료 또는 예방하기 위한 추가적인 요법과 함께 제형화될 수 있다. 대상체에서 Clec12A 관련 장애를 치료하기 위한 추가적인 약제는 치료될 특정 장애에 따라 달라질 것이나, 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 오스파미드, 카보플라틴, 에토포사이드, 덱사메타손, 시타라빈, 시스플라틴, 사이클로포스파미드 또는 플루다라빈을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0396] 본원에 설명된 조성물은 사전에 또는 현재 투여된 요법을 대체하거나 증대시킬 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명된 조성물을 사용한 치료 시, 하나 이상의 추가적인 활성제의 투여는 중지되거나 감소, 예를 들어, 더 낮은 수준에서, 예를 들어, 본원에 설명된 항 Clec12A 항체의 투여 다음에 Clec12A 결합에 대해 교차-경쟁하는) 참조 항체의 더 낮은 수준에서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 사전 요법의 투여가 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 사전 요법은 조성물의 수준이 치료적 효과를 제공하기에 충분한 수준에 도달할 때까지 유지될 것이다. 2개의 요법이 조합하여 투여될 수 있다.

[0397] ***재조합 유전자 기술***

[0398] 본 개시내용에 따르면, 해당 기술분야 내에서 통상적인 분자생물학, 미생물학 및 재조합 DNA 기법이 이용될 수 있다. 이러한 기법은 문헌(*예를 들어*, Sambrook, Fritsch & Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed. 1984); Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)); Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. (1986)); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, (1986)); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); F. M. Ausubel 등 (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994)에서 설명되어 있다.

[0399] 유전자, 예컨대 폴리펩티드, 예컨대 본원에 설명된 항 Clec12A 항체를 인코딩하는 핵산의 재조합 발현은 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 함유하는 발현 벡터의 작제를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드가 수득되면, 폴리펩티드의 생산을 위한 벡터가 해당 기술분야에 공지된 기법을 사용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 공지된 방법이 폴리펩티드 코딩 서열 및 적절한 전사 및 번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 작제하기 위해 사용될 수 있다. *이*들 방법은, 예를 들어, 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 *생체내* 유전자 재조합을 포함한다.

[0400] 발현 벡터는 통상적인 기술에 의해 숙주 세포로 이동할 수 있고, 형질감염된 세포는 그후에 통상적인 기술에 의해 배양되어 폴리펩티드를 생산할 수 있다.

[0401] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌은 그 전문이 참조로 통합된다. 또한, 재료, 방법 및 예는 단지 예시적인 것이고 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 수행 또는 시험에 사용될 수있지만, 적합한 방법 및 재료는 본원에 기재되어 있다.

[0402] **실시예**

[0403] 다음의 실시예는 본 발명을 만들고 실시하는 바람직한 방식의 일부를 기재한다. 그러나, 이는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 본 발명의 범주를 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

[0404] 실시예 1. 항 Clec12A 항체의 식별 및 특징화

[0405] 본 실시예는 항 Clec12A 항체의 결합 친화도의 유도 및 특징화를 입증한다.

[0406] Clec12A 항체를 선택하고 스크리닝하기 위해 하이브리도마 기술을 사용하였다. 선택은 Clec12A 과발현 CHO-S 세포에서 수행되었다. 항체를 서열의 다양성을 위해 선택하였다. 74개 항체 중에서 16개 항체를 가용성 및 세포상 Clec12A 결합 친화도 범위에 대해 선택하였다.

[0407] Clec12A 항체의 결합 친화도는 Biacore 분석을 통해 결정하였다.

[0408] 간략히 설명하면, 하이브리도마로부터 유도되고 이에서 생산된 인간 항 Clec12A 항체를 Biacore SPR 시스템에서 가용성 Clec12A에 대한 결합 친화도에 대해 시험하였다. 간략히 설명하면, 항체가 항 마우스 IgG 센서 칩에 고정시키고 용액상에서 100 nM로 가용성 Clec12A-His 단백질(6 x His 태그(서열번호 79)에 융합된 Clec12A 세포

외 도메인)에 결합되게 하였다. 생성된 Biacore 추적은 **Error! 참조 소스를 찾을 수 없음에서 나타난 바와 같다.** 결합 속도에 대한 요약이 **표 1**에 나타나 있다.

표 1

[0409] **Biacore Clec12A-His 결합 속도 요약**

클론 #	IgG K_D (M) 1가	kon(1/Ms)	koff(1/s)
A	2.87E-09	4.62E+06	1.32E-02
B	3.78E-09	1.76E+05	6.66E-04
C	4.99E-13	1.82E+05	9.08E-08
D	1.99E-09	2.73E+10	5.44E+01

[0410] 전반적으로, 항 Clec12A 항체의 친화도는 범위가 높은 단부(클론 C)에서 0.1pM이고 낮은 단부에서 3.8nM(클론 B)이었다.

[0411] 실시예 2. 항 Clec12A 항체의 세포상(on-cell) 결합

[0412] 이 실시예는 유세포측정법으로 측정한 항 Clec12A 항체에 대한 세포상 결합을 예시한다.

