



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0160253
(43) 공개일자 2023년11월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7031271
(22) 출원일자(국제) 2022년02월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/054004
(87) 국제공개번호 WO 2022/175413
국제공개일자 2022년08월25일
- (30) 우선권주장
2102224.9 2021년02월17일 영국(GB)
2111685.0 2021년08월14일 영국(GB)
- (71) 출원인
감마델타 테라퓨틱스 엘티디
영국 런던 킹덤 스트리트 1 (우: 더블유2 6비디)
- (72) 발명자
튜나, 미리반
영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오 테라퓨틱스 리미티드 (내)
우옌, 마크
영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오 테라퓨틱스 리미티드 (내)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

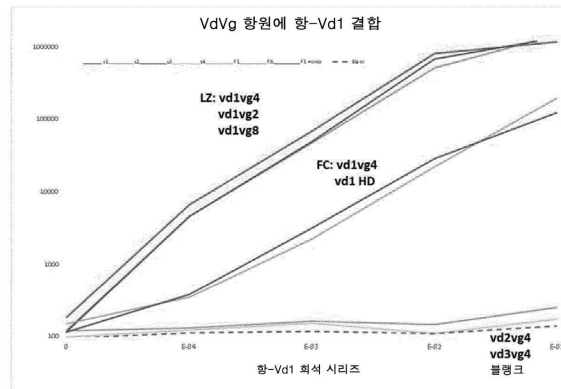
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 항-TCR 델타 가변 1 항체

(57) 요약

본 발명은 고-친화도 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 및 이의 항체 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 항체를 포함하는 조성물 및 약학적 조성물, 및 이러한 항체의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료의 방법 및 항체를 포함하는 의학적 용도를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
C07K 16/40 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)

(72) 발명자

마운트, 나탈리

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

프리드만, 조슈아

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

폴야코바, 옥사나

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

굿, 로버트

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

봄브라, 쉬팔리

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

맥긴리, 아오이프

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

폭슬러, 덴

영국 더블유12 7에프큐 런던 화이트 시티 플레이스
우드 레인 195 웨스트웍스 어답테이트 바이오테라
퓨틱스 리미티드 (내)

명세서

청구범위

청구항 1

항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서,

서열번호: 51, 52 및 130으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;

서열번호: 53 및 131로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및

서열번호: 68, 55 내지 67, 69 내지 78 및 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3

을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

서열번호: 79 및 144로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;

서열번호: 80 및 145로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및

서열번호: 95, 82 내지 94, 96 내지 105 및 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3

을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1 항에 있어서,

a. 서열번호: 51, 53 및 68, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 95, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

b. 서열번호: 51, 53 및 55, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 82, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

c. 서열번호: 51, 53 및 56, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 83, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

d. 서열번호: 51, 53 및 57, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 84, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

e. 서열번호: 51, 53 및 58, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 85, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

f. 서열번호: 51, 53 및 59, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 86, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

g. 서열번호: 51, 53 및 60, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79,

144, 145 및 150, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

cc. 서열번호: 130, 131 및 137, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 151, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

dd. 서열번호: 130, 131 및 138, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 152, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

ee. 서열번호: 130, 131 및 139, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 153, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

ff. 서열번호: 130, 131 및 140, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 154, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

gg. 서열번호: 130, 131 및 141, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 155, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

hh. 서열번호: 130, 131 및 142, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 156, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3; 또는

ii. 서열번호: 130, 131 및 143, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 157, 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3

을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열번호: 15, 2 내지 14, 16 내지 25 및 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는

서열번호: 40, 27 내지 39, 41 내지 50 및 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 4

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 서열번호: 15와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 40과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

b. 서열번호: 2와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 27과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

c. 서열번호: 3과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 28과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

d. 서열번호: 4와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 29와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적

적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

bb. 서열번호: 110과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 122와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

cc. 서열번호: 111과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 123과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

dd. 서열번호: 112와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 124와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

ee. 서열번호: 113과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 125와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

ff. 서열번호: 114와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 126과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

gg. 서열번호: 115와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 127과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL;

hh. 서열번호: 116과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 128과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

ii. 서열번호: 117과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 129와 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL

을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IMGT 카파 가변 경쇄 서열 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린 이외 아미노산 잔기를 포함하고, 임의로 상기 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 74에서의 잔기가 류신 잔기인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이,

a. GDSVSSKSX₁A (서열번호: 158)의 서열을 포함하는 HCDR1 서열;

b. 서열번호: 53의 서열을 포함하는 HCDR2 서열

c. X₂WX₃X₄X₅DX₇ (서열번호: 162)의 서열을 포함하는 HCDR3 서열, 상기 HCDR3 서열은 서열번호: 54가 아님;

- d. 서열번호: 79의 서열을 포함하는 LCDR1 서열;
- e. 서열번호: 80의 서열을 포함하는 LCDR2 서열; 및
- f. $QQX_8YX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}T$ (서열번호: 166)의 서열을 포함하는 LCDR3 서열을 포함하며; 상기 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아니며, 여기서 각각의 X_1 내지 X_{13} 은 자연 발생 아미노산이거나, 또는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이,
- a. 서열번호: 130의 서열을 포함하는 HCDR1 서열
- b. 서열번호: 131의 서열을 포함하는 HCDR2 서열
- c. $X_1X_2YX_3X_4AFDI$ 의 서열을 포함하는 HCDR3 서열, 상기 HCDR3 서열은 서열번호: 132가 아님;
- d. 서열번호: 144의 서열을 포함하는 LCDR1 서열;
- e. 서열번호: 145의 서열을 포함하는 LCDR2 서열; 및
- f. $QQX_5X_6X_7X_8LX_9T$ 의 서열을 포함하는 LCDR3 서열을 포함하며, 상기 LCDR3 서열은 서열번호: 146 없으며; 여기서 각각의 X_1 내지 X_9 는 자연 발생 아미노산인, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 상기 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이,

- a. 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열;
- b. 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열;
- c. 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- d. 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- e. 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- f. 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- g. 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- h. 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- i. 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- j. 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- k. 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- l. 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하며,

임의로:

상기 친화도 성숙된 항체가, 예를 들어 Kd에 의해 측정된 경우에 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1)쇄에의 결합에 대하여 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 500% 또는 더욱 바람직하게는 적어도 약 1000% 더 큰 친화도를 갖고/거나;

상기 친화도 성숙된 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하고/거나;

상기 친화도 성숙된 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편이 모체 항체 서열과 비교하여 최대 20, 예를 들어 최대 15, 예를 들어 최대 10개 아미노산 치환을 포함하는,

항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편으로서, 상기 항체가,

a. 제1 표적 에피토프, 상기 제1 표적 에피토프는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 상기 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄의 에피토프임; 및

b. 제2 표적 에피토프

를 특이적으로 결합시키는 다중특이적 항체이고,

상기 다중특이적 항체가 서열번호: 385; 서열번호: 386; 서열번호: 387; 서열번호: 314; ; 서열번호: 393; 서열번호: 394; 서열번호: 395; 서열번호: 397; 서열번호: 388;; 서열번호: 315; 서열번호: 316; 서열번호: 378; 서열번호: 379; 서열번호: 380; 서열번호: 382; 서열번호: 383; 서열번호: 384; 서열번호: 393; 서열번호: 396; 서열번호: 398; 서열번호: 399;; 서열번호: 401; 서열번호: 402; 서열번호: 403; 서열번호: 404; 서열번호: 405; 서열번호: 406; 서열번호: 407; 서열번호: 408; 서열번호: 409; 서열번호: 410; 서열번호: 411; 서열번호: 412; 서열번호: 413; 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 서열번호: 504 및 서열번호: 415; 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 서열번호: 505 및 서열번호: 415; 서열번호: 505 및 서열번호: 416; 서열번호: 505 및 서열번호: 419; 서열번호: 505 및 서열번호: 418; 서열번호: 421 및 서열번호: 422; 서열번호: 504 및 서열번호: 422; 서열번호: 423 및 서열번호: 424; 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 서열번호: 504 및 서열번호: 429; 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 서열번호: 414 및 서열번호: 431;; 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 414 및 서열번호: 435; 서열번호: 504 및 서열번호: 431; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 435; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 서열번호: 505 및 서열번호: 434; 서열번호: 505 및 서열번호: 435;; 서열번호: 438 및 서열번호: 417; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함하는,

항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 9

다음을 특징으로 하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

a. 이것이 결합하는 V δ 1 T-세포 상에서 TCR의 하향조절을 야기시킴;

b. CDC 또는 ADCC를 나타내지 않음; 그리고

c. V δ 1 T-세포를 고갈시키지 않음.

청구항 10

제1 항 내지 제9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중특이적 항체가 ADCC 및/또는 CDC를 통해 생존가능한 V δ 1 T+ 세포 집단의 약 30% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만의 고갈을 야기시키는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 11

제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 10 nM 미만의 KD로 인간 TRVD1에 결합하고, 임의로 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 100 nM 미만의 KD로 사이노 TRVD1에 결합하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 12

임의로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 100 nM 미만의 KD로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 사이노 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 결합하는, 약 10 nM 미만의 KD로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 인간 가변 델타 1 (V δ

1) 쇠에 특이적으로 결합하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 13

제1 항 내지 제12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이,

- a. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에 결합하고;
- b. 임의로 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1 (서열번호 308)에 결합하고;
- c. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 갖고;
- d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 갖고;
- e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 갖는,

항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 14

제1 항 내지 제13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호: 272, 서열번호: 306 및/또는 서열번호: 308의 아미노산 잔기 1-90 내에서 에피토프에 단지 결합하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 15

제1 항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음 아미노산 영역 내에서 에피토프에 결합하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (i) 서열번호: 272, 서열번호: 306 및/또는 서열번호: 308의 3-20; 및/또는
- (ii) 서열번호: 272, 서열번호: 306 및/또는 서열번호: 308의 37-77.

청구항 16

제1 항 내지 제15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프가 $\gamma\delta$ T 세포의 활성화 에피토프이고, 임의로 상기 활성화 에피토프의 결합이 (i) $\gamma\delta$ TCR를 하향조절하고/거나; (ii) $\gamma\delta$ T 세포의 탈과립화를 활성화하고/거나; (iii) $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸을 촉진시키는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 17

제16 항에 있어서, 상기 활성화 에피토프의 결합이 CD107a, CD25, CD69 및/또는 Ki67의 발현을 상향조절하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 18

제1 항 내지 제17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 IgG 항체이고, 임의로 상기 항체가 IgG1 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 19

제1 항 내지 제18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR) 및 제2 항원의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠를 특이적으로 결합시키는 다중특이적 항체이고, 상기 제2 항원이 암 항원 또는 암-연관 항원, 면역 조절성 항원, 또는 분화 CD 항원의 클러스터인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 20

제19 항에 있어서, 상기 암 항원 또는 암-연관 항원이 AFP, AKAP-4, ALK, 알파-태아단백질, 안드로젠 수용체, B7H3, BAGE, BCA225, BCAA, Bcr-abl, 베타-카테닌, 베타-HCG, 베타-인간 융모성 생식샘자극호르몬, BORIS, BTAA, CA 125, CA 15-3, CA 195, CA 19-9, CA 242, CA 27.29, CA 72-4, CA-50, CAM 17.1, CAM43, 탄산 탈수효

소 IX, 암배 항원, CD22, CD33/IL3Ra, CD68WP1, CDK4, CEA, 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), c-Met, CO-029, CSPG4, 사이클린 B1, 사이클로필린 C-연관 단백질, CYP1B1, E2A-PRL, EGFR, EGFRvIII, ELF2M, EpCAM, EphA2, EphrinB2, 엡스타인 바 바이러스 항원 EBVA, ERG (TMPRSS2ETS 융합 유전자), ETV6-AML, FAP, FGF-5, Fos-관련 항원 1, 푸코실 GM1, G250, Ga733WEpCAM, GAGE-1, GAGE-2, GD2, GD3, 신경교종-연관 항원, GloboH, 당지질 F77, GM3, GP 100, GP 100 (Pmel 17), H4-RET, HER-2/neu, HER-2/Neu/ErbB-2, 고-분자량 흑색 종-연관 항원 (HMW-MAA), HPV E6, HPV E7, hTERT, HTgp-175, 인간 텔로머라제 역전사효소, 이디오타입, IGF-I 수용체, IGF-II, IGH-IGK, 인슐린 성장 인자 (IGF)-I, 장 카르복실 에스테라제, K-ras, LAGE-1a, LCK, 랙틴-반응성 AFP, 레구메인, LMP2, M344, MA-50, Mac-2 결합 단백질, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGE, MAGE A1, MAGE A3, MAGE-1, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, MART-1, MART-1/MelanA, M-CSF, 흑색종-연관 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 (MCSP), 메소텔린, MG7-Ag, ML-IAP, MN-CA IX, MOV18, MUC1, Mum-1, hsp70-2, MYCN, MYL-RAR, NA17, NB/70K, 뉴런-신경교 항원 2 (NG2), 호중구 엘라스타제, nm-23H1, NuMa, NY-BR-1, NY-CO-1, NY-ESO, NY-ESO-1, NY-ESO-1, OY-TES1, p15, p16, p180erbB3, p185erbB2, p53, p53 돌연변이체, Page4, PAX3, PAX5, PDGFR-베타, PLAC1, 폴리시알산, 전립선-암종 종양 항원-1 (PCTA-1), 전립선-특이적 항원, 전립선 산성 포스포타제 (PAP), 프로테이나제3 (PR1), PSA, PSCA, PSMA, RAGE-1, Ras, Ras-돌연변이체, RCAS1, RGS5, RhoC, ROR1, RU1, RU2 (AS), SART3, SDCCAG16, sLe(a), 정자 단백질 17, SSX2, STn, 수르비빈, TA-90, TAAL6, TAG-72, 텔로머라제, 티로글로불린, Tie 2, TLP, Tn, TPS, TRP-1, TRP-2, TRP-2, TSP-180, 티로시나제, VEGF, VEGFR2, VISTA, WT1, XAGE 1, 43-9F, 5T4, 및 791Tgp72로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

상기 면역조절성 항원이 B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), B7-DC (CD273), B7-H1 (CD274), B7-H2 (CD275), B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), B7-H5 (VISTA), BTLA (CD272), CD137, CD137L, CD24, CD27, CD28, CD38, CD40, CD40L (CD154), CD54, CD59, CD70, CTLA4 (CD152), CXCL9, GITR (CD357), HVEM (CD270), ICAM-1 (CD54), ICOS (CD278), LAG-3 (CD223), OX40 (CD134), OX40L (CD252), PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274), TIGIT, CD314, CD334, CD335, CD337, 및 TIM-3 (CD366)으로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

상기 CD 항원이 CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD2, CD3, CD3d, CD3e, CD3g, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD8a, CD8b, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD13, CD14, CD15, CD16, CD16a, CD16b, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32A, CD32B, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60a, CD60b, CD60c, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD63, CD64a, CD65, CD65s, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD66f, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75s, CD77, CD79A, CD79B, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85A, CD85B, CD85C, CD85D, CD85F, CD85G, CD85H, CD85I, CD85J, CD85K, CD85M, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140A, CD140B, CD141, CD142, CD143, CD144, CDw145, CD146, CD147, CD148, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD158, CD158A, CD158B1, CD158B2, CD158C, CD158D, CD158E1, CD158E2, CD158F1, CD158F2, CD158G, CD158H, CD158I, CD158J, CD158K, CD159a, CD159c, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167a, CD167b, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD172g, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD177, CD178, CD179a, CD179b, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CDw198, CDw199, CD200, CD201, CD202b, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CDw210a, CDw210b, CD211, CD212, CD213a1, CD213a2, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218a, CD218b, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235a, CD235b, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240CE, CD240D, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CDw293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300A, CD300C, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320,

CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD344, CD349, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD357, CD358, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, 및 CD371로 이루어지는 군으로부터 선택되는,