[0413] 항 Clec12A 항체에 대한 세포상 결합은 100 nM 칼세인-AM으로 표지된 Clec12A 과발현 CHO-S 세포주 및 모체 CHO-S 세포주에 대한 유세포측정법에 의해 평가되었다. 각각의 항체는 세포상 표적 특이적 결합을 확인하기 위해 두 세포주 모두에서 시험되었다.

[0414] 유세포측정법 크로마토그램이 도 2에 나타나 있다. 이 결과는 상응하는 모체 세포주상의 백그라운드 결합에 대해 Clec12A 양성 세포주 상에서의 2-3 로그 변화를 나타낸다.

[0415] 전반적으로, 일련의 희석 유세포측정법 결과는 Clec12A를 내생적으로 발현하는 U937 세포에 대한 포화 결합을 보여주었다.

표 2

[0416] **U937 세포에 대한 항 Clec12A 항체의 EC50 요약**

ADI 명칭	U937 세포상 결합 친화도 EC_{50}(M)
A	6.21E-10
B	3.36E-09
C	3.35E-09
D	2.18E-10

[0417] 표 2에 나타낸 바와 같이, 곡선으로부터 계산된 EC50 값은 4개의 항체 각각이 0.2 nM(항체 D) 내지 3.3 nM(항체 B)의 높은 친화도로 U937 세포에 결합함을 나타낸다. 가용성 단백질에 비해 Clec12A 양성 세포상에서 더 높은 친화도가 관찰되었다는 점은 이러한 항체 A 및 항체 D 항체가 Clec12A-His 융합 단백질에서보다 세포상에 더 천연적으로 존재할 수 있는 에피토프에 결합한다는 점을 시사한다.

[0418] 실시예 3. 교차 경쟁에 의한 에피토프 비닝

[0419] 교차 경쟁 에피토프 비닝 분석을 임의의 항 Clec12A 항체가 두 참조 항 Clec12A 항체인 참조 1 및 참조 2로부터의 고유한 비경쟁 에피토프에 결합하였는지를 결정하기 위해 수행하였다.

[0420] 에피토프 비닝/리간드 차단(blocking)을 샌드위치 형식 교차-차단 검정을 사용하여 수행하였다. 대조군 항 표적 IgG를 AHQ 센서 상으로 로딩하고 센서 상의 비어있는 Fc-결합 부위를 관련없는 인간 IgG1 항체를 사용하여 차단하였다. 그 후, 센서를 100 nM 표적 항원에 노출시키고 뒤이어 2차 항 표적 항체 또는 리간드에 노출시켰다.

[0421] 항원 회합 후 2차 항체 또는 리간드에 의한 추가적인 결합은 비어있는 에피토프(비경쟁자)를 나타내는 반면에 결합이 없는 것은 에피토프 차단(경쟁자 또는 리간드 차단)을 나타낸다.

표 3

[0422] **에피토프 비닝의 요약**

시험된 mAb	포획 mAb	
클론 명칭	참조 항체 1	참조 항체 2
A	143%	103%
B	83%	17%
C	139%	32%
D	31%	68%
참조 항체 1	17%	47%
참조 항체 2	1%	1%

[0423] 연구에 사용된 ELISA 검정 방법은 도 4에 나타낸 개략도에 나타낸 것을 포함하였다. 간략히 설명하면, 항 Clec12A 기준 대조군 항체를 ELISA 플레이트에 고정시키고 플레이트를 BSA로 차단하였다. 각각의 테스트 항체를 가용성 비오티닐화된 Clec12A-His 단백질과 함께 미리 배양한 다음 혼합물을 플레이트에 첨가하였다. 결합된 가용성 Clec12A는 HRP-접합된 스트렙타비딘으로 검출되었다. 기준 항체의 비경쟁 에피토프에 결합하는 항체는 가용성 단백질의 결합 신호를 기준 항체에 반영하는 반면, 동일한 에피토프를 가진 항체는 결합 신호가 없거나 낮은 기준 항체에 의해 차단된다.결과는 항 Clec12A 항체 B, C 및 D가 각각 참조 항체 1 및 참조 항체 2와 경쟁하는 에피토프에 결합하고 항체 A는 고유한 에피토프에 결합한다는 점을 입증하였다.

[0424] 실시예 4. 항 Clec12A scFv의 Clec12A 결합의 특징화

[0425] 이 실시예는 항 Clec12A 항체의 비특이적 결합을 평가한다. 비특이적 막단백질에 결합하는 항 Clec12A 항체에 대한 잠재력을 평가하기 위해, 4가지의 선도 항체로부터 유래한 scFv를 표면 막단백질(SMP) 검정에서 평가하였다(도 5a).

[0426] SMP 검정은 테스트 항체가 이러한 막에 비특이적으로 결합한다는 점을 시험하기 위한 플레이트상에 코팅된 인간 HEK-293 또는 곤충 SF9 세포막를 사용하여 수행하는 ELISA 기반 검정이다. 내부 대조군 높고 낮은 비특이적 결합 항체가 포함되었다.