항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 21

제1 항 내지 제18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체가 아닌, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 22

제1 항 내지 제20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 이중특이적 항체이고

a. 상기 제2 항원이 CD19이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 314; 서열번호: 315; 서열번호: 316; 서열번호: 396; 서열번호: 397; 서열번호: 421 및 서열번호: 422; 서열번호: 504 및 서열번호: 422; 또는 서열번호: 423 및 서열번호: 424를 포함하거나;

b. 상기 제2 항원이 Her2 (CD340)이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 393; 서열번호: 394; 서열번호: 395; 서열번호: 398; 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 434를 포함하거나;

c. 상기 제2 항원이 EGFR이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 378; 서열번호: 379; 서열번호: 380; 서열번호: 382; 서열번호: 383; 서열번호: 384; 서열번호: 385; 서열번호: 386; 서열번호: 387; 서열번호: 388; ; 서열번호: 399; ; 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 서열번호: 504 및 서열번호: 429; 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 서열번호: 414 및 서열번호: 431; ; 서열번호: 414 및 서열번호: 435; 서열번호: 504 및 서열번호: 431; 서열번호: 504 및 서열번호: 435; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 435를 포함하거나;

d. 상기 제2 항원이 FAP α 이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 401; 서열번호: 402; 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 서열번호: 504 및 서열번호: 415; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 415를 포함하거나;

e. 상기 제2 항원이 MSLN이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 403; 서열번호: 404; 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 416을 포함하거나;

f. 상기 제2 항원이 PD-1이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 405; 서열번호: 406; 또는 서열번호: 438 및 서열번호: 417을 포함하거나;

g. 상기 제2 항원이 4-1BB이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 407; 서열번호: 408; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 418을 포함하거나;

h. 상기 제2 항원이 OX40이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 409; 서열번호: 410; 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 419를 포함하거나;

i. 상기 제2 항원이 TIGIT이고, 임의로 상기 항체가 서열번호: 411; 서열번호: 412; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함하는,

항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 23

제1 항 내지 제22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 Fc 가능해진, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 24

제1 항 내지 제22 항 중 어느 한 항에 정의된 항체 또는 이의 항체 결합 단편 및 약학적으로 허용가능한 희석제

또는 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 25

대상체에서 질환 또는 장애의 치료 방법 또는 대상체에서 면역 반응의 조절 방법으로서, 상기 대상체에게 제1 항 내지 제22 항 중 어느 한 항의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편, 또는 제24 항의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환이거나, 면역 반응이 조절되는 대상체가 암, 감염성 질환, 또는 염증성 질환에 걸린, 방법.

청구항 27

제24 항에 있어서, 대상체에서 면역 반응 조절하는 단계는 $\gamma\delta$ T 세포 활성화, $\gamma\delta$ T 세포 증식 유발 또는 증가, $\gamma\delta$ T 세포의 확장 유발 또는 증가, $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화 유발 또는 증가, $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸 활성화 유발 또는 증가, $\gamma\delta$ T 세포독성 유발 또는 증가, $\gamma\delta$ T 세포 동원 유발 또는 증가, $\gamma\delta$ T 세포의 생존 증가, 및 $\gamma\delta$ T 세포의 고갈에 대한 저항성 증가로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 28

제25 항 내지 제27 항 중 어느 한 항에 있어서, 건강한 세포를 살리면서 병든 세포가 사멸되는, 방법.

청구항 29

암, 감염성 질환, 또는 염증성 질환의 치료에서 사용을 위한, 제1 항 내지 제22 항 중 어느 한 항의 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제24 항의 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

발명의 분야

본 발명은 감마 델타 T 세포의 T 세포 수용체를 특이적으로 결합시키는 항체 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

배경 기술

배경

암에 대한 T 세포 면역요법에서의 증가하는 관심은 특히 PD-1, CTLA-4, 및 기타 수용체에 의해 발현된 억제성 경로의 임상적으로 매개된 길항작용에 의해 탈억제된 때, 암 세포를 인식하는 그리고 숙주-보호적 기능적 잠재력을 매개하는 CD8+ 및 CD4+ 알파 베타 ($\alpha\beta$) T 세포의 하위집합의 명백한 능력에 초점을 맞췄다. 하지만, $\alpha\beta$ T 세포는 이식편 대 숙주 질환을 유발할 수 있는 MHC-제한된다.

감마 델타 T 세포 ($\gamma\delta$ T 세포)는 그들의 표면 상에서 뚜렷한, 한정하는 $\gamma\delta$ T-세포 수용체 (TCR)를 발현시키는 T 세포의 하위집합을 나타낸다. 이 TCR은 1개 감마 (γ) 및 1개 델타 (δ) 쇄로 구성되고, 각각의 이들은쇄 재배열을 겪지만 $\alpha\beta$ T 세포와 비교된 경우에 V 유전자에 제한된 수를 갖는다. V γ 를 인코딩하는 주요 TRGV 유전자 세그먼트는 TRGV2, TRGV3, TRGV4, TRGV5, TRGV8, TRGV9 및 TRGV11 및 비-기능적 유전자 TRGV10, TRGV11, TRGVA 및 TRGVB이다. 가장 빈번한 TRDV 유전자 세그먼트는 V δ 1, V δ 2, 및 V δ 3, 더하기 양쪽 V δ 및 V α 지정을 갖는 몇몇 V 세그먼트를 인코딩한다 (Adams 등, 296:30-40 (2015) *Cell Immunol.*). 인간 $\gamma\delta$ T 세포는, 특정 γ 및 δ 유형이 배타적이지는 않지만 하나 이상의 조직 유형에서 더 널리 세포 상에서 발견됨에 따라, 그들의 TCR 쇄를 기반으로 광범위하게 분류될 수 있다. 예를 들어, 대부분의 혈액-상주 $\gamma\delta$ T 세포는 V δ 2 TCR, 흔히 V γ 9V δ 2를 발현시키는 반면, 이것은 조직-상주 $\gamma\delta$ T 세포 예컨대 피부에서의 것들 중에서 덜 일반적이고, 이는 감마 쇄와 페어링된, 예를 들어 장에서 V γ 4와 종종 페어링된 V δ 1 TCR을 더욱 빈번하게 사용한다.

- [0006] $\gamma\delta$ T 세포는 스트레스 마커의 패턴을 통해서 악성 또는 형질전환된 세포 (예컨대 암 세포)를 인식하고 그 다음 강력하고 선택적 세포독성을 발휘하는, 면역 감시에서 중요한 역할을 한다. $\gamma\delta$ T 세포는 그러므로 면역 반응의 오케스트레이터의 역할을 할 수 있다. *제자리* 이들 세포의 조절은 다른 면역요법으로 어려운 것으로 입증된 돌연변이성 부하가 낮은 종양에서조차 면역원성을 증가시키는 잠재력을 제공한다. $\gamma\delta$ T 세포에 의한 종양의 인식은 임의의 단일 종양 항원에 의존적이지 않고 $\gamma\delta$ T 세포의 조절제는 그러므로 양쪽 혈액학적 및 고형 악성종양을 포함하는 다양한 질환 징후에서 잠재력을 갖는다. $\gamma\delta$ T 세포의 인식 기전은 MHC 제한되지 않는다.
- [0007] W02019147735의 저자는 일부 $\gamma\delta$ 세포가 전-종양 활성을 갖거나 $\alpha\beta$ T 세포에 의해 매개된 항-암 면역 반응을 억제한다는 가설을 세웠다. 저자는 $\gamma\delta$ T 세포가 면역억제제라고 가정하고 그러므로 항체의 도움으로 암 설정에서 고갈, 억제 또는 차단되어야 한다고 제안한다.
- [0008] 하지만, 항- $\gamma\delta$ 항체가 이러한 세포를 차단 또는 사멸시킴으로써 $\gamma\delta$ 세포 기능을 음성으로 조절할 것이라는 만연한 견해도 불구하고, $\gamma\delta$ T 세포 침윤과 환자의 예후 및/또는 생존 사이 양성 상관관계가 실재하는 것으로 밝혀졌다.
- [0009] $\alpha\beta$ TCR 수용체/리간드 상호작용과 비교하여, $v\delta 1$ TCR 수용체/리간드 상호작용의 이해는 제한된다. 이러한 이해의 부재 하에서, 현재까지 $v\delta 1$ TCR을 인식하는 항체는 이 상호작용을 조사하기 위한 주로 탐색 도구이다. 이러한 도구는 전형적으로 TCR 수용체/리간드 상호작용이 $v\delta 1+$ 세포의 차단, 억압 또는 제거를 초래함을 시사하는 조잡한, 차단 항체이다. 예를 들어, 도구 항체 TS8.2 및 TS-1은 상기 항체가 $v\delta 1$ 세포의 세포독성을 감소 시킴을 시사하는 연구에서 항- $\gamma\delta$ 차단 항체로서 이용된다. 다른 것들과 조합된, 이들 연구는 *제자리* 질환 설정에서 $v\delta 1$ 세포의 세포독성을 우호적으로 조절하기 위한 이러한 항- $v\delta 1$ 항체의 사용이 상상할 수 없고 그러므로 $v\delta 1$ 세포독성을 감소시키는 것이 아니라 증가시키는 항체에 대한 필요성이 있음을 시사한다.
- [0010] 면역요법을 위하여 $\gamma\delta$ T 세포를 이용하는 것은 세포를 *제자리* 확장하거나 이들을 수확하고 재주입 전에 *생체 외* 확장하는 어느 한쪽 수단이 필요하다. 후자 접근법은 이전에 외인성 사이토카인의 첨가를 사용하여 기재되었고, 예를 들어 W02017/072367 및 W02018/212808을 참조한다. 환자 자신의 $\gamma\delta$ T 세포를 확장하는 방법은 약리학적으로 변형된 형태의 하이드록시-메틸 부트-2-에닐 피로포스페이트 (HMBPP) 또는 임상적으로-승인된 아미노비스포스포네이트를 사용하여 기재되었다. 이들 접근법으로, 250명 이상의 암 환자는 치료받았고, 결보기에는 안전했지만, 완전 관해의 경우는 드물다. 하지만, 다수의 $\gamma\delta$ T 세포를 확장시키는 입증된 능력을 갖는 활성화 제제에 대한 요구가 여전히 있다.
- [0011] 추가로, *제자리* $V\delta 1+$ 세포의 수를 우선적으로 표적화 또는 결함 또는 인식 또는 특이적으로 조절 또는 증가시킬 수 있는 결함 또는 활성화 제제는 약제로서 매우 바람직할 수 있다.
- [0012] 하지만, 아미노비스포스포네이트 예컨대 Zometa® (졸레드론산)를 포함하는 $V\delta 2+$ 세포를 잠재적으로 조절하는 약제가 실재하지만, 상기 의약은 주로 뼈 재흡수를 늦추도록 설계된다. 그리고 상기 $V\delta 2+$ 조절과 상관없이, $V\delta 1+$ 세포의 수를 결함, 표적화, 조절, 활성화, 또는 증가시키도록 특별히 설계된 의약을 개발할 필요가 있다. 이것은, 예를 들어, $V\delta 2+$ 조절이 반복하면 오래 지속하고 점진적으로 소진된 표현형을 초래할 수 있기 때문이다.
- [0013] 추가로, 그리고 $V\delta 1+$ 세포의 우세한 조직-상주 성격을 감안할 때, $V\delta 1+$ 를 조절할 수 있는 이상적 약제는 또한 더 적은 '표적외' 바람직하지 않은 효과 그리고 신속한 신장 제거를 나타낼 것이다. 전형적으로, 상기 바람직하지 않은 효과는 소분자 화합물질을 이용하는 때 나타날 수 있다. 예를 들어, (뼈에 관한 이차 효과 대 일차 조절 효과로서) $V\delta 2+$ 세포의 별도 부류를 조절할 수 있는 것으로 나타난 앞서 언급된 아미노비스포스포네이트는 신장 기능의 저하 및 잠재적 신부전으로서 나타나는 신 독성과 연관된다 (예를 들면 Markowitz 등 (2003) Kidney Int. 64(1):281-289). Zometa에 대한 유럽 의약청 (European Medicine Agency)에 의해 열거된 대로 추가의 바람직하지 않은 효과는 빈혈, 과민 반응, 고혈압, 동맥 세동, 근육통, 전신 통증, 권태감, 혈액 요소 증가, 구토, 관절 부종, 흉통, 등을 포함한다.
- [0014] $v\delta 1+$ 세포가 자신을 발견하는 *제자리* 환경에 대한 추가 고려사항도 제공되어야 한다. 예를 들어, 이전에는 비-조혈성, 조직-상주 $\gamma\delta$ T 세포가 조직에서 처음 분리된 때 그러나 자가 섬유아세포와 직접 세포성 접촉하지 않았던 경우에만 강한 증식적 반응을 보였던 것으로 나타났다. 비-조혈성 조직-상주 T 세포 ($\gamma\delta$ T 세포)가 기능하기 위해 비-조혈성 세포 (예를 들면 간질 세포, 특히 섬유아세포)에서 분리되어야 하는 것으로 밝혀진다. 이것은 간질 또는 상피 세포와 림프구의 직접 접촉이 조직-상주 $\gamma\delta$ T 세포의 확장을 억제하는 것으로 보이기 때문이다. *제자리* 사전-활성화된 세포가 추가 억압된 상태로 실재한다는 관찰은 $v\delta 1$ 세포가 현재까지 유망한 치

료적 표적으로 간주되지 않은 또 다른 이유이다. 정말로, 본원에 기재된 발견까지 제자리에서 이들 세포를 유리하고 선택적으로 조절할 수 있는 방법은 생각되지 않았고, 여기에서 혈액 및 조직 vδ1+ 세포는 전형적으로 '휴식', '사전-활성화된' 또는 '비-활성화된'으로 간주된다.

[0015] 이중특이적 및 다중특이적 항체의 다양한 형식은 다양한 치료적 용도로 개발되었다. 이중- 및 다중특이적 항체는, 중첩하여도, 생물학적 표적의 유형 및 작용의 모드에 기반된 별도 부류로 나뉘어질 수 있다. 예를 들어, 이러한 다중특이적 항체는 부류 예컨대 세포독성 이펙터 세포 리디렉터 (이중특이적, T-세포-모집 항체, 이중특이적 T-세포 인게이지, TCE, 또는 BiTE로서 또한 알려짐) 및 이중 면역조절제 (DI)로 나뉘어질 수 있다.

[0016] TCE (T-세포 인게이지)는 T 세포를 종양 세포로 또는 그 반대로 표적화함으로써 종양, 그리고 T 세포의 T 세포 수용체 복합체의 제1 에피토프 (보통 CD3), 및 암 항원 또는 또는 암-연관 항원, 예컨대 종양 연관된 항원 (TAA)인 제2 에피토프를 표적화함으로써 작용에 대한 환자의 면역 반응을 향상시키도록 의도된다. 이러한 항체는 종양 세포 및 T-세포를 공국소화시켜 종양 세포 사멸을 촉진시킨다. BiTE의 예는 CD3 x CD19 이중특이적 항체 블리나투모맵, CD3 x EpCAM 이중특이적 항체 카투막소맵, 및 CD3 x HER2 이중특이적 항체 에르투막소맵을 포함한다. TCE 예컨대 BiTE는, 다른 형식이 제공되어도, 일반적으로 scFv 형식으로 제공된다. 예를 들어 BiKE는 BiTE와 유사하지만, 이들은 CD3이 아닌 NK 세포 상에서 CD16을 표적한다.