[0427] 사용된 높은 비특이적 결합 대조군인 sc209는 임상에서 비표적 독소를 갖는 항체인 반면 낮은 비특이적 결합 대조군인 5f9는 임상에서 비표적 독소를 입증하지 않았다(도 5b).

[0428] 전반적으로, 결과는 항 Clec12A 항체 B, C 및 D에 의한 낮은 비특이적 결합을 나타냈다(도 5b).

[0429] 실시예 5. 비표적 스크리닝 패널 검정

[0430] 이 실시예는 비표적 결합 분석에서의 항 Clec12A scFv의 특이성을 예시한다.

[0431] 간략히 설명하면, Clec12A 뿐만 아니라 다른 막 단백질에 대한 특이성에 대해 항 Clec12A scFv를 시험하기 위해, 비표적 결합 검정을 수행하였다. 2개의 선택된 Clec12A scFv 클론에 대해 3000개가 넘는 인간 수용체와의 결합을 스크리닝하기 위해 "컷다운 분석"을 실행하였다.

[0432] 컷다운 분석에서 결합이 높을수록 상호작용이 실제일 가능성이 높다. 일반적으로, "V. weak"로 표지된 결과는 실제 상호작용일 가능성이 낮다. 항 Clec12A 항체 D는 Clec12A 이외의 임의의 수용체 또는 이 검정에서 아티팩트(artifact)로 나타나는 수용체에 대한 비특이적 상호 작용을 나타내지 않았다.

[0433] 컷다운 검정은 비표적 검정을 위해 클론을 스크리닝하는 데 사용되었다. 선택된 scFv-Fc 클론은 추가 스크리닝 및 확인 검정에서 더 포괄적으로 시험되고 있다.

[0434] 실시예 6. 항 Clec12A 항체 클론의 시퀀싱

[0435] 항 Clec12A 항체를 시퀀싱하였고 가변 영역 아미노산 서열이 표 5(중쇄 CDR 서열), 표 6(중쇄 가변 영역 서열) 및 표 7(경쇄 CDR 서열) 및 표 8(경쇄 가변 영역 서열)에 나타나 있다.

[0436] 항 Clec12A 항체 B 및 C는 모두 동일한 생식계열 프레임워크에서 유래되고 항 Clec12A 항체 A 및 D 항체는 고유한 프레임워크이나 4개의 중쇄 서열 모두 고유한 CDR3을 가지고 있다. 항체 B 및 C는 모두 동일한 생식계열 프레임워크에서 유래되고 항체 A 및 D는 고유한 프레임워크이나 4개의 경쇄 서열 모두 고유한 CDR3을 가지고

있다.

표 5

[0437] 항 Clec12A 항체 중쇄 가변 영역 CDR 서열

클론 #	CDR1	서열번호	CDR2	서열번호	CDR3	서열번호
A	GGSISTYY	19	IYYSGST	20	AREDYYGSGSPFDY	21
B	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDKGYYFDY	26
C	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDGSRYFDY	30
D	GGSISSSTYY	33	THYRGST	34	ARELTGEVFDY	35
E	GGSISTYY	19	IYFSGST	38	AREDYYGSGSPFDY	21
F	GGSISTDY	41	IYFSGST	38	AREDYYGSGSPFDY	21
G	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDGQFYFDY	43
H	GFTFSNYG	45	ISYDGSDK	25	ARDSGRYFFDY	46
I	GFTFSKYG	50	IWYDGSIK	51	ARGSLWFGEFYFDY	52

표 6

[0438] 항 Clec12A 항체 중쇄 서열

클론 #	생식계열	중쇄 서열	서열번호
A	IGHV4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS*GGSISTYY*WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS TKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYC*AREDYYGSGSPFDY*WGQ GTLVTVSS	1
B	IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS*GFTFSSYG*MHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYC*ARDKGYYFDY*WGQGTL VTVSS	3
C	IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS*GFTFSSYG*MHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*ARDGSRYFDY*WGQGTL VTVSS	5
D	IGHV4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS*GGSISSSTYY*WGWIRQPPRKGLEWIGSTHYR GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYC*ARELTGEVFDY*WGQG TLVTVSS	7
E		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGS TNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQ GTLVTVSS	9
F		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGS TKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQ GTLVTVSS	11
G		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGS DKYYADSVKGRFTISRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTL VTVSS	13
H		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFFDYWGQGT LVTVSS	15
I		QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGS IKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWG QGTLVTVSS	17

표 7

[0439] 표 7. 항 Clec12A 항체 경쇄 CDR 서열

클론 #	CDR1	CDR2	CDR3
A	QGIRYD (서열번호 68)	AAS (서열번호 69)	LQDYNFPRT (서열번호 70)
B	QSVGNRY(서열번호 27)	GAS(서열번호 28)	QQDYNLPLT(서열번호 29)
C	QSVHSKY(서열번호 71)	GAS(서열번호 28)	QQDYNLPIT(서열번호 32)
D	QSISSY(서열번호 72)	AAS(서열번호 23)	QQSYSTPFT(서열번호 37)