[0017] 'T-세포 수용체는 포유류 면역 시스템의 가장 복잡한 수용체 구조로서 기재되었다. 이는 다수의 CD3 쇠에 매우 근접한 T-세포 수용체를 포함하는 막관통 다중-단백질 수용체 복합체를 포함한다. 예를 들어, 포유동물에서, 전형적인 이러한 복합체는 T-세포 수용체, CD3 γ 쇠, CD3 δ 쇠, 및 2개 CD3 ϵ 쇠를 포함한다. 이들 쇠는 조합된 ζ -쇠 (제타-쇠)와 함께 T-세포 수용체 (TCR)와 결합하고 그 다음 T 림프구에서 전형적 활성화 신호를 생성한다. 하지만 대안적 복합체가 또한 보고되었다. 예를 들어, T-세포 수용체 및 제타 쇠 호모이량체를 포함하는 T-세포 수용체 복합체가 기재되었다. 추가의 공-수용체 예컨대 CD4 및 CD8은 또한 TCR 기능을 도울 수 있다.

[0018] 수용체 복합체 구성에 관계없이, 상기 복합체가 세포 표면 결합 이벤트를 세포내 인산화 신호전달 캐스케이드로 번역한다는 것이 잘 확립된다. 이들 인산화 이벤트는 사이토카인 및 이펙터 단백질 예컨대 그랜자임 및 퍼포린의 증가된 발현을 유발하는 전사 인자 예컨대 NFAT 및 NF κ B의 활성화에서 절정에 이른다.

[0019] 하지만, 암을 치료하기 위한 이러한 TCE의 사용이 현재까지 그리고 심지어 초기 임상 개발에서 TCE를 진전시키기 위한 30년의 공동된 노력 후조차 여전히 강력한 개념으로 남아 있지만, 많은 이러한 이중특이적 항체는 부족한 안전성, 효능 및 제조가능성 프로파일을 나타냈다. 정말로, 2020년 1월 현재, 블리나투모맵은 당시 철회되지 않은 유일한 승인된 TCE로 남아 있다. 이 TCE 다중특이적 항체 단편은 제1 결합 아암 상의 T-세포 수용체 복합체 및 제2 결합 아암 상의 CD19 표적을 결합시킨다.

[0020] 이중특이적, T-세포-모집 항체는 Lejeune 등, 2020, Front Immunol., 11:762에 논의된다. 하지만, 이 범주에서 기존 이중특이적 항체, 특히 CD3 결합을 통해, T-세포를 모집하는 것들은, 신호 전달자로서 CD3 항원의 효력 그리고 환자의 T-세포 집단에서 이의 편재성을 감안하면, 심각한 역효과를 초래하는 상당한 표적외 효과를 갖는다. 그러므로 CD3 표적화 이중특이적 예 예컨대 카투막소맵 (현재 철회됨) 경우에, 전신 전달 (예를 들면 정맥내)은 현실적 가능성이 없다. 그 대신, 더 많이 함유된 전달 예컨대 수술중, 복막내, 복내 등은 더욱 종종 고려된다. 이것은 이로써 약제로서 상기 이중특이체의 임의성 및 용도를 제한한다. 정말로, 심지어 이펙터-약화된 항-CD3 항체 (즉 이중특이적이지 않은 CD3 표적 T-세포 복합체 인게이지)의 경우에, 연관된 독성은 I.V. 전달을 어렵게 만든다. 예를 들어, 노출을 제한하고 독성을 감소시키기 위해, 항-CD3 항체 포탈루맵은 (예를 들면 장 질환의 치료에서) 경구 전달을 위하여 현재 가장 종종 고려중이다.

[0021] 초기 임상 시험에서 이러한 TCE로 관찰된 많은 현행 좌절이 이용된 고-친화도 T-세포 복합체 결합 도메인 때문인 것으로 종종 언급된다. 추가로, 이것은 이들 TCE를 설계하는 이들이 엄청나게 협소한 치료적 윈도우를 초래하는 심각한 용량-제한 독성에 의해 방해받았던 자연 TCR-복합체 결합 이벤트의 낮은 친화도를 충분히 고려하지 않았기 때문인 것으로 제안되었다. 이와 관련하여 많은 초기 TCE 약물 개발자들이 OKT3, SP34, 및 UCHT1에서 유래된 3개 항-CD3 T-세포 복합체 결합 도메인에 의존했다는 것이 강조되었다. 그리고 이들 원래 결합 도메인 모두는 자연 결합 이벤트보다 약 1,000-배 더 높은 친화도에 해당하는 한 자릿수 내지 낮은 두 자릿수 nM 범위에서 상대적으로 높은 친화도로 결합한다. 차례로 이는 T-세포 수용체 복합체의 자연 결합과 비교하여 T-세포의 활성화에 관한 근본적으로 상이한 (그리고 종종 바람직하지 않은) 효과를 초래할 수 있다고 제안되었다. 예를 들어, 더 높은 친화도 OKT3에 기반된 플랫폼을 사용하는 TCE 개발자는 OKT3이 IL-2의 존재 하에서 T-세포에 대해 세포자멸적이라는 사실에 의해 혼동될 수 있다.

- [0022] 이들 이유로 이는 더 낮은 친화도 T-세포 복합체 결합이 T-세포 관여 이중특이적 항체 치료제의 설계 파라미터를 결정하기 위한 중요한 고려사항이라는 것이 명백해졌다.
- [0023] 상기 TCE를 설계하는 때 또 다른 쟁점은 Fc 기능을 약화시키기 위한 필요이다. 정말로, 전형적으로 TCE는 Fc 감마 수용체 (Fc γ R)에 대한 Fc의 결합이 면역 이펙터 세포의 활성화로 이어지기 때문에 치료적 효능을 최대화하고 표적의 독성을 최소화하기 위해 Fc-매개 이펙터 기능의 완전한 억압을 필요로 한다. 실제로는, 현재 임상 실무에서 대부분의 CD3-표적화 이중특이적 항체는 Fc γ R에 대한 결합 활성이 감소된 Fc 도메인을 갖거나 의도적으로 Fc 영역이 없는 이중특이적 단편이다. Fc 기능이 약화되지 않은 TCE가 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC) 효과를 유도할 것이고 이로써 항체에 의해 인식된 $\gamma\delta$ T-세포의 집단을 고갈시킬 것으로 일반적으로 예상될 것이다. 하지만, 및 재차, 독성/안전성 복잡성을 회피하기 위해 이러한 기능성을 약화시킴으로써, 잠재적으로 중요한 효능 각도도 예를 들면 CD16+ 또는 CD32+ 또는 CD64+ 면역 세포를 관여시킴으로써, 또는 (예를 들면 더 작은 이중특이적 항체 단편 예컨대 BITE를 이용하면) 이중특이체의 반감기를 감소시킴으로써 또한 약화시킬 수 있다. Fc γ R 및 TCE의 상호작용을 감소시키는 방법 (예컨대 상기 상호작용을 감소시키도록 설계된 IgG 형식 사용하기)은 TCE의 Fc-매개 부동화를 감소시키고 부동화된 TCE와 가교시킴으로써 TCR 클러스터링을 감소시킬 것으로 예상될 것이다.
- [0024] 이들 합병증의 모두는 아니지만 일부를 해결하기 위해, 많은 회사 예컨대 Xencor (Pasadena, CA), MacroGenics (Gaithersburg, MD) 및 Genentech (San Francisco, CA)은 그들의 각각의 TCE 플랫폼에서 T-세포 수용체 복합체 결합 아암의 결합 친화도를 감소시키는 것으로 더욱 최근에 보고하였다. 하지만, 상기 결합의 친화도 감소시키는 것은 TCE 설계 및 기능성의 측면에서 덜 효과적인 효능 및 더 적은 임의성을 초래할 수 있다. 예를 들어, 이러한 TCE에서 결합 도메인의 친화도가 생체내 분포 프로파일을 구동함이 이제 입증된다. 구체적으로, TCE 분포가 이의 최고 친화도 표적을 향해 편향됨이 전형적으로 관찰된다. 그러므로, T-세포 복합체에 대한 TCE 결합 도메인의 친화도를 감소시킴으로써, 그 다음 T-세포로부터 분포를 편향시키는 것이 전형적이고; 이러한 TCE의 효능을 구동하는데 필요한 바로 그 세포이다. 부분적으로는 TCE 치료적 윈도우가 '엄청나게 좁다'고 불리는 이유가 있다.
- [0025] 추가로, 및 특히 고체-종양 경우에, 상당한 추가 장애물이 면역조절성 치료제에 여전히 실재한다. 예를 들어, 현재 최신 접근법은 제1 도메인이 CD3을 결합시키고 제2 도메인이 TAA를 표적화하는 CD3-표적화 이중특이체를 포함한다. 하지만 종종 이들은 문제성임을 증명한다. 예를 들어, Middelburg J, 등 Overcoming Challenges for CD3-Bispecific Antibody Therapy in Solid Tumors. *Cancers*. 2021; 13(2):287은 다음을 포함하는 이러한 다중특이적, T-세포 관여하는, 면역조절성 모이머티에 대하여 고체 종양 공간에서 이들 장애물의 일부를 요약한다;
- [0026] i. 표적내, 종양외 독성 쟁점 - 예를 들어 저자는 고체 종양 TAA가 건강한 장기의 조직에서 종종 또한 발견되고, 이는 차례로, CD3-이중특이체를 이용한 전임상 마우스 연구에서 볼 수 있듯이, 면역 병리 그리고 잠재적 사망이 있는 장기 부전으로 이어질 수 있음을 강조한다.
- [0027] ii. 종양 미세환경 (TME)에서 이펙터 세포의 이용가능성 - 예를 들어, 종래 CD3+ '나이프' T-세포는 임의의 추가의 수지상 세포 매개된 활성화 없이 주로 혈액 및 림프계에 실재한다.
- [0028] iii. 이들이 CD3+ Treg 및/또는 소진된 CD3+ 세포를 포함할 수 있음을 감안하면 종양 침윤 림프구 (TIL)의 품질 - 예를 들어, CD3-표적화 이중특이체는 강한 항-종양 반응을 방해하는 활성화-유도 세포사를 통해 TIL 세포자멸을 유도할 수 있다.
- [0029] 그러므로 적어도 하나의 결합 도메인이 T-세포를 결합시키고 적어도 하나의 제2 결합 도메인이 TAA를 표적하는 개선된 다중특이적 면역조절성 약제가 필요하다.
- [0030] V δ 1+ 세포를 표적하도록 특이적으로 설계된 개선된 약제 그리고 감염, 자가면역 병태, 및 암의 치료에 대한 필요가 또한 있다. 구체적으로, V δ 1+ 세포를 특이적으로 결합시키거나, V δ 1+ 세포를 표적화하거나, V δ 1+ 세포를 특이적으로 활성화하거나, V δ 1+ 세포의 증식 및/또는 세포독성 활성을 특이적으로 향상시키거나, V δ 1+ 세포의 활성화를 특이적으로 차단함으로써 질환의 징후 및 증상을 호전시키기 위해 투여될 수 있는 약제가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0031]

본 발명의 개요

[0032]

본 발명은 고-친화도 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 및 이의 항체 단편을 제공한다. 본 발명의 항체는 유리한 기능적 프로파일을 갖는다. 특히, V δ 1 T-세포의 고갈에 집중하는 선행 기술의 항-V δ 1 항체와 달리, 본 발명의 항체는 V δ 1 T-세포의 활성화에 유용하다. 이들이 결합하는 T-세포 상에서 TCR의 하향조절을 이들이 야기시킬 수 있어도, 이들은 V δ 1 T-세포 고갈을 야기시키지 않지만, 오히려 이들은 T-세포를 자극하고 그러므로 T-세포의 이 구획의 활성화로부터 이익을 얻을 수 있는 치료적 설정에서 유용할 수 있다. V δ 1 T-세포의 활성화는 활성화 마커 예컨대 CD25, Ki67, 탈과립화 마커 CD107a, NCR (자연 세포독성 수용체) 및/또는 4-1BB에서의 변화인, TCR 하향조절을 통해서 명백하다. V δ 1 T-세포의 활성화는 차례로 염증성 사이토카인 예컨대 INF γ 및 TNF α 의 방출을 촉발시켜 면역 라이센싱을 촉진시킨다. 놀랍게도, TRDV1에 대하여 적합하게 높은 친화도를 갖는 항체는 증가된 V δ 1 T-세포 사멸을 유인하고, (예를 들어) CD3을 표적화하는 항체와 달리, 높은 친화도 항체의 제공은 CD3을 통해 대규모 활성화와 연관된 역효과 없이 가능하다. 차례로, 높은 친화도 항체는 종양-침윤 림프구 (TIL)를 통해 강한 면역자극성 효과를 유도할 수 있다. 이것은 V δ 1 세포의 최소 소진 또는 사멸로 달성될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 항체는 작용성 항체로 간주될 수 있다.

[0033]

본 발명의 제1 양태에 따라, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:

[0034]

서열번호: 55 내지 78 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3; 및/또는

[0035]

서열번호: 82 내지 105 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는

[0036]

또는:

[0037]

서열번호: 133 내지 143 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3; 및/또는

[0038]

서열번호: 147 내지 157 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3.

[0039]

본 발명의 제2 양태에 따라, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

[0040]

GDSVSSKSX₁A (서열번호: 158)의 서열을 포함하는 HCDR1 서열;

[0041]

서열번호: 53의 서열을 포함하는 HCDR2 서열;

[0042]

X₂WX₃X₄X₅X₆DX₇ (서열번호: 162)의 서열을 포함하는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 54가 아님;

[0043]

서열번호: 79의 서열을 포함하는 LCDR1 서열;

[0044]

서열번호: 80의 서열을 포함하는 LCDR2 서열; 및

[0045]

QQX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (서열번호: 166)의 서열을 포함하는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아님;

[0046]

식중 각각의 X₁ 내지 X₁₃은 자연 발생 아미노산임;

[0047]

또는

[0048]

다음에 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

[0049]

서열번호: 130의 서열을 포함하는 HCDR1 서열

[0050]

서열번호: 131의 서열을 포함하는 HCDR2 서열

[0051]

X₁X₂YX₃X₄AFDI (서열번호: 183)의 서열을 포함하는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 132가 아님;

- [0052] 서열번호: 144의 서열을 포함하는 LCDR1 서열;
- [0053] 서열번호: 145의 서열을 포함하는 LCDR2 서열; 및
- [0054] QQQX₅X₆X₇X₈LX₉T (서열번호: 186)의 서열을 포함하는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 146이 아님;
- [0055] 식중 각각의 X₁ 내지 X₉는 자연 발생 아미노산임
- [0056] 이 제공된다.
- [0057] 본 발명의 제3 양태에서 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 여기서 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열을 포함하거나, 여기서 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열을 포함한다. 임의로, 임의의 친화도 성숙된 변이체에서, VH 서열의 첫 번째 잔기는 Q 또는 E일 수 있다. 임의로, 임의의 친화도 성숙된 변이체에서, VL 서열의 첫 번째 2개 잔기는 모체 서열과 비교하여 임의의 친화도 성숙된 변이체에서 부재일 수 있다.
- [0058] 본 발명의 제4 양태에서 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다:
- [0059] a) 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0060] b) 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0061] c) 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0062] d) 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0063] e) 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0064] f) 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0065] g) 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0066] h) 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0067] i) 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0068] j) 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [0069] 본 발명의 제5 양태에서, IMGT 넘버링 시스템에 따른 카파 경쇄 가변 서열의 위치 74에서 잔기가 세린이 아닌, 카파 경쇄 가변 서열을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 세린은 위치 74에서 비-인간-생식계열 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 치환은 예를 들어 세린을 비-극성 아미노산으로 치환시키기 위한 비-보존적 돌연변이일 수 있다. 일부 구현예에서, 세린은 류신으로 치환될 수 있다.
- [0070] 본 발명의 제6 양태에서 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 특이적으로 결합하고 본 발명의 제1 내지 제5 양태 중 임의의 것의 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에의 결합을 경쟁하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0071] 본 발명의 제7 양태에서, 본 발명의 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열이 제공된다. 예를 들어, 서열번호: 199 내지 222, 224 내지 247, 249 내지 259 또는 261 내지 271과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항-V δ 1 항체 또는 이의 항체 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열이 제공된다.
- [0072] 본 발명의 제8 양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터가 제공된다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 본 발명의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포가 또한 제공된다. 세포 배양 배지에서 본 발명의 숙주 세포를 배양시키는 것을 포함하는, 본 발명의 임의의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하

는 방법이 또한 제공된다.

- [0073] 본 발명의 추가 양태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항체 결합 단편을 포함하는 조성물이 제공된다. 본 발명의 항체 또는 이의 항체 결합 단편 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다. 조성물 및 약학적 조성물은 임의로 추가로 하나 이상의 추가의 치료적으로 활성 제제를 포함할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 추가 양태에서, 본 발명의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편 또는 본 발명의 약학적 조성물을 포함하고, 임의로 사용 설명서 및/또는 추가의 치료적으로 활성 제제를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0075] 본 발명의 추가 양태에서 대상체에게 본 발명의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애의 치료 방법이 제공된다. 대상체에게 본 발명의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응의 조절 방법이 또한 제공된다. 대상체에게 항체의 투여는 치료적으로 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0076] 본 발명의 더욱 추가 양태에서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린을 갖는 카파 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 세린을 상이한 아미노산으로 치환 (예를 들면 돌연변이)하는 것을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 돌연변이 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 세린은 위치 74에서 비-인간-생식계열 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 치환은 예를 들어 세린을 비-극성 아미노산으로 치환하기 위한 비-보존적 돌연변이일 수 있다. 일부 구현예에서, 세린은 류신으로 치환될 수 있다.
- [0077] 본 발명의 추가 양태에서
- [0078] a) 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0079] b) 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0080] c) 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0081] d) 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0082] e) 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL
- [0083] f) 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0084] g) 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0085] h) 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0086] i) 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0087] j) 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0088] k) 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0089] l) 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL
- [0090] 을 포함하는 모체 항체를 제공하고; 생산된 항체가 모체 항체보다 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1)쇄에 대한 더 큰 친화도를 갖는, 항체를 친화도 성숙시키는 것을 포함하는 변이체 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법이 제공된다
- [0091] 본 발명의 추가 양태에서, 본 발명의 변이체 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 항원-결합 단편의 제조 방법에 따라 제조된 항체를 제공하고 항체를 적어도 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 공-제형화하는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공된다.
- [0092] 본 발명의 더욱 추가 양태에서, 의학에서 사용을 위한 본 발명의 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본 발명의 약학적 조성물, 또는 본 발명의 키트가 제공된다. 약제의 제조에서 본 발명의 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0093] 도의 간단한 설명

도 1: 항-V δ 1Ab (REA173, Miltenyi Biotec)로 직접적으로 코팅된 항원의 ELISA 검출. 검출은 V δ 1 도메인을

함유하는 그들 항원으로만 보여졌다. 류신 지퍼 (LZ) 형식은 세포-기반 유동 경쟁 검정과 일치하는 Fc 형식보다 더욱 강력한 것으로 보인다 (데이터 도시되지 않음).

도 2: DV1 선택을 위한 다클론성 파지 DELFIA 데이터. (A) 헤테로이량체 선택: 라운드 1 및 2에서 헤테로이량체 성 LZ TCR 형식, 그리고 양쪽 라운드에서 헤테로이량체성 LZ TCR에 관한 선택해제. (B) 호모이량체 선택: 라운드 1은 인간 IgG1 Fc에 관한 선택해제와 호모이량체성 Fc 융합 TCR을 사용하여 수행하였고 이어서 라운드 2는 헤테로이량체성 LZ TCR에 관해 선택해제하면서 헤테로이량체성 LZ TCR에 관해 수행하였다. 각 그래프는 상이한 라이브러리로부터 선택을 나타내기 위해 각 표적에 대하여 2개 막대가 들어있다.

도 3: IgG 포착: 좌) L1과 항-L1 IgG의 상호작용의 센서그램, 우) 정상 상태 적합, 가능한 경우. 모든 실험은 실온에서 MASS-2 계기에서 수행되었다. Langmuir 1:1 결합에 따른 정상 상태 적합화.

도 4: 클론 1245_P01_E07, 1252_P01_C08, 1245_P02_G04, 1245_P01_B07 및 1251_P02_C05 (A) 또는 클론 1139_P01_E04, 1245_P02_F07, 1245_P01_G06 1245_P01_G09, 1138_P01_B09, 1251_P02_G10 및 1252_P01_C08 (B)에 대하여 (THP-1 사전-로딩된 항체로) TCR 하향조절 검정의 결과

도 5: 클론 1245_P01_E07, 1252_P01_C08, 1245_P02_G04, 1245_P01_B07 및 1251_P02_C05 (A) 또는 클론 1139_P01_E04, 1245_P02_F07, 1245_P01_G06, 1245_P01_G09, 1138_P01_B09, 및 1251_P02_G10 (B)에 대한 T 세포 탈과립화 검정의 결과.

도 6: 클론 1245_P01_E07, 1252_P01_C08, 1245_P02_G04, 1245_P01_B07 및 1251_P02_C05 (A) 또는 클론 1139_P01_E04, 1245_P02_F07, 1245_P01_G06, 1245_P01_G09, 1138_P01_B09 및 1251_P02_G10 (B)에 대한 사멸 검정 (THP-1 유동-기반 검정)의 결과.

도 7: 실시예 10의 실험 1 동안 총 세포 카운트. 샘플은 본원에 기재된 항-V δ 1 항체의 가변 농도로 배양되었고 비교기 항체 또는 대조군으로 배양된 샘플과 비교되었다. 그래프는 (A) 7 일째, (B) 14 일째 및 (C) 18 일째에 총 세포 카운트를 도시한다.

도 8: 실시예 10의 실험 1 동안 V δ 1 T 세포의 분석. 그래프는 18 일째에 샘플에서 (A) V δ 1 T 세포의 백분율, (B) V δ 1 T 세포 카운트 및 (C) V δ 1 배수 변화를 도시한다.

도 9: 실시예 10의 실험 2 동안 총 세포 카운트. 샘플은 본원에 기재된 항-V δ 1 항체의 가변 농도로 배양되었고 비교기 항체 또는 대조군으로 배양된 샘플과 비교되었다. 그래프는 (A) 7 일째, (B) 11 일째, (C) 14 일째 및 (D) 17 일째에 총 세포 카운트를 도시한다.

도 10: 실시예 10의 실험 2 동안 V δ 1 T 세포의 분석. 그래프는 17 일째에 샘플에서 (A) V δ 1 T 세포의 백분율, (B) V δ 1 T 세포 카운트 및 (C) V δ 1 배수 변화를 도시한다.

도 11: 세포 조성 분석. (비-V δ 1 세포를 포함하는) 샘플에서 존재하는 세포 유형은 실험 2의 17 일째 측정되었다. 세포는 수확되었고 V δ 1, V δ 2 및 $\alpha\beta$ TCR의표면 발현에 대한 유세포 분석법에 의해 분석되었다. 백분율 값은 표 12에 또한 제공된다.

도 12: SYTOX-유동 사멸 검정 결과. 세포 기능성은 SYTOX-유동 사멸 검정을 사용하여 테스트되었고 결과는 (A) 10:1 이펙터-대-표적 (E:T) 비로 세포를 사용하여 14 일째에 실험 1, 및 (B) 1:1 및 10:1 E:T 비로 세포를 사용하여 17 일째 (냉동-해동 이후) 실험 2에 대하여 제시된다.

도 13: 냉동-해동 이후 총 세포 카운트. 그래프는 냉동 전에 B07, C08, E07, G04 또는 OKT-3 항체와 접촉된 배양물에 대하여 세포 냉동-해동 이후 7 일의 배양후 총 세포 카운트를 도시한다.

도 14: 세포 확장 모니터링. 총 세포 카운트는 냉동-해동 이후 배양된 세포에 대하여 42 일째까지 모니터링되었다.

도 15: 변형된 항-V δ 1 항체에 관한 결합 동등성 연구

도 16: 인간 생식계열 V δ 1 항원 및 이의 다형성 변이체에 관한 항-V δ 1 항체 결합 동등성 연구.

도 17: 항-V δ 1 항체는 V δ 1+ 세포 사이토카인 분비 수준에서의 증가를 부여하였다. 지시된 대로 항체와 인큐베이션된 조직-유래 $\gamma\delta$ T 세포. (A) 관찰된 TNF-알파의 수준 (B) 관찰된 IFN-감마의 수준.

도 18: 항-V δ 1 항체는 V δ 1+ 세포 그랜자임 B 수준/활성에서의 증가를 부여하였다 설정 1:20 T:E 비로 1 시간 동안 조직-유래 $\gamma\delta$ T 세포와 그리고 지시된 대로 항체와 공-배양된 암 세포. 결과는 공-배양의 끝에 암 세포

에서 검출된 그랜자임 B의 수량을 강조한다.

도 19: 항-V δ 1 항체는 인간 조직에서 면역 세포의 조절 및 증식을 부여하였다. 지시된 대로 항체가 있는 배양 물에서 21-일 동안 인큐베이션된 (5개 상이한 기증자로부터) 인간 피부 편지-생검. (A) 생존가능한 $\gamma\delta$ T 세포의 수. (B) 생존가능한 V δ 1+ 세포의 수. (C) 생존가능한, 이중-양성 V δ 1+ CD25+ 세포의 백분율.

도 20: 항-V δ 1 항체는 인간 종양에서 종양-침윤-림프구 (TIL)의 조절 및 증식을 부여하였다. TIL V δ 1+ 세포에서 신 세포 암종 (RCC) +/- 항체 (A) 배수-증가에 관한 연구. (B) TIL V δ 1+ 세포의 총 수. (C) 예시 게이팅 전략 (D) TIL V δ 1+ 세포의 비교형 세포-표면 표현형적 프로파일. (E) TIL V δ 1-음성 게이팅된 분획의 분석.

도 21: 항-V δ 1 항체는 V δ 1+ 매개된 세포독성, 및 병든-세포-특이적 세포독성의 향상을 부여하였다. V δ 1+ 이펙터 세포, THP-1 단핵구성 암 세포, 및 비-병든, 건강한 일차 단핵구의 삼중배양물을 포함하는 모델 시스템에서 세포독성/효력-검정. (A) 항-V δ 1 mAb 또는 대조군의 존재 하에서 $\gamma\delta$ T-세포가 있는 삼중 공-배양물에서 THP-1 및 단핵구 세포 수의 정량화. (B) 병든-세포 특이적 사멸과 비-병든 건강한 사이 윈도우를 강조하는 막대 차트 표현: 왼쪽 막대 차트; 병든-세포 (THP-1)의 사멸 대 비-병든 세포 (일차 인간 단핵구)의 사멸에서 배수-증가; 오른쪽 막대 차트; 동일한 데이터 그러나 대조군에 대한 퍼센트-향상된 사멸로서 표현됨 (C) THP-1 표적 세포 +/- mAb의 V δ 1+ 이펙터 세포 사멸의 효력에서 퍼센트 개선을 요약하는 표로 나타낸 결과. (D) 50% THP-1 세포 사멸을 부여하는데 필요한 $\gamma\delta$ T-세포 수로서 표현된 도 (A)로부터 계산된 대로 EC50 값의 표로 나타낸 결과.

도 22: 다중-특이적 항체는 V δ 1+ 이펙터 세포 매개된 세포독성의 향상을 부여하였다. 조직-중심 질환 연관된 항원의 표적화: (A-D) (제1 표적에 대한) 항-V δ 1 VL+VH 결합 도메인이 (제2 표적에 대한) 항-EGFR 결합 모이어티의 CH1-CH2-CH3 도메인과 조합되는 항-V δ 1 x 항-TAA (EGFR) 이중특이적 결합 모이어티를 포함하는 A-431 암 세포 +/- 다중-특이적 항체와 V δ 1+ 이펙터 세포의 예시 공-배양. (E-H) (제1 표적에 대한) 항-V δ 1 결합 도메인이 그 다음 (제2 표적에 대한) 항-EGFR 세특시맵-유래 scFv 결합 모이어티와 조합된 전장 항체 (VH-CH1-CH2-CH3/VL-CL)를 포함하는 항-V δ 1 x 항-TAA (EGFR) 이중특이적 결합 모이어티를 포함하는 A-431 암 세포 +/- 다중-특이적 항체와 V δ 1+ 이펙터 세포의 예시 공-배양. (I-J) 데이터를 나타내기 위한 대안적 접근법: 구성요소 부분에 비해 EGFR+ 세포에 대한 V δ 1+ 이펙터 세포 세포독성에 다중-특이적 항체에 의해 부여된 백분율 개선.

도 23: 다중-특이적 항체는 V δ 1+ 매개된 세포독성 및 병든-세포-특이적 세포독성의 향상을 부여하였다. 50% Raji 세포 사멸을 유도하는데 필요한 조혈성 질환 연관된 항원 (A) E:T 비의 표적화 (B) V δ 1-CD19 다중-특이적 항체의 추가를 이용한 백분율 개선

도 24: 파지 선택 라운드. (A) ADT1-7 라이브러리에 대하여 파지 선택 라운드 1 내지 3. (B) ADT1-4 라이브러리에 대하여 파지 선택 라운드 1 내지 3. (C) 사이노 교차-반응성 결합체를 단리시키기 위한 선택 전략으로 ADT1-4 라이브러리에 대하여 파지 선택 라운드 1 내지 3.

도 25: 포유류 디스플레이에 의한 성숙된 항체의 선택의 개략도. (A) ADT1-7 라이브러리의 유동 분류의 개략도. (B) ADT1-4 라이브러리 1 (인간)의 유동 분류의 개략도. (C) ADT1-4 라이브러리 2 (사이노)의 유동 분류의 개략도.

도 26: 친화도에 관한 카파 쇠 S74L 변화의 영향. (A) ADT1-4 계통 포유류 디스플레이 출력: LC 74S (비워진 원) 또는 74L (채워진 원) 활용이 지시된 인간 해리 오프울 (SPR) 대 인간 항원 결합 (Delfia ELISA, 0.4nM 인간 항원). 결과는 SPR에 의한 그리고 Delfia ELISA에 의해 항원 결합에 의한 개선된 친화도 사이 양호한 적합을 강조한다. 이들 결과는 또한 가변 도메인 S74L 변형에 의해 부여된 개선된 결합을 강조한다. (B) ADT1-4 계통 포유류 디스플레이 출력: LC 74S (비워진 원) 또는 74L (채워진 원) 활용이 지시된 사이노 해리 오프울 (SPR) 대 사이노 항원 결합 (Delfia ELISA, 10nM 사이노 항원). (C) ADT1-4 계통 포유류 디스플레이 출력: 인간 항원 해리 오프울 (SPR) 개선 대 사이노 항원 해리 오프울 (SPR) 더하기 지시된 LC 74S (비워진 원) 또는 74L (채워진 원) 활용 사이 상관관계. (D) ADT1-4 계통 친화도에 관한 S74 대 L74의 효과의 추가 확인. 더 낮은 친화도 모체 ADT1-4에서 카파 쇠 위치 74에서 시작 세린은 류신으로 돌연변이되어 카파 쇠 서열번호: 504를 창출하였다. 이 변형된 경쇄는 시작 ADT1-4 VH (서열번호:1)와 페어링하여 지시된 대로 새로운 분자 "ADT1-4 (S74L)"를 창출한다. 높은 친화도 ADT1-4-2의 카파 쇠 위치 74에서 시작 류신은 세린으로 복귀되어 카파 쇠 서열번호: 505를 창출한다. 이것은 ADT1-4-2 VH (서열번호: 15)와 페어링하여 새로운 분자 "ADT1-4-2 (L74S)"를 창출하였다. 이들 분자 (대 시작 분자 ADT1-4 및 ADT1-4-2 각각)의 친화도는 Reichert 4SPR 계기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 결정되었다. 항체 (1.5 ug/mL)는 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert

Technologies) 상에 코팅되어 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공하였다. 재조합 인간 또는 사이노몰구스 V δ 1 헤테로이량체는 하기 파라미터: 180 초 결합, 480 초 해리, 유속 25 μ L/분, 운용 완충액 PBS + 0.05 % Tween 20으로 100nM, 50nM, 25nM, 12.5nM, 6.25nM의 농도에서 세포 위로 유동되었다. 모든 실험은 실온에서 수행되었다: (D i) 인간 및 사이노 V δ 1 항원에 대한 지시된 대로 항체의 친화도를 묘사하는 생성된 SPR 흔적 (D ii) 결과의 표로 나타낸 요약.