E	QGIRND(서열번호 39)	AAS(서열번호 23)	LQDYNYPRT(서열번호 40)
F	QDIRND(서열번호 42)	AAS(서열번호 23)	LQDYNFPRT(서열번호 24)
6	QSVTSRY(서열번호 44)	GAS(서열번호 28)	QQDYNLPLT(서열번호 29)
H	QSVSSRS(서열번호 47)	GPS(서열번호 48)	HQDYNLPLT(서열번호 49)
I	QGISSA(서열번호 53)	DAS(서열번호 54)	QQFNNYPRT(서열번호 55)

표 8

[0440] **항 Clec12A 항체 경쇄 서열**

클론 #	경쇄 서열
A	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS*QGIRYD*LGWYQQKPGKAPKLLIY*AAS*SLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYC*LQDYNFPRT*FGQGTKVEIK(서열번호 2)
B	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS*QSVGNRY*LSWYQQKPGQAPRLLIY*GAS*TRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC*QQDYNLPLT*FGGGTKVEIK(서열번호 4)
C	EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS*QSVHSKY*LSWYQQKPGQAPSLLIY*GAS*TRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC*QQDYNLPIT*FGQGTRLEIK(서열번호 6)
D	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS*QSISSY*LNWYQQKPGKAPKLLIY*AAS*SLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYSTPFT*FGPGTKVDIK(서열번호 8)
E	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS*QGIRND*LGWFQQKPGKAPKLLIY*AAS*SLQSGVPSRFSGSGS GTYFTLTISSLQPEDSATYYC*LQDYNYPRT*FGQGTKVEIK(서열번호 10)
F	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS*QDIRND*LGWFQQKPGKAPKLLIY*AAS*SLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYC*LQDYNFPRT*FGQGTKVEIK(서열번호 12)
G	EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRAS*QSVTSRY*LSWYQQKPGQAPRLLMY*GAS*TRPTGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC*QQDYNLPLT*FGGGTKVEIK(서열번호 14)
H	EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS*QSVSSRS*LSWYQHKPGQAPRLLIY*GPS*TRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC*HQDYNLPLT*FGGGTKVEIK(서열번호 16)
I	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTS*QGISSA*LAWYQQKPGKTPKLLIY*DAS*SLESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQFNNYPRT*FGQGTKVEIK(서열번호 18)

[0441] 실시예 7. Clec12A 단백질의 발현

[0442] 이 실시예는 Clec12A 단백질의 발현을 입증한다.

[0443] 인간 Clec12A ECD(H65-A265)를 인코딩하는 DNA 단편을 N-말단 6 x 히스티딘 태그(서열번호 79)와 융합한 다음 pcDNA3.4 벡터에 클로닝하였다. 발현 플라스미드는 293fection을 사용하여 Expi293F 세포에 일시적으로 형질감염되었고 발현된 단백질은 Ni 컬럼에 이어 SEC를 사용하여 배양물로부터 정제되었다.

표 9

[0444] **Clec12A-His 단백질**

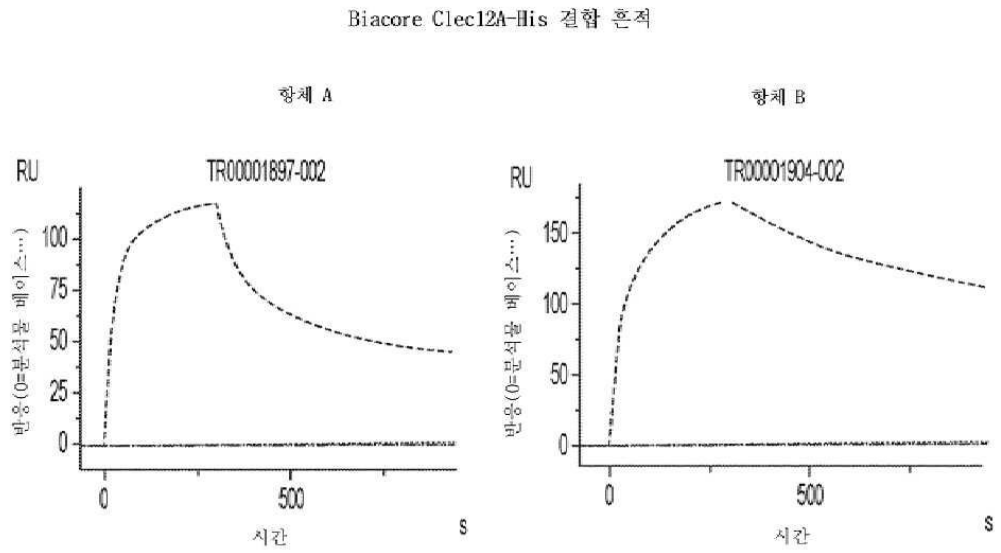
Clec12A(H65-A265-WT-EOm-NIgKss-6His)
METDTLLLWVLLLWVPGSTGHHHHHHHHVTLKIEMKKMNKLQNISEELQRNISLQLMSNMNISNKIRNLSTTLQTIATKLCRELYSKEQEHKCK PCPRRWIWHKDSCYFLSDDVQTWQESKMACAAQNASLLKINNKNALEFIKSQSRSYDYWLGLSPEEDSTRGMRVDNIINSSAWVIRNAPDLNN MYCGYINRLYVQYYHCTYKKRMICEKMANPVQLGSTYFREA(서열번호 74)

[0445] SMP 검정 및 비표적 결합 평가의 결과는 항 Clec12A 클론 D 항체가 고친화성, 고특이성 항체라는 점을 나타내었다. 항체는 Clec12A 양성 세포에 대해 높은 친화력을 입증하며 가용성 Clec12A 친화력은 가용성 융합 단백질의 비 천연 Clec12A 구조로 인해 다소 낮다. 또한, 에피토프 비닝 데이터는 클론 D 항체가 참조 1 및 참조 2 항체가 표적으로 하는 에피토프와 경쟁하는 것으로 나타났다.**다른 구현예**

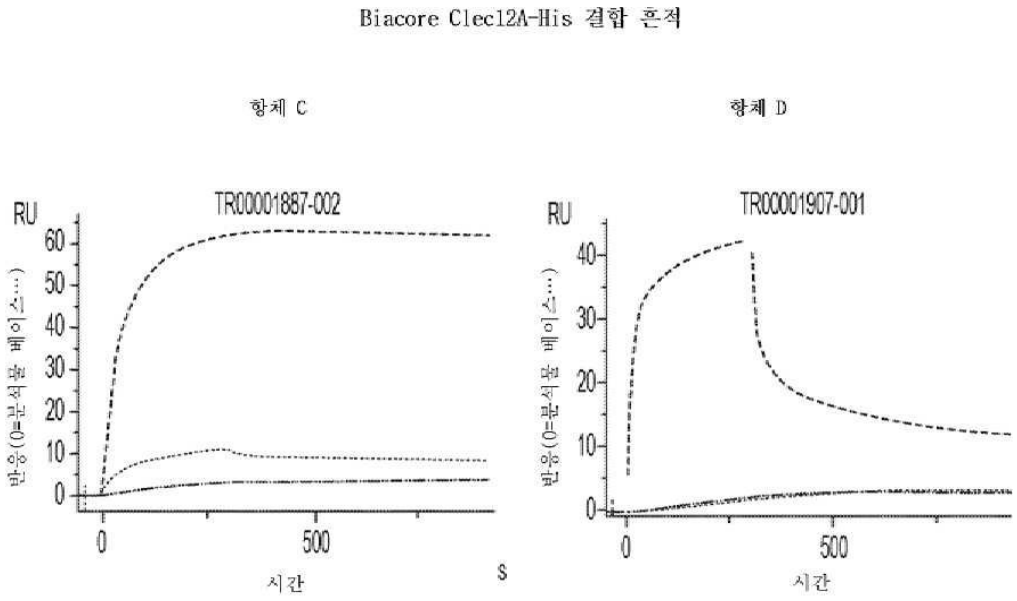
[0446] 본 발명의 다수의 구현예가 본원에 설명되어 있지만, 본 개시내용 및 실시예는 본 발명의 다른 방법 및 조성물을 제공하도록 변경될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 범주는 예로서 제시된 특이적인 구현예에 더하여 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 함을 인식할 것이다. 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 이로써 참조로 통합된다.