도 27: CDR3 활용 및 교차-공유. (A) ADT1-4 (G04) 계통에서 친화도 성숙된 항체 사이 예시 중쇄 및 경쇄 교차-공유 (0.4nM 인간 TRDV1 ELISA 결과 히트-맵 등급화됨). 이 "히트 맵"은, 특이적 중쇄 및 경쇄 쌍으로서 제공되지 않아야 하는 친화도 성숙 공정 제공된 항체 서열을 도시하는, ADT1-4 계통에서 상이한 친화도 성숙된 항체 사이 CDR3 서열의 교차-공유를 입증한다. 결과는 친화도 성숙된 항체가 경쇄 및 중쇄를 교차-공유할 수 있음 그리고 다양한 LC/HC 조합이 고-엄격성 항원 결합 연구에서 동등하거나 개선된 성과를 생성함을 강조한다. ADT1-4 (G04) 모체 클론이 도에서 또한 포함된다, (최하부 좌측). (B) ADT1-4 계통 최종 선택: CDR3 활용 및 교차-공유 + 사이노 항원 결합 '히트 맵' 대 시작 모체 ADT1-4 모체 G04 mAb (최하부 좌측). (C) ADT1-7 계통 최종 선택: CDR3 활용 및 교차-공유 + 인간 항원 결합 '히트 맵' 대 시작 ADT1-7 모체 E07 mAb (최하부 좌측).

도 28: ADT1-4 모체 G04와 비교하여 ADT1-4 계통에 대한 결합에서의 배수 향상. (A) 재조합 인간 V δ 1 항원 결합에서의 배수 향상. (B) 재조합 사이노 V δ 1 항원 결합에서의 배수 향상. (C) 일차 V δ 1 MFI에서의 배수 향상. (D) PEER V δ 1 세포주 MFI에서의 배수 향상.

도 29: ADT1-7 모체 E07과 비교하여 ADT1-7 계통에 대한 결합에서의 배수 향상. (A). 재조합 인간 V δ 1 항원 결합에서의 배수 향상. (B). 일차 V δ 1 MFI에서의 배수 향상. (C). PEER V δ 1 세포주 MFI에서의 배수 향상.

도 30. 모체 클론보다 인간 (및 사이노) 항원 결합에서의 배수 개선. (A) 인간 항원에 대한 결합에서의 배수 개선. 친화도 성숙된 클론 대 (인간 V δ 1 TCR 항원을 함유하는) 재조합 인간 L1 항원의 모체 ADT1-4 (G04), 0.4nM의 DELFIA ELISA 신호. (B) 사이노 항원 (사이노 서열번호: 308 (성숙한, 마이너스 리더)을 함유하는 DV1/GV77)에 대한 결합에서의 배수 개선. 친화도 성숙된 클론 대 재조합 인간 L1 항원의 모체 ADT1-4 (G04), 0.4nM의 DELFIA ELISA 신호. (C) 인간 항원에 대한 결합에서의 배수 개선. 친화도 성숙된 클론 대 재조합 인간 L1 항원의 모체 ADT1-7 (E07), 0.4nM의 DELFIA ELISA 신호.

도 31. 모체 클론보다 인간 (및 사이노) 항원에 대한 KD에서의 배수 개선. (A) ADT1-4 (G04) 계통에 대한 인간 항원 KD에서의 배수 개선. (B) ADT1-4 (G04) 계통에 대한 사이노 항원 KD에서의 배수 개선. (C) ADT1-7 (E07) 계통에 대한 인간 항원 KD에서의 배수 개선.

도 32. 인간 V δ 1 항원에 대한 결합 친화도 (SPR에 의한 KD) 분석. (A) ADT1-4 계통에 대한 표면 플라즈몬 공명. (B) ADT1-7 계통에 대한 표면 플라즈몬 공명. (C) ADT1-4 계통에 대한 모체 클론에 대해 KD 값 및 배수 변화. (D) ADT1-7 계통에 대한 모체 클론에 대해 KD 값 및 배수 변화. (E) ADT1-4 계통에 대한 모체 클론에 대해 KD의 배수 변화. (F) ADT1-7 계통에 대한 모체 클론에 대해 KD의 배수 변화.

도 33. 사이노 항원에 대한 결합 친화도 (SPR에 의한 KD) 분석. (A) 사이노 항원을 위한 ADT1-4 계통에 대한 표면 플라즈몬 공명. (B) 사이노 항원을 위한 ADT1-4 계통에 대한 KD 값.

도 34. 세포 표면 V δ 1 TCR에의 결합 친화도 (세포 표면 V δ 1에의 결합에 대한 EC50). (A,B) 2개 $\gamma\delta$ T 세포 기증자, ATS006 (A) 및 TS164 (B)에의 V δ 1 mAb에 의한 결합의 수준. (C) % 개선으로 표에서 제공된 이들 값으로, 평균 2개 기증자로서 나타난, V δ 1-양성 $\gamma\delta$ T 세포에 대한 ADT1-4 및 ADT1-7 클론 결합으로부터 평균 50% 결합 값을 표시하는 막대 차트. (D) (A) & (B)에서 플롯팅된 IC50, 그리고 HEK293A, Raji 세포 및 일차 혈액 단핵 세포가 있는 다양한 백혈구 하위집합을 포함하는 V δ 1-음성 세포 유형을 요약하는 표. V δ 1-양성 $\gamma\delta$ T 세포 경우에, 데이터는 평균 2개 기증자로서 표시된다.

도 35. (가용성 항체를 이용한) TCR 하향조절. (A,B) ADT1-4 계통 (A) 및 ADT1-7 계통 (B). (C) 평균 TCR 하향조절 - 2개 GD 세포 기증자로부터 IC50 결과. (D,E) 모체 ADT1-4 클론 (D) 및 ADT1-7 클론 (E)로부터 개선된 배수 TCR 하향조절. (F) ADT1-4 (상위) 및 ADT1-7 (하위)의 각각의 모체로부터 계산된 백분율 개선으로, (C)로부터 50% 효과 값. (G) ADT1-4 (상위) 및 ADT1-7 (하위)의 각각의 모체로부터 계산된 배수 개선으로 (C)로부터 50% 효과 값.

도 36. CD107a 발현에 의해 측정된 $\gamma\delta$ 활성화에 관한 V δ 1 단클론성 항체. (A,B) 세포 GD 세포 단독 (A)에서 또는 THP-1 세포 (B)와 ADT1-4-2 클론. (C,D) 세포 GD 세포 단독 (C)에서 또는 THP-1 세포 (D)와 ADT1-7-3 클론. (E) 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$

CD107a 발현에서 백분율 증가를 나타내는 표. (F) 미치료된, 공- 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD107a 발현에서 백분율 증가를 나타내는 표.

도 37. CD25 발현에 의해 측정된 $\gamma\delta$ 활성화에 관한 V δ 1 단클론성 항체. (A,B) 세포 GD 세포 단독 (A)에서 또는 THP-1 세포 (B)와 ADT1-4-2 클론. (C,D) 세포 GD 세포 단독 (C)에서 또는 THP-1 세포 (D)와 ADT1-7-3 클론. (E) 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD25 발현에서 백분율 증가를 나타내는 표. (F) 미치료된, 공- 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD25 발현에서 백분율 증가를 나타내는 표.

도 38. (가용성 항체를 이용한) 사이노 TCR 하향조절. (A) 사이노물구스 $\gamma\delta$ -T 세포 상에서 VD1의 발현을 관여 및 감소시키는 ADT1-4-2 및 ADT1-4 능력의 비교. (B) ADT1-4-2로 치료시 VD1의 세포 표면 발현의 백분율. (C) 평균 및 표준 편차와 조합된 상이한 기증자에 대한 개별 EC50 값. (D-G) 사이노물구스 마카크 (n=5)로부터 전혈 샘플로 실시된 추가의 연구.

도 39. V δ 1 mAb 또는 대조군의 존재 하에서 $\gamma\delta$ T-세포와 24 시간 공-배양후 살아있는 THP-1 세포 수의 정량화. (A) ADT1-4 클론에 대한 THP-1 세포 사멸 검정. (B) ADT1-7 클론에 대한 THP-1 세포 사멸 검정. (C) ADT1-4 및 ADT1-7 클론에 대한 THP-1 사멸 검정에서 평균 EC50. (D) (C)에서 플롯팅된 EC50을 요약하는 표.

도 40. 항체-의존적 세포성 세포독성 (ADCC)에 관한 V δ 1 단클론성 항체.

도 41. 보체-의존적 세포독성 (CDC)에 관한 V δ 1 단클론성 항체.

도 42. 클론 ADT1-4-2의 건강한 세포 살리기.

도 43. 일차 종양 생검으로부터 TIL 집단에 관한 항-V δ 1 항체의 효과. (A,B) 각 경우에 표적 관여를 확인하는, 2개 별도 기증자에서 48 (A) 또는 72 (B) 시간 mAb 자극 이후 총 종양 침윤- $\gamma\delta$ T 세포에 관한 V δ 1 TCR 발현에서의 % 축소를 도시한다. (C) IgG1 아이소타입 대조군 또는 ADT1-4를 이용한 자극과 비교하여 ADT1-4-2를 이용한 48 시간 자극 이후 V δ 1+ T 세포에 관한 양쪽 CD25 및 Ki67의 향상된 발현을 도시한다. (D) 50 ng/ml IL-15의 존재 하에서 72 시간 동안 ADT1-4-2 또는 ADT1-7-3으로 자극된 TIL에 의한 IFN- γ 생산에서 실질적 배수 증가를 도시한다. (E) ADT1-4-2 또는 ADT1-7-3을 이용한 TIL의 자극이 이 시점에 유형 17-연관 사이토카인 IL-6 또는 IL-17의 분비를 향상시키지 않았음을 도시한다. (F,G) 효소적 소화에 의해 단리된 TIL에서 표적 관여를 확인하는, 2개 개별 기증자에서 24 (F) 또는 72 (G) 시간에 mAb 자극 이후 총 종양 침윤- $\gamma\delta$ T 세포에 관한 V δ 1 TCR 발현에서 % 축소를 도시한다. (H) ADT1-4-2로 72 시간 자극 이후 $\gamma\delta$ T 세포에 관한 Ki67의 용량-의존적 향상된 발현을 도시한다. (I,J) 효소적 소화에 의해 2개 개별 기증자로부터 단리된 TIL에 의해 생산되고 24 (I) 또는 72 (J) 시간에 2 ng/ml IL-15의 존재 하에 6.66 nM의 농도에서 ADT1-4-2로 자극된 IFN- γ 에서 배수 증가를 도시한다. 모든 경우에, 대조군 항-RSV 및 모체 ADT1-4의 농도는 연구에서 사용된 최고 농도 (즉 A, C, F, G, H, I, J에 대하여 6.66nM의 농도 그리고 B 및 E에 대하여 66.6nM의 농도)에 매칭된다.

도 44. 일차 종양 생검으로부터 TIL 집단에 관한 항-V δ 1 항체의 효과. (A) ADT1-4-2로 10 일 동안 자극된 $\gamma\delta$ T 세포에서 CD25 및 Ki67의 향상된 발현을 도시한다. (B) ADT1-4-2로 10 일 자극 이후 퍼포린⁺ 그랜자임 B⁺ $\gamma\delta$ T 세포에서 실질적 증가를 도시한다. (C) ADT1-4-2로 종양-침윤 V δ 1⁺ T 세포의 10 일 자극 이후 양쪽 CD8⁺ 및 CD8⁻ $\alpha\beta$ T 세포에 의한 그랜자임 B 및 퍼포린의 상당히 향상된 발현을 도시한다. (D) ADT1-4-2로 자극 이후 IFN- γ 의 현저히 증가된 생산, 그리고 폐 종양-유래 TIL에 의한 IL-17 및 IL-6의 적당히 증가된 생산을 도시한다. I ADT1-4-2로 10 일 자극 이후 TIL에 의한 케모카인 CCL2, CCL4 및 CXCL10의 향상된 생산을 입증한다. 모든 경우에, 대조군 항-RSV 및 모체 ADT1-4는 친화도 성숙된 ADT1-4-2와 동일한 농도로 매칭하였다.

도 45: ADT1-4 계통 클론 (경쇄)의 서열

도 46: ADT1-4 계통 클론 (중쇄)의 서열.

도 47: ADT1-7 계통 클론 (경쇄)의 서열.

도 48: ADT1-7 계통 클론 (중쇄)의 서열

도 49: 항-V δ 1/CD19 이중특이적 항체는 모체 단클론성 V δ 1 mAb와 비교가능한, 인간 V δ 1 및 사이노 V δ 1에 높은 친화도 결합을 나타낸다. 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석은 인간 V δ 1 및 CD19 항원에 결합을 평가하기 위해 ADT1-4-2/CD19 이중특이체로 수행되었다. 이중특이적 항체는 양쪽 항원에 대하여 친화도에서 작은 감소만으로,

양쪽 인간 및 사이노 V δ 1을 결합시킨다.

도 50: V δ 1-CD19 이중특이적 T 세포 인게이지는 건강한 CD19⁺ B-세포를 살리면서 CD19⁺ 표적 세포 세포독성 및 γ δ T-세포 활성화를 향상시킨다. (A) 유세포 분석법에 의해 결정된 양성 NALM-6, 및 Raji, 및 일차 B-세포 및 V δ 1 γ δ T-세포에 관한 CD19의 발현. (B-D) NALM-6 세포 (B), Raji 세포 (C) 및 B-세포 세포독성 (D)에 관한 모체 (ADT1-4) 및 친화도 성숙된 (ADT1-4-2) V δ 1-CD19 이중특이체의 효과. 항체는 12 시간 동안 V δ 1 γ δ T-세포로 1:1 E:T 비의 존재 하에서 적정되었다. 퍼센트 살아있는 세포는 고용량 공초점 현미경검사에 의해 계산되었고 V δ 1 γ δ T-세포의 부재 하에서 살아있는 세포 카운트로 정규화되었다. (E) (B), (C) 및 (D)에 제시된 대로 V δ 1 이중특이체 및 대조군의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 어느 한쪽 NALM-6, Raji 또는 B-세포의 12 시간 공-배양후 살아있는 세포의 퍼센트 수를 나타내는 막대 차트. (F-G) 4 시간 공-배양후 유세포 분석법에 의해 결정된 경우에 NALM-6 표적 세포 (F) 및 건강한 B-세포 (G)의 존재 하에서 V δ 1 TCR 표면 발현에 관한 V δ 1-CD19 이중특이체의 효과. (H) 최상위 농도 (3 μ g/ml)에서 (F) 및 (G)에 제시된 경우에 최대 퍼센트 TCR 하향조절을 표시하는 막대 차트. (I-K) 4 시간 공-배양후 유세포 분석법에 의해 결정된 경우에 NALM-6 표적 세포 (I) 및 건강한 B-세포 (J)의 존재 하에 V δ 1 세포 표면 상에서 CD107a 상향조절에 관한 V δ 1-CD19 이중특이체의 효과. 모든 데이터는 평균 $\pm$ 표준 편차를 나타내고 n=3을 표시한다. 블리나투모맵 (CD3-CD19 이중특이체 (BiT E))은 모든 검정에서 대조군으로서 포함되었다.