도면

도면1a

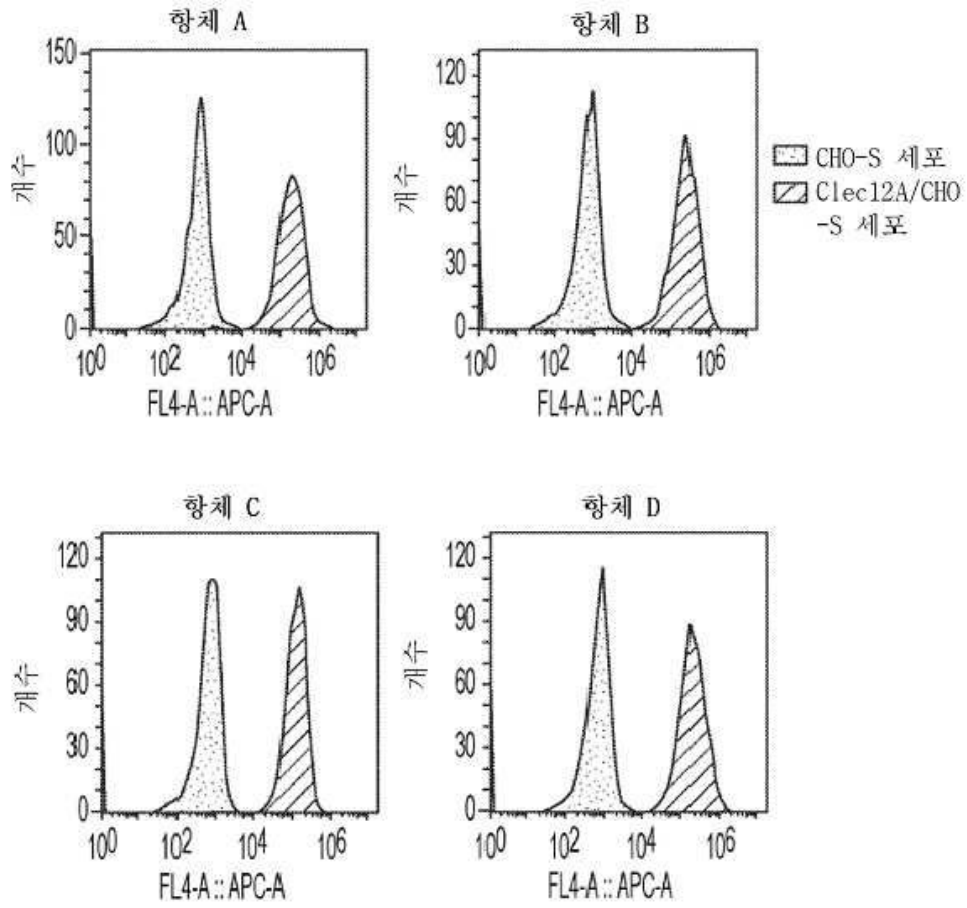

Biacore Clec12A-His 결합 흔적
항체 A
항체 B
RU
TR00001897-002
TR00001904-002
반응(0=분석물 베이스...)
100
75
50
25
0
150
0
500
시간
S

도면1b

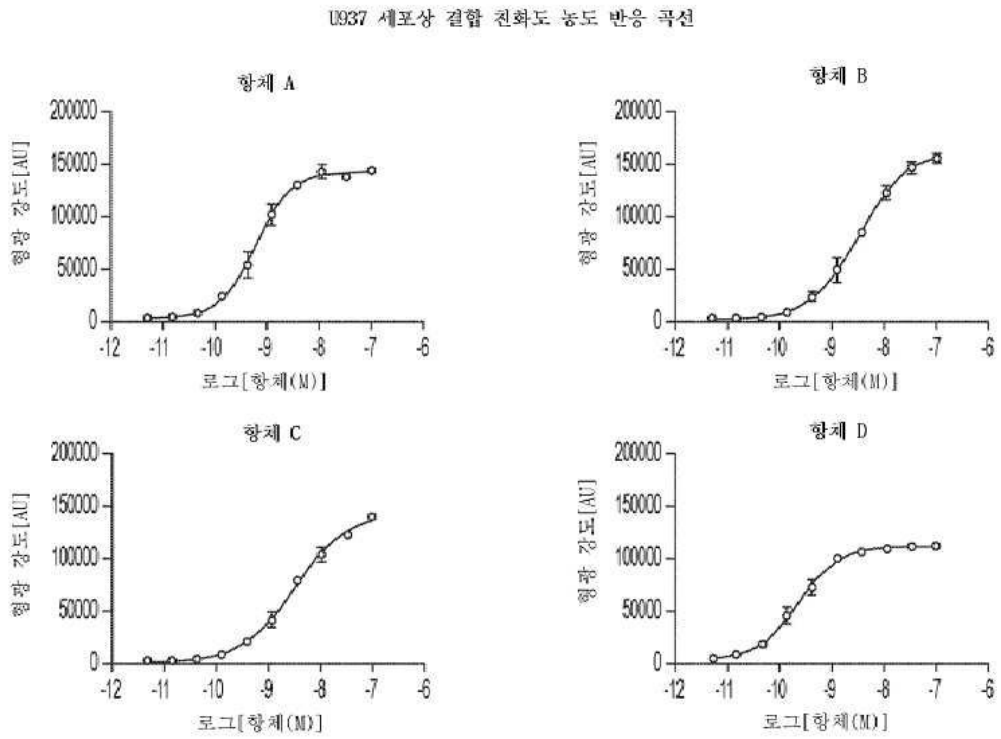

Biacore Clec12A-His 결합 흔적
항체 C
항체 D
RU
TR00001887-002
TR00001907-001
반응(0=분석물 베이스...)
60
50
40
30
20
10
0
0
500
시간
S

도면2

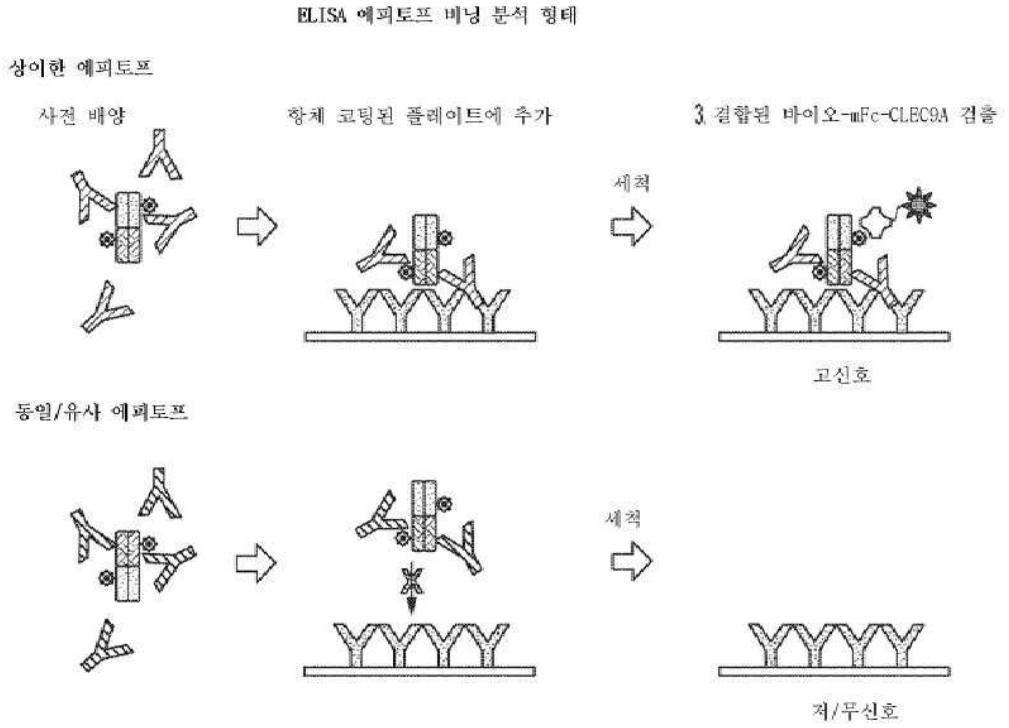
야생형 및 CLEC12A 과발현 세포주에 대한 유동분석법 히스토그램



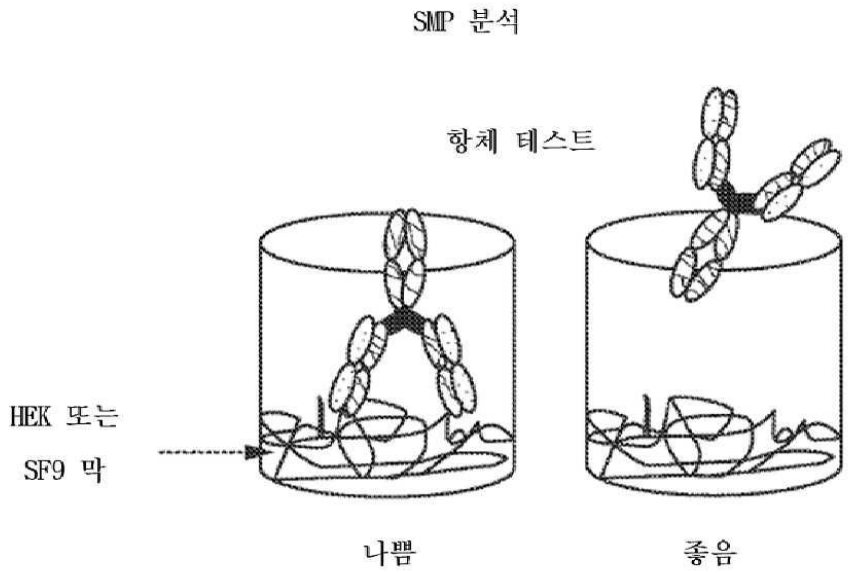
도면3


U937 세포상 결합 친화도 농도 반응 곡선
항체 A
항체 B
항체 C
항체 D
형광 강도[AU]
200000
150000
100000
50000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
로그[항체(M)]

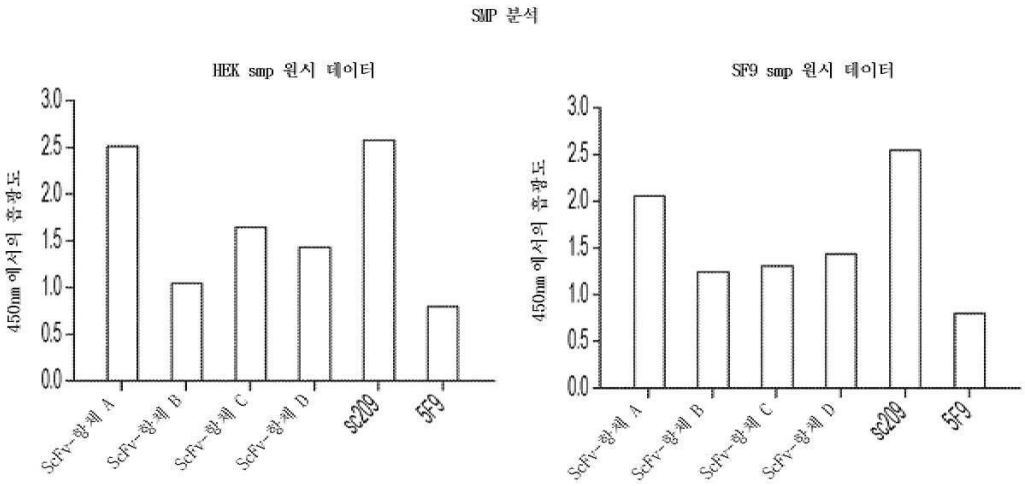
도면4


ELISA 에피토프 비닝 분석 형태
상이한 에피토프
사전 배양
항체 코팅된 플레이트에 추가
3. 결합된 바이오-mFc-CLEC9A 검출
세척
고신호
동일/유사 에피토프
세척
저/무신호