도 51: 이중특이적 형식으로 친화도 성숙된 V δ 1 클론은 Her2⁺ 표적 세포에 결합하고 V δ 1 γ δ T-세포에 대한 향상된 결합, 및 Her2⁺ 표적 세포의 향상된 세포독성을 나타낸다. (A) 유방암 세포주 및 V δ 1 γ δ T-세포 (B)에 관한 Her2 및 V δ 1의 세포 표면 발현. (C-F) V δ 1-Her2 이중특이적 항체 및 Her2 mAb 대조군 (트라스투주맵)의 Her2⁺ (SK-BR-3 (C), BT-474 (D)), Her2⁻ (MDA-MD-231 (E)) 및 V δ 1⁺ 세포 (F)에의 결합. (G-I) V δ 1-Her2 이중특이적 항체의 존재 하에 V δ 1 γ δ T-세포 및 SK-BR-3 세포 (G), BT-474 (H), 및 MDA-MB-231 세포 (I)로 1:1 E:T 비에서 24 시간 공-배양후 남아있는 퍼센트 살아있는 세포. (J) V δ 1 γ δ T-세포 V δ 1-Her2 이중특이적 항체 24 시간후 세포독성에서 퍼센트 증가를 표시하는 막대 차트.

도 52: V δ 1/EGFR 이중특이적 항체는 인간 EGFR에의 높은 친화도 결합 그리고 그들의 모체 mAb와 비교가능한 인간 V δ 1-결합 친화도를 나타낸다. (A, B) 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석은 인간 V δ 1 (A) 및 인간 EGFR 항원 (B)에의 결합을 평가하기 위해 V δ 1/EGFR 이중특이적 변이체로 수행되었다. 모체 mAb, 세톡시맵 및 음성 대조군 mAb는 비교 목적으로 포함되었다.

도 53: V δ 1/EGFR 이중특이적 항체는 EGFR⁺ A431 표적 세포 및 V δ 1 γ δ T-세포에 결합한다 (A) A431 세포주 및 일차 V δ 1 γ δ T-세포에 관한 EGFR 및 V δ 1의 세포 표면 발현. (B) A431 세포주 또는 일차 V δ 1 γ δ T-세포에 V δ 1/EGFR 이중특이적 항체에 의한 결합의 수준. 표적 세포는 다양한 농도의 항체, 이어서 형광성 항-인간 IgG 검출 항체로 염색되었다. 모든 인큐베이션 단계는 4°C에서 수행되었고 mAb 결합은 형광의 중앙 수준을 측정하기 위해 유세포 분석법을 사용하여 결정되었다. 대수적 4 파라미터 용량-반응 곡선은 GraphPad Prism 9를 사용하여 맞춤화되었다.

도 54: V δ 1/EGFR 이중특이적 항체는 A431 표적 세포의 증가된 γ δ T 세포-매개 세포독성을 유발하는 EGFR-특이적 T 세포 활성화 및 탈과립화를 유도한다. (A) A431 세포의 존재 또는 부재 하에서 24 시간 동안 이중특이적 항체와 배양 이후 일차 V δ 1 γ δ T-세포에 관한 γ δ TCR의 세포 표면 발현. (B, C) 24 시간 동안 다양한 농도의 항체와 함께 1:1 비로 공-배양화 이후 생존가능한 A431 세포의 수 (B) 및 일차 V δ 1 γ δ T-세포의 활성화 상태 (C). 생존력은 CD25 항체를 사용하여 생존력 염료 및 활성화 상태에 의해 측정되었다. (D) 4 시간 동안 다양한 농도의 항체와 함께 1:1 비로 A431 세포와 공-배양 이후 일차 V δ 1 γ δ T-세포의 탈과립화. 탈과립화는 형광단-접합 항-CD107a 항체를 직접적으로 세포-항체 믹스에 공-배양의 시작시 첨가함으로써 결정되었다. (E) 10 pM의 항체 및 다양한 수량의 일차 V δ 1 γ δ T-세포와 24-시간 공-배양 이후 생존가능한 A431 세포의 수. (A-E) 모든 경우에, 형광은 형광의 중앙 수준을 측정하기 위해 유세포 분석법을 사용하여 결정되었다. 대수적 4 파라미터 용량-반응 곡선은 GraphPad Prism 9를 사용하여 맞춤화되었다. 데이터는 2개 생물학적 복제물의 평균 $\pm$ SD로서 표시된다

도 55: 양쪽 혈액-유래 및 종양-연관 V δ 1 T 세포에서 비-고갈 및 CD3 하향조절의 추가 증거. (A) 혈액 유래된 V δ 1 T 세포 상에서 mAb 표적 관여의 표시로서 항체 자극시 v δ 1 TCR MFI를 도시한다. (B) 양성으로 게이팅된 혈액 유래된 v δ 1 세포에 관한 CD3 발현의 MFI를 도시한다. v δ 1 항체를 이용한 자극은 v δ 1 세포를 관여시켰고

V δ 1 세포 상에서 양쪽 V δ 1 및 CD3의 하향-조절을 초래하였다. (C, D 및 E) 본 발명의 예시적 항-V δ 1 항체로 종양 연관된 V δ 1 T 세포에 관한 부여된 활성화 및 비-고갈 효과를 도시한다.

도 56: V δ 1x α FAP 이종특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포 활성화 및 FAP α^+ 섬유아세포의 용해를 향상시킨다. (A) 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 결정된 경우에 재조합 인간 V δ 1 및 FAP α 에 대하여 항-V δ 1 (ADT-1-4-2), (시브로투주맵에 기반된) 항 FAP α 단클론성 및 항-V δ 1x α FAP α (ADT-1-4-2x시브로투주맵) 이종특이적 항체의 결합 역학을 도시한다. (B,C) 항-V δ 1 및 항 FAP α 항체의 FAP α^+ 섬유아세포 (B) 및 V δ 1 γ δ T-세포 (C)에의 결합. (D,E) FAP α^+ 섬유아세포의 존재 (E) 또는 부재 (D) 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한, 항-V δ 1x α FAP α 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. (F-G) FAP α^+ 섬유아세포의 존재 (G) 또는 부재 (F) 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 CD107a 상향조절에 관한, 항-V δ 1x α FAP α 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. (H) 24 시간 공-배양후 V δ 1 γ δ T-세포에 의한 섬유아세포 용해에 관한 항-V δ 1x α FAP α 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. 퍼센트 살아있는 세포는 고용량 공초점 현미경검사에 의해 계산되었고 V δ 1 γ δ T-세포의 부재 하에서 살아있는 세포 카운트로 정규화되었다.

도 57: V δ 1x α MSLN 이종특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포 활성화 및 MSLN $^+$ 표적 세포의 용해를 향상시킨다. (A) 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 결정된 경우에 재조합 인간 V δ 1 및 MSLN에 대하여 항-V δ 1 (ADT-1-4-2), (US 2014/0004121에 개시된 항체에 기반된) 항-MSLN 단클론성 및 항-V δ 1x α MSLN (ADT1-4-2xMSLN) 이종특이적 항체의 결합 역학. (B,C) 항-V δ 1 및 항-MSLN 항체의 MSLN $^+$ HeLa 세포 (B) 및 V δ 1 γ δ T-세포 (C)에의 결합. (D,E) MSLN $^+$ OVCAR-3 세포의 존재 (E) 또는 부재 (D) 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한, 항-V δ 1x α MSLN 이종특이적 및 단클론성 항체의 효과. (F,G) MSLN $^+$ OVCAR-3 세포의 존재 (G) 또는 부재 (F) 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 CD107a 상향조절에 관한, 항-V δ 1x α MSLN 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. (H) 24 시간 공-배양후 V δ 1 γ δ T-세포에 의한 HeLa 세포 용해에 관한 항-V δ 1x α MSLN 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. 퍼센트 살아있는 세포는 고용량 공초점 현미경검사에 의해 계산되었고 V δ 1 γ δ T-세포의 부재 하에서 살아있는 세포 카운트로 정규화되었다.

도 58: V δ 1x α PD-1 이종특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포의 활성화를 향상시키고 PD-1 $^+$ T-세포의 관문 봉쇄를 억제시킨다. A) 재조합 인간 V δ 1 및 PD-1에 결합하는 항-V δ 1 (ADT1-4-2), (펩브롤리주맵에 기반된) 항-PD-1, 항-RSVIgGcontrolx항-PD-1 및 항-V δ 1x항-PD-1 (ADT1-4-2x펩브롤리주맵) 이종특이적 항체의 SPR 분석. B) SPR에 의해 결정된 경우에 재조합 인간 PD-1 및 V δ 1에 항-V δ 1 및 항-PD-1 이종특이적 항체의 이중 결합. C) 항-CD3/항-CD28 다이내비드로 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포에 관한 PD-1의 발현. D) PD-1 $^+$ 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포 및 V δ 1 γ δ T-세포에 항-V δ 1 및 항-PD-1 항체의 결합. E) PD-1 $^+$ CD4 T-세포의 부재 또는 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한, 항-V δ 1xPD-1 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. F) PD-1 $^+$ CD4 T-세포의 부재의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한 항-V δ 1xPD-1 이종특이적 항체의 EC50. G) PD-1 $^+$ T-세포 활성화에 관한 V δ 1 가교된 항-V δ 1xPD-1 이종특이적 항체의 효과.

도 59: V δ 1x4-1BB 이종특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포 및 4-1BB $^+$ T-세포의 활성화를 향상시킨다. A) 재조합 인간 V δ 1 및 4-1BB에 결합하는 항-V δ 1 (ADT1-4-2), (우토밀루맵에 기반된) 항-4-1BB, 항-RSVIgGcontrolx항-4-1BB 및 항-V δ 1x항-4-1BB (ADT1-4-2x우토밀루맵) 이종특이적 항체의 SPR 분석. B) SPR에 의해 결정된 경우에 재조합 인간 4-1BB 및 V δ 1에 항-V δ 1 및 항-4-1BB 이종특이적 항체의 이중 결합. C) 항-CD3/항-CD28 다이내비드로 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포에 관한 4-1BB의 발현. D) 4-1BB $^+$ 활성화된 CD8 T-세포 및 V δ 1 γ δ T-세포에 항-V δ 1 및 항-4-1BB 항체의 결합. E-F) 4-1BB $^+$ CD8 T-세포의 존재 (F) 또는 부재 (E) 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한, 항-V δ 1x4-1BB 이종특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. G) 4-1BB $^+$ T-세포 활성화에 관한 V δ 1 가교된 항-V δ 1x4-1BB 이종특이적 항체의 효과.

도 60: V δ 1xOX40 이종특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포 및 OX40 $^+$ T-세포의 활성화를 향상시킨다. A) 재조합 인간 V δ 1 및 OX40에 결합하는 항-V δ 1 (ADT1-4-2), (포갈리주맵에 기반된) 항-OX40, 항-RSVIgGcontrolx항-OX40 및 항-V δ 1x항-OX40 (ADT1-4-2x포갈리주맵) 이종특이적 항체의 SPR 분석. B) SPR에 의해 결정된 경우에 재조합 인

간 OX40 및 V δ 1에 항-V δ 1 및 항-OX40 이중특이적 항체의 이중 결합. **C)** 항-CD3/항-CD28 다이내비드로 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포에 관한 OX40의 발현. **D)** OX40⁺ 활성화된 CD4 T-세포 및 V δ 1 γ δ T-세포에 항-V δ 1 및 항-OX40 항체의 결합. **E-F)** OX40⁺ CD4 T-세포의 존재 (**F**) 또는 부재 (**E**) 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한, 항-V δ 1xOX40 이중특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. **G)** OX40⁺ T-세포 활성화에 관한 V δ 1 가교된 항-V δ 1xOX40 이중특이적 항체의 효과.

도 61: V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포의 활성화를 향상시키고 TIGIT⁺ T-세포의 관문 봉쇄를 억제시킨다. **A)** 재조합 인간 V δ 1 및 TIGIT에 결합하는 항-V δ 1 (ADT1-4-2), (티라글루탐에 기반된) 항-TIGIT, 항-RSVIgGcontrolx항-TIGIT 및 항-V δ 1x항-TIGIT (ADT-1-4-2x티라글루탐) 이중특이적 항체의 SPR 분석. **B)** SPR에 의해 결정된 경우에 재조합 인간 TIGIT 및 V δ 1에 항-V δ 1 및 항-TIGIT 이중특이적 항체의 이중 결합. **C)** 항-CD3/항-CD28 다이내비드로 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포에 관한 TIGIT의 발현. **D)** TIGIT⁺ 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포 및 V δ 1 γ δ T-세포에 항-V δ 1 및 항-TIGIT 항체의 결합. **E)** TIGIT⁺ CD8 T-세포의 부재 또는 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한, 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체 및 단클론성 대조군의 효과. **F)** TIGIT⁺ CD8 T-세포의 존재 또는 부재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포 상의 V δ 1 TCR 하향조절에 관한 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체의 EC50. **G)** TIGIT⁺ T-세포 활성화에 관한 V δ 1 가교된 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체의 효과.

도 62: ADCC 리포터 생물검정은 항-v δ 1 항체의 결과로서 ADCC 없음을 도시한다. 표적 세포, 즉 γ δ 세포는 항-v δ 1 항체, 항-v δ 1 LAGA 항체 (Fc 무능), 및 RSV 아이소타입 대조군의 존재 하에서 ADCC 생물검정 이펙터 세포와 인큐베이션되었다. 발광 신호는 상대 광 단위 (RLU)로 기록되었고 배수 유도는 방법에서 기재된 대로 계산되었다. "항-v δ 1 항체", "항-v δ 1 LAGA 항체", "RSV", "OKT3"에 대하여 N=2 γ δ 기증자 (기술적으로 중복 수행됨). "리툽시맙 + Rajis" 조건에 대하여 N=1 Raji 세포주 (기술적으로 중복) 및 "항-v δ 1 항체 + 이펙터" 및 "항-v δ 1 LAGA 항체 + 이펙터" 조건에 대하여 n=1 γ δ 기증자 (기술적으로 중복 및 단수, 각각 수행됨). 3:1로 이펙터:표적 비.

도 63: V δ 1-CD19 이중특이적 T 세포 인계이저는 건강한 CD19+ B-세포를 살리면서 CD19+ 표적 세포 세포독성 및 γ δ T-세포 활성화를 향상시킨다. **A-F)** Raji 세포 또는 건강한 일차 B-세포의 γ δ T-세포 또는 α β T-세포 매개된 용해에 관한 항-V δ 1xCD19 및 CD3xCD19 이중특이적 항체의 효과. 퍼센트 양성 Raji 또는 건강한 일차 B-세포는 24시간에 공초점 현미경검사에 의해 Raji 세포 (**A**) 및 일차 건강한 B-세포 (**B**)와 V δ 1 γ δ T-세포의 삼중 배양물; Raji 세포 (**C**) 및 일차 건강 B-세포 (**D**)와 α β T-세포의 삼중배양물; 또는 Raji 세포 (**E**) 및 일차 건강한 B-세포 (**F**)와, V δ 1 γ δ T-세포 및 α β T-세포의 사중 배양물에서 결정되었다. **G-I)** 항-V δ 1xCD19 및 CD3xCD19 이중특이적 항체에 의한 자극 24시간 이후 γ δ T-세포 또는 α β T-세포로부터 IL-17A 분비의 정량화. Raji 세포, 일차 B-세포 및: γ δ T-세포 (**G**); 또는 α β T-세포 (**H**); 또는 γ δ T-세포 및 α β T-세포 (**I**)의 공-배양물로부터 세포 배양 상청액은 수집되었고 IL-17A 분비는 MSD에 의해 결정되었다. 점선은 정량화의 최저 수준을 표시한다.