도면5a



도면5b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING RECTIFIED UNDER RULE 91 ISA/EP

<110> MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ANTI-CLEC12A ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> MIL-017US1

<140><141><150> 63/179,755

<151> 2021-04-26

<160> 79

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2

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

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

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

<210> 3
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 3
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Lys Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ser Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 6

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400>

7

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

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

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

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

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

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

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

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Ala Ala Ser Lys Ser Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 11

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

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

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 12

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gln Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 15

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Ser Tyr Lys Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Asp Tyr Asn Leu Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 17

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ser Leu Trp Phe Gly Glu Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 18

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

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

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

<210> 19
<211> 8

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 19
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 20
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 21
<211> 14
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

Ala Arg Glu Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Gln Gly Ile Arg Tyr Asp

1 5

<210> 23

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 23

Ala Ala Ser

1

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 24

Leu Gln Asp Tyr Asn Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 25

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys

1 5

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 26

Ala Arg Asp Lys Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 27

Gln Ser Val Gly Asn Arg Tyr

1 5

<210> 28

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 28

Gly Ala Ser

1

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 29

Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 30

Ala Arg Asp Gly Ser Arg Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 31

Gln Ser Val His Ser Lys Tyr

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 32

Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 33

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 34

Thr His Tyr Arg Gly Ser Thr
1 5

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 35

Ala Arg Glu Leu Thr Gly Glu Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 36

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 37

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 38

Ile Tyr Phe Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 39

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 40

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 41

Gly Gly Ser Ile Ser Thr Asp Tyr

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 42

Gln Asp Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 43

Ala Arg Asp Gly Gln Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 44

Gln Ser Val Thr Ser Arg Tyr

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 45

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

1 5

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 46

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 47

Gln Ser Val Ser Ser Arg Ser
1 5

<210> 48

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 48

Gly Pro Ser
1

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 49

His Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 50

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Gly
1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 51

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys

1 5

<210> 52

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 52

Ala Arg Gly Ser Leu Trp Phe Gly Glu Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 53

Gln Gly Ile Ser Ser Ala

1 5

<210> 54

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 54

Asp Ala Ser

1

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 55

Gln Gln Phe Asn Asn Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 56

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 56

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Tyr Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
180 185 190
Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 57
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 57
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ile Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Val Gly Asn Arg Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 58

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

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

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

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

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

Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
225 230 235 240
Ile Lys

<210> 59

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 59

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Thr His Tyr Arg Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Val Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Leu Thr Gly Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Ile Lys

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 60

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 61

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 62

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser

20

<210> 63

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 63

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 64

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 65

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 65

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 66

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 66

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Ser Ser Ala Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 67

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 67

Met Asp Ser Lys Gly Ser Ser Gln Lys Gly Ser Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Gly Val Val Ser
20 25 30

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 68

Gln Gly Ile Arg Tyr Asp

1 5

<210> 69

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 69

Ala Ala Ser

1

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 70

Leu Gln Asp Tyr Asn Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 71

Gln Ser Val His Ser Lys Tyr

1 5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 72

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 73

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 74

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 74

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly His His His His His His Val Thr Leu Lys Ile

20 25 30

Glu Met Lys Lys Met Asn Lys Leu Gln Asn Ile Ser Glu Glu Leu Gln

35 40 45

Arg Asn Ile Ser Leu Gln Leu Met Ser Asn Met Asn Ile Ser Asn Lys

50 55 60

Ile Arg Asn Leu Ser Thr Thr Leu Gln Thr Ile Ala Thr Lys Leu Cys

65 70 75 80

Arg Glu Leu Tyr Ser Lys Glu Gln Glu His Lys Cys Lys Pro Cys Pro

85 90 95

Arg Arg Trp Ile Trp His Lys Asp Ser Cys Tyr Phe Leu Ser Asp Asp

100 105 110

Val Gln Thr Trp Gln Glu Ser Lys Met Ala Cys Ala Ala Gln Asn Ala

115 120 125

Ser Leu Leu Lys Ile Asn Asn Lys Asn Ala Leu Glu Phe Ile Lys Ser

130 135 140

Gln Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Trp Leu Gly Leu Ser Pro Glu Glu Asp

145 150 155 160

Ser Thr Arg Gly Met Arg Val Asp Asn Ile Ile Asn Ser Ser Ala Trp

165 170 175

Val Ile Arg Asn Ala Pro Asp Leu Asn Asn Met Tyr Cys Gly Tyr Ile

180 185 190

Asn Arg Leu Tyr Val Gln Tyr Tyr His Cys Thr Tyr Lys Lys Arg Met

195 200 205

Ile Cys Glu Lys Met Ala Asn Pro Val Gln Leu Gly Ser Thr Tyr Phe

210 215 220

Arg Glu Ala

225

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 75

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 76

Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Val Asn Ser

20

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 77

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 79

His His His His His His

1 5