도 64: 고-친화도 항-V δ 1+ 항체를 이용한 자극은 V δ 1 γ δ T 세포 상에서 4-1BB의 발현을 향상시킨다. (**A**) 일시적 고-친화도 항-V δ 1 항체의 첨가에 의한 4-1BB의 향상된 발현: 4명 상이한 인간 기증자로부터 조직-유래 V δ 1⁺ T 세포는 THP-1 세포 (2:1 E:T)의 존재 하에서 지시된 항체 (1 μ g/ml)와 인큐베이션되었다. 4 시간후, V δ 1⁺ T 세포의 표면 상에서 4-1BB의 발현은 유세포 분석법에 의해 분석되었다. ADT1-4-2로 자극된 세포는 이 시점에 4-1BB의 상당히 증가된 발현을 가졌고, 이는 OKT3을 이용한 자극과 비교가능하였다 (시작 사후 테스트가 있는 일상적 1원 ANOVA에 의한 * p<0.05, **p<0.01). (**B, C**) 4-1BB의 향상된 발현; 추가 연구: 조직-유래 V δ 1⁺ T 세포는 1:1 비로 어느 한쪽 (**B**) THP-1 암 세포 또는 (**C**) 건강한 혈액-유래 단핵구의 존재 하에서 지시된 대로 적정된 수량의 ADT1-4-2 또는 항-IgG1 아이소타입 대조군과 인큐베이션되었다. 4 시간후, V δ 1⁺ T 세포의 표면 상에서 4-1BB의 발현은 유세포 분석법에 의해 분석되었다. ADT1-4-2를 이용한 자극은 V δ 1 T 세포의 표면 상에서 4-1BB의 발현을 증가시켰다. 더욱이, 심지어 활성화된 V δ 1⁺ 세포가 건강한 세포를 살려도 (추가 논의를 위하여 본원에 다른 곳 참조) 유사한 항체-유도 활성화는 가교가 종양 또는 건강한 Fc γ R⁺ 세포에 의해 제공된 때 관찰되었다.

도 65: 일차 PBMC에서 V δ 1+ T 세포 상에서 천연 세포독성 수용체 (NCR)의 상향조절 (A) 확증적 TCR 하향조절 분석을 포함하는 실험적 배양 설정: 3명 상이한 기증자로부터 인간 PBMC 배양물은 지시된 대로 3.33nM의 예시적 친화도-성숙 ADT1-4 및 ADT1-7 항-V δ 1 항체 클론 (또한 B, C, 및 D 참조) 또는 항-RSV 대조군과 10-일 동안 인큐베이션되었다. 배양물은 4ng/ml IL-2 및 10ng/ml IL-15 (Miltenyi, 130-097-746 및 Peprotech, 200-15-500ug 각각)으로 또한 보충되었다. 배양에서 10 일후, % V δ 1+ T 세포는 유세포 분석법에 의해 분석되었다. 항-V δ 1 항체와 인큐베이션된 모든 배양물은 항-RSV 대조군 배양물에 비해 (% 범-감마로서) 검출가능한 V δ 1+ 세포에서 현저한 감소를 나타냈다. 대표적 및 전형적 결과는 하나의 이러한 항체에 대하여 여기에 나타난다. 이러한 분석을 통해서, 이 연구에 포함된 모든 친화도-성숙 항-V δ 1 항체가 현저한 표적 관여 및 부여된 TCR 하향조절을 나타냈음을 확인하는 것이 가능하다. (B-D) 항-V δ 1 항체는 검출가능한 V δ 1+ 세포 상에서 NCR (Nkp30, Nkp44, Nkp46)의 향상된 발현을 부여하였다: 이 연구에 이용된 모든 항-V δ 1 항체에 대하여 표적 관여의 확인과 함께, NCR에서 배수식 변화는 게이팅된 V δ 1+ 세포 상에서 또한 연구되었다. 구체적으로 (B) RSV 대조군 (맨 오른쪽으로 정규화되었고 1-배수로 표시된 RSV 대조군)에 비해 % 이중 양성 V δ 1+, Nkp30+에서의 배수-변화를 나타낸다. (C) RSV 대조군 (맨 오른쪽으로 정규화되었고 1-배수로 표시된 RSV 대조군)에 비해 % 이중 양성 V δ 1+, Nkp44+에서의 배수-변화를 나타낸다. (D) RSV 대조군 (맨 오른쪽으로 정규화되었고 1-배수로 표시된 RSV 대조군)에 비해 % 이중 양성 V δ 1+, Nkp46+에서의 배수-변화를 나타낸다. 이들 조합된 결과는 이 연장된, 10-일 일차 PBMC 배양 시스템에 이용된 모든 친화도 성숙된 항-V δ 1+ 항체에 의해 부여된 검출가능한 V δ 1+에서 NCR의 일관된 (기증자-의존적) 상향조절을 강조한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094]

발명의 상세한 설명

[0095]

본 발명은 고-친화도 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체, 다중특이적 항체, 및 이의 항체 단편을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 최적화된 항체, 예를 들어 모체 항-V δ 1 항체, 예컨대 본원에 G04, E07, C08, B07, C05, E04, F07, G06, G09, B09, G10 및 E01로서 지칭된 모체 항체로부터 시작하는 최적화된 선택 절차에 따라 제조된 항체의 제공 및 특성구명에 관한 것이다. 본 발명은 특히 G04 및 E07에서 유래된 최적화된 항체에 관한 것이다.

[0096]

정의

[0097]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 숙련가에 의해 일반적으로 이해된 의미를 갖는다. 본원에 사용된 대로, 하기 용어는 아래 이들에 기인된 의미를 갖는다.

[0098]

감마 델타 ($\gamma\delta$) T 세포는 그들의 표면 상에서 뚜렷한, 한정하는 T 세포 수용체 (TCR)를 발현시키는 T 세포의 작은 하위집합을 나타낸다. 이 TCR은 1개 감마 (γ) 및 1개 델타 (δ) 쇄로 구성된다. 각 쇄는 가변 (V) 영역, 불변 (C) 영역, 막관통 영역 및 세포질 꼬리를 함유한다. V 영역은 항원-결합 부위를 함유한다. 인간 $\gamma\delta$ T 세포의 2개 주요 하위-유형이 있다: 말초 혈액에서 우세한 하나 및 비-조혈성 조직에서 우세한 하나. 2개 하위-유형은 세포 상에서 존재하는 δ 및/또는 γ 의 유형에 의해 정의될 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액에서 우세한 $\gamma\delta$ T 세포는 델타 가변 2 쇄 (V δ 2)를 주로 발현시킨다. 비-조혈성 조직에서 우세한 (즉 조직-상주성인) $\gamma\delta$ T 세포는 델타 가변 1 쇄를 주로 발현시킨다. "V δ 1 T 세포" 또는 "V δ 1+ T 세포" 지칭은 V δ 1 쇄가 있는 $\gamma\delta$ T 세포, 즉 V δ 1⁺ 세포를 지칭한다.

[0099]

"델타 가변 1" 지칭은 V δ 1 또는 Vd1로서 또한 지칭될 수 있는 한편, 이 영역을 함유하는 TCR 쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 또는 이 영역을 포함하는 TCR 단백질 복합체는 "TRDV1"로서 지칭될 수 있다. $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇄와 상호작용하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모두 효과적으로 V δ 1에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고 "항-TCR 델타 가변 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편" 또는 "항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편" 또는 "항-TRDV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편"으로서 지칭될 수 있다.

[0100]

본원에 다른 델타 쇄 예컨대 "델타 가변 2" 쇄가 추가로 지칭된다. 이들은 유사한 방식으로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 델타 가변 2 쇄는 V δ 2로서 지칭될 수 있는 한편, 이 영역을 함유하는 TCR 쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 또는 이 영역을 포함하는 TCR 단백질 복합체는 "TRDV2"로서 지칭될 수 있다. 바람직한 구현예에서 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇄와 상호작용하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 델타 쇄 예컨대 V δ 2와 상호작용하지 않는다. 본 발명에서, 항체는 TRDV1에 특이적이고 TRDV2 (서열번호: 310) 또는 감마 델타 T-세포 수용체 상에서 존재하는 다른 항원, 예컨대 TRDV3 (서열번호: 311)에 결합하지 않는다.

- [0101] "감마 가변 쇠"가 본원에 또한 지칭된다. 이들은 γ -쇄 또는 $V\gamma$ 로서 지칭될 수 있는 한편, 이 영역을 함유하는 TCR 쇠를 인코딩하는 뉴클레오타이드 또는 이 영역을 포함하는 TCR 단백질 복합체는 TRGV로서 지칭될 수 있다. 예를 들어, TRGV4는 $V\gamma 4$ 쇠를 지칭한다. 바람직한 구현예에서, $\gamma \delta$ TCR의 $V\delta 1$ 쇠와 상호작용하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감마 쇠 예컨대 $V\gamma 4$ (예를 들면 서열번호: 309)와 상호작용하지 않는다. 항체는 또한 $\gamma \delta$ TCR 내에서 발견된 다른 도메인, 예컨대 TRDJ, TRDC, TRGJ 또는 TRGC를 결합시키지 않거나 이와 상호작용하지 않는다.
- [0102] 용어 "T-세포 수용체 복합체"는 다양한 항원 인식하기를 담당하는 T-세포의 표면 상에서 발견된 "T-세포 수용체" (또는 "TCR")를 포함하는 단백질의 복합체이다. T-세포 수용체 복합체는, T-세포 수용체 복합체의 정확한 구성이 달라질 수 있어도, T-세포 수용체의 알파 및 베타 쇠, 또는 감마 델타 T 세포의 경우에, T-세포 수용체의 감마 및 델타 쇠, 그리고 최대 6개 추가의 쇠 또는 그 초과, 예컨대 $CD3\delta$, $CD3\gamma$, $CD3\epsilon$ 및 $CD3\zeta$ 어느 한쪽을 포함한다. T-세포 수용체 복합체는, T-세포 활성화로 이어질 수 있는, T-세포에서 세포내 신호전달을 매개한다.
- [0103] 용어 "항체"는 적어도 하나의 항원-결합 부위 (ABS)를 포함하는 적어도 하나의 항체 가변 도메인을 포함하는 임의의 항체 단백질 작제물을 포함한다. 항체는, 비제한적으로, 유형 IgA, IgG, IgE, IgD, IgM (뿐만 아니라 이의 하위유형)의 면역글로불린을 포함한다. 2개 동일한 중 (H)-쇄 및 2개 동일한 경 (L)-쇄 폴리펩타이드로부터 조립된 면역글로불린 G (IgG) 항체의 전반적 구조는 포유동물에서 잘 확립되고 고도로 보존된다 (Padlan (1994) *Mol. Immunol.* 31:169-217).
- [0104] 종래 항체 또는 면역글로불린 (Ig)은 4개 폴리펩타이드 쇠: 2개 중 (H) 쇠 및 2개 경 (L) 쇠를 포함하는 단백질이다. 각 쇠는 불변 영역 및 가변 도메인으로 나뉜다. 중 (H) 쇠 가변 도메인은 본원에 VH로서 약칭되고, 경 (L) 쇠 가변 도메인은 본원에 VL로서 약칭된다. 이들 도메인, 거기에 관련된 도메인, 및 거기에서 유래된 도메인은 본원에 면역글로불린 쇠 가변 도메인으로 지칭될 수 있다. VH 및 VL 도메인 (또한 VH 및 VL 영역으로서 지칭됨)은, "프레임워크 영역" ("FR")이라고 하는, 더욱 보존되는 영역으로 산재된, "상보성 결정 영역" ("CDR")이라고 하는, 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 프레임워크 및 상보성 결정 영역은 정밀하게 정의되었다 (Kabat 등 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition U.S. Department of Health and Human Services, (1991) NIH Publication Number 91-3242). CDR 서열에 대하여 또한 대안적 넘버링 관행, 예를 들어 Chothia 등 (1989) *Nature* 342: 877-883에서 제시된 또는 IMGT.org에 의해 요약된 것들이 있다. 종래 항체에서, 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복시-말단까지 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된, 3개 CDR 및 4개 FR로 구성된다. 2개 중 면역글로불린 쇠 및 2개 경 면역글로불린 쇠의 종래 항체 사량체는 예를 들면 디설피드 결합, 및 유사하게 연결된 중쇄에 의해 상호-연결된 중 및 경 면역글로불린 쇠로 형성된다. 중쇄 불변 영역은 3개 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개 도메인, CL로 구성된다. 중쇄의 가변 도메인 및 경쇄의 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인이다. 항체의 불변 영역은 전형적으로, 면역 시스템의 다양한 세포 (예를 들면 이펙터 세포) 및 전통적 보체 시스템의 제1 구성요소 (C1q)를 포함하여, 숙주 조직 또는 인자에 항체의 결합을 매개한다.
- [0105] 본원에 사용된 경우에 ("항체 단편", "면역글로불린 단편", "항원-결합 단편" 또는 "항원-결합 폴리펩타이드"로서 또한 지칭될 수 있는) 항체의 "단편"은, $\gamma \delta$ T 세포 수용체의 델타 가변 1 ($V\delta 1$) 쇠 (예를 들면 하나 이상의 면역글로불린 쇠가 전장이 아니지만, 표적에 특이적으로 결합하는 분자)인, 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 한 부분 (또는 상기 부분을 함유하는 작제물)을 지칭한다. 용어 항체 단편 내에 포함된 결합 단편의 예는 다음을 포함한다:
- [0106] (i) Fab 단편 (VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어지는 1가 단편);
- [0107] (ii) F(ab')₂ 단편 (힌지 영역에서 디설피드 브릿지에 의해 결합된 2개 Fab 단편으로 이루어지는 2가 단편);
- [0108] (iii) Fd 단편 (VH 및 CH1 도메인으로 이루어짐);
- [0109] (iv) Fv 단편 (항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어짐);
- [0110] (v) 단일 쇠 가변 단편, scFv (VL 및 VH 영역이 페어링하여 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇠로서 이들을 만듦에 할 수 있는 합성 링커에 의해, 재조합 방법을 사용하여, 연합된 VL 및 VH 도메인으로 이루어짐);
- [0111] (vi) VH (VH 도메인으로 이루어지는 면역글로불린 쇠 가변 도메인);
- [0112] (vii) VL (VL 도메인으로 이루어지는 면역글로불린 쇠 가변 도메인);

- [0113] (viii) 도메인 항체 (dAb, VH 또는 VL 도메인 어느 한쪽으로 이루어짐);
- [0114] (ix) 미니바디 (CH3 도메인을 통해 결합되는 scFv 단편의 쌍으로 이루어짐); 및
- [0115] (x) 디아바디 (작은 펩타이드 링커에 의해 연결된 하나의 항체로부터 VH 도메인 또 다른 항체로부터 VL 도메인으로 이루어지는 scFv 단편의 비공유 이량체로 이루어짐).
- [0116] "**인간 항체**"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에서 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 상기 인간 항체로 투여된 인간 대상체는 상기 항체 내에서 함유된 일차 아미노산에 대한 교차-종 항체 반응 (예를 들어 HAMA 반응이라고 함 - 인간-항-마우스 항체)를 생성하지 않는다. 상기 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않은 아미노산 잔기 (예를 들면 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를, 예를 들어 CDR에서 그리고 특정한 CDR3에서 포함할 수 있다. 하지만, 본 용어는 또 다른 포유류 중, 예컨대 마우스의 생식계열에서 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 그래프팅된 항체를 포함하도록 의도되지 않는다. 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 창출 또는 단리되는 인간 항체, 예컨대 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체, 재조합, 조합형 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 인간 면역글로불린 유전자에 대하여 이식유전자성인 동물 (예를 들면 마우스)로부터 단리된 항체 또는 다른 DNA 서열에 대한 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 창출 또는 단리된 항체는 또한 "**재조합 인간 항체**"로서 지칭될 수 있다.
- [0117] 비-인간 면역글로불린 가변 도메인의 프레임워크 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 인간 가변 도메인으로부터 상응하는 잔기로 치환하기는 "**인간화**"로서 지칭된다. 가변 도메인의 인간화는 인간에서 면역원성을 감소시킬 수 있다.
- [0118] "**특이성**"은 특정한 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합할 수 있는 항원 또는 항원성 결정인자의 상이한 유형의 수를 지칭한다. 항체의 특이성은 특정한 항원을 독특한 분자성 독립체로서 인식하고 이를 또 다른 것과 구별하는 항체의 능력이다. 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합하는" 항체는 당업계에서 잘 이해되는 용어이다. 분자는, 이것이 대안적 표적과 하는 것보다 더욱 빈번하게, 더욱 신속하게, 더 큰 지속기간으로 및/또는 특정한 표적 항원 또는 에피토프와 더 큰 친화도로 반응하면, "특이적 결합"을 나타낸다고 한다. 항체는, 이것이 다른 서브스텐스에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더욱 신속하게, 및/또는 더 큰 지속기간으로 결합하면, 표적 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합한다".
- [0119] 본 발명의 항체는 단일특이적 항체 (즉, 1개 항원에만 결합하는 항체) 및 다중특이적 항체를 포함한다. "**다중특이적 항체**"는 복수의 상이한 에피토프를 동시에 또는 순차적으로 결합시킬 수 있는 항체이다. 일반적으로, 에피토프는 동일한 항원 상에 있지 않을 것이다. 그러므로 다중특이적 항체는 복수의 상이한 결합 도메인을 통해 상이한 항원 상에 존재하는 에피토프에 선택적으로 결합하는 능력을 갖는다. 이것은 이 능력을 갖지 않는 종래 단일특이적 항체와 대조한다. 오히려, "**단일특이적 항체**"는, 이들이 그 1개 항원에 대하여 여러 결합 부위를 가질 수 있어도, 1개 항원에 대하여 특이적인 결합만을 갖는다 (예를 들면 전체 인간 IgG 항체의 원자가가 2이고, 다른 항체의 원자가가 더 높을 수 있지만, 항체가 1개 항원만을 인식한다면, 여전히 단일특이적 항체로서 분류된다). 그러므로, 본 발명의 다중특이적 항체는 여러 상이한 항원을 동시에 및/또는 순차적으로 결합시킨다.
- [0120] 본 발명의 일부 구현예에서, 항체는 이중특이적 항체이다. "**이중특이적 항체**"는 2개 상이한 에피토프를 동시에 및/또는 순차적으로 결합할 수 있는 항체이다. 일반적으로, 에피토프는 동일한 항원 상에 있지 않을 것이다. 그러므로 이중특이적 항체는 2개 상이한 결합 도메인을 통해 2개 상이한 항원 상에 존재하는 2개 상이한 에피토프에 선택적으로 결합하는 능력을 갖는다. 이것은 이 능력을 갖지 않는 종래 단일특이적 항체와 대조한다. 그러므로, 본 발명의 이중특이적 항체는 2개 상이한 항원을 동시에 및/또는 순차적으로 결합시킨다.
- [0121] 항원-결합 폴리펩타이드와 항원의 해리를 위한 평형 상수에 의해 표시된 "**친화도**" (KD)는 항체 (또는 이의 항원-결합 단편) 상에서 항원성 결정인자와 항원-결합 부위 사이 결합 강도의 측정치이다: KD의 값이 더 적을수록, 항원성 결정인자와 항원-결합 폴리펩타이드 사이 결합 강도는 더 강하다. 대안적으로, 친화도는 1/KD인 친화도 상수 (KA)로서 또한 표현될 수 있다. 친화도는 관심 특이적 항원에 따라 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, KD는 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정될 수 있다.
- [0122] 10^{-6} 미만 임의의 KD 값은 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 항원 또는 항원성 결정인자에 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 특이적 결합은, 예를 들어, 스캐차드 분석 및/또는 경쟁적 결합 검정, 예컨대 방사면역검정 (RIA), 효소 면역검정 (EIA) 및 샌드위치 경쟁 검정, 평형 투석, 평형 결합, 겔 여과, ELISA, 표면 플라즈몬 공명, 또는 분광법 (예를 들면 형광 검정 사용) 및 당업계에 알려진 이들의 상이한 변형을 포함하는 임의의 적합한

한 알려진 방식으로 결정될 수 있다.

- [0123] "결합력"은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과 적절한 항원 사이 결합의 강도의 측정치이다. 결합력은 항원성 결정인자와 항체 상에서 이의 항원-결합 부위 사이 친화도 그리고 항체 상에서 존재하는 적절한 결합 부위의 수 양쪽에 관련된다.
- [0124] "제자리"는 다른 장소로 이동된 대신 자연적 또는 원래 장소를 의미한다. 예를 들어, 환자에서 제자리 Vδ1+ 세포는 시험관내 또는 생체의 세포와 반대로 생체내 vδ1 세포를 지칭한다.
- [0125] "인간 조직 Vδ1+ 세포", 및 "조혈 및 혈액 Vδ1+ 세포" 및 "종양 침윤 림프구 (TIL) Vδ1+ 세포"는 어느 한쪽 인간 조직 또는 조혈 혈액 시스템 또는 인간 종양 각각에 함유되거나 이로부터 유래된 Vδ1+ 세포로서 정의된다. 모든 상기 세포 유형은 그들의 (i) 위치에 의해 또는 그들이 유래된 곳으로부터 그리고 (ii) 그들의 Vδ1+ TCR의 발현에 의해 식별될 수 있다.
- [0126] "조절 항체"는, 항체가 결합하는 표적을 발현시키는 세포에 접촉 또는 결합시, 비제한적으로, 세포 주기, 및/또는 세포 수, 및/또는 세포 생존력, 및/또는 하나 이상의 세포 표면 마커, 및/또는 하나 이상의 분비성 분자 (예를 들면, 사이토카인, 케모카인, 류코트리엔, 등)의 분비, 및/또는 기능 (예컨대 표적 세포 또는 병든 세포에 대한 세포독성)에서 측정가능한 변화를 포함하는 측정가능한 변화를 부여하는 항체이다. 세포, 또는 이의 집단의 "조절" 방법은 상기 세포 또는 세포들에서 적어도 하나의 측정가능한 변화, 또는 거기로부터의 분비가 촉발되어 하나 이상의 "조절된 세포"를 생성하는 방법을 지칭한다.
- [0127] "면역 반응"은 조절 항체의 첨가시 (비제한적으로 세포-매개 반응, 체액성 반응, 사이토카인 반응, 케모카인 반응을 포함하는) 면역 시스템의 적어도 하나의 세포, 또는 하나의 세포-유형, 또는 하나의 내분비 경로, 또는 하나의 외분비 경로에서 측정가능한 변화이다.
- [0128] "면역 세포"는, 비제한적으로, CD34+ 세포, B-세포, CD45+ (림프구 공통 항원) 세포, 알파-베타 T-세포, 세포독성 T-세포, 헬퍼 T-세포, 혈장 세포, 호중구, 단핵구, 대식세포, 적혈구, 혈소판, 수지상 세포, 식세포, 과립구, 선천 림프양 세포, 자연 살해 (NK) 세포 및 감마 델타 T-세포를 포함하는 면역 시스템의 세포로서 정의된다. 전형적으로, 면역 세포는 조합형 세포 표면 분자 분석의 도움으로 (예를 들면, 유세포 분석법을 통해) 분류되어 면역 세포를 하위-집단으로 분화시키기 위해 식별하거나 그룹화하거나 클러스터링한다. 이들은 그 다음 여전히 추가로 추가의 분석으로 세분될 수 있다. 예를 들어, CD45+ 림프구는 추가로 vδ 양성 집단 및 vδ 음성 집단으로 세분될 수 있다.
- [0129] "모델 시스템"은 의약 예컨대 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 질환의 징후 또는 증상의 호전에서 약제로서 기능할 수 있는 방법을 이해하는 데 도움이 되도록 설계된 생물학적 모델 또는 생물학적 표현이다. 이러한 모델은 전형적으로 시험관내, 생체의, 및 생체내 병든 세포, 비-병든 세포, 건강한 세포, 이펙터 세포, 및 조직 등의 사용을 포함하고, 여기에서 상기 약제의 성능이 연구되고 비교된다.
- [0130] "병든 세포"는 질환 예컨대 암, 감염 예컨대 바이러스성 감염, 또는 염증성 병태 또는 염증성 질환의 진행과 연관된 표현형을 나타낸다. 예를 들어, 병든 세포는 종양 세포, 자가면역 조직 세포 또는 바이러스성으로 감염된 세포일 수 있다. 따라서 상기 병든 세포는 종양성, 또는 바이러스성으로 감염된, 또는 염증성으로서 정의될 수 있다.
- [0131] "건강한 세포"는 병들지 않은 정상 세포를 지칭한다. 이들은 "정상" 또는 "비-병든" 세포로서 또한 지칭될 수 있다. 비-병든 세포는 비-암성, 또는 비-감염된, 또는 비-염증성 세포를 포함한다. 상기 세포는 약제에 의해 부여된 병든 세포 특이성을 결정하고/거나 약제의 치료적 지수를 더 잘 이해하기 위해 관련한 병든 세포와 함께 종종 이용된다.
- [0132] "병든-세포-특이성"은, 비-병든 또는 건강한 세포를 살리면서, 병든 세포, 예컨대 암 세포 구별하기 및 사멸에서 이펙터 세포 또는 이의 집단, (예컨대, 예를 들어, Vδ1+ 세포의 집단)이 얼마나 효과적인지의 측정치이다. 이 잠재력은 모델 시스템에서 측정될 수 있고 병든 세포를 선택적으로 사멸 또는 용해시키는 이펙터 세포, 또는 이펙터 세포의 집단의 경향 대 비-병든 또는 건강한 세포를 사멸 또는 용해시키는 상기 이펙터 세포/들의 잠재력을 비교하는 것을 포함할 수 있다. 상기 병든-세포-특이성은 약제의 잠재적 치료적 지수를 알려줄 수 있다.
- [0133] "향상된 병든-세포 특이성"은 병든 세포를 특이적으로 사멸시키는 이의 능력을 추가로 증가시키도록 조절된 이펙터 세포 예컨대, 예를 들어, Vδ1+ 세포, 또는 이의 집단의 표현형을 설명한다. 이 향상은 병든-세포 사멸 특이성 또는 선택성에서 배수-변화, 또는 백분을 증가를 포함하는 다양한 식으로 측정될 수 있다.

- [0134] "ADCC" 또는 "**항체-의존적 세포-매개 세포독성**"은 세포의 표면 항원에 결합된 항체로 코팅된 세포에 대한 면역 반응을 설명한다. 이는 세포-매개 공정이고, 이로써 면역 이펙터 세포 (예컨대 NK 세포, 예를 들어)는 세포 결합된 항체를 인식하여, 표적 세포의 탈과립화 및 용해를 촉발시킨다. 전형적으로, 이것은 Fc-Fc γ 상호작용을 통해 매개된다. 세포-결합된 항체의 Fc 영역은 Fc γ 수용체 (예를 들면 NK 세포)를 발현하는 이펙터 세포를 모집하여, 이펙터 세포 탈과립화 및 표적 세포사를 유도한다.
- [0135] "**Fc 가능해진**"은 기능적 Fc 영역 (단편 결정화가 가능한 영역), 즉 돌연변이에 의해 또는 달리 무능해지지 않는 Fc 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. Fc 가능해진 항체는 약화되지 않은 Fc 기능을 입증한다. Fc 가능해진 항체는 하나 이상의 Fc 감마 수용체에 결합을 변형 또는 조작 또는 작제되지 않은 IMGT에 의해 열거된 대로 인간 IGHC 중쇄 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, IGHC 힌지 돌연변이를 통해 또는 IgG1/IgG2A 또는 IgG1/IgG4 IGHC 서열에 대하여 키메라 또는 하이브리드인 중쇄 불변 도메인을 포함하는 항체의 작제에 의해.
- [0136] 적합하게, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (즉 폴리펩타이드)은 단리된다. "**단리된**" 폴리펩타이드는 이의 원래 환경에서 제거되는 것이다. 용어 "단리된"은 상이한 항원성 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는데 사용될 수 있다 (예를 들면 V δ 1, 또는 이의 단편을 특이적으로 결합시키는 단리된 항체는 V δ 1 이외 항원을 특이적으로 결합시키는 항체가 실질적으로 없다). 용어 "단리된"은 단리된 항체가 약학적 조성물의 활성 구성성분으로서 제형화된 때 치료적으로 투여되도록 충분히 순수한, 또는 적어도 70-80% (w/w) 순수한, 더욱 바람직하게는, 적어도 80-90% (w/w) 순수한, 더더욱 바람직하게는, 90-95% 순수한; 및, 가장 바람직하게는, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% (w/w) 순수한 제조물을 지칭하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0137] 적합하게, 본 발명에 사용된 폴리뉴클레오타이드는 단리된다. "단리된" 폴리뉴클레오타이드는 이의 원래 환경에서 제거되는 것이다. 예를 들어, 자연-발생 폴리뉴클레오타이드는 자연 시스템에서 공존하는 물질의 일부 또는 모두로부터 분리되면 단리된다. 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어, 이의 자연 환경의 일부가 아닌 벡터에 클로닝되면 또는 cDNA 내에서 포함되면 단리된 것으로 간주된다.
- [0138] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 자연 발생 대립유전자성 변이체, 뿐만 아니라 돌연변이체 또는 임의의 다른 비-자연 발생 변이체를 또한 포함하는 "**기능적으로 활성 변이체**"일 수 있다. 당업계에 알려지는 바와 같이, 대립유전자성 변이체는 폴리펩타이드의 생물학적 기능을 본질적으로 변경시키지 않는 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실, 또는 부가를 가짐을 특징으로 하는 (폴리)펩타이드의 대안 형태이다. 비-제한 예로써, 상기 기능적으로 활성 변이체는 CDR을 함유하는 프레임워크가 변형되는 때, CDR 자체가 변형되는 때, 상기 CDR이 대안 프레임워크로 그래프팅되는 때, 또는 N- 또는 C-말단 연장이 편입되는 때 여전히 기능할 수 있다. 추가로, CDR 함유 결합 도메인은 다양한 파트너 쇠 예컨대 또 다른 항체와 공유된 것들과 페어링할 수 있다. 소위 '공통' 경쇄 또는 '공통' 중쇄와 공유시, 상기 결합 도메인은 여전히 기능할 수 있다. 추가로, 상기 결합 도메인은 다량체화된 때 기능할 수 있다. 추가로, '항체 또는 이의 항원-결합 단편'은 VH 또는 VL 또는 불변 도메인이 (예를 들어 IMGT.org에서 열거된 대로) 상이한 정규 서열에 떨어져서 또는 이를 향해 변형되었고 여전히 기능하는 기능적 변이체를 또한 포함할 수 있다.
- [0139] 2개 밀접하게-관련된 폴리펩타이드 서열을 비교할 목적으로, 제1 폴리펩타이드 서열과 제2 폴리펩타이드 서열 사이 "**% 서열 동일성**"은, 폴리펩타이드 서열을 위한 표준 설정 (BLASTP)을 사용하는, NCBI BLAST v2.0을 사용하여 계산될 수 있다. 2개 밀접하게-관련된 폴리뉴클레오타이드 서열을 비교할 목적으로, 제1 뉴클레오타이드 서열과 제2 뉴클레오타이드 서열 사이 "**% 서열 동일성**"은 뉴클레오타이드 서열을 위한 표준 설정 (BLASTN)을 사용하는, NCBI BLAST v2.0을 사용하여 계산될 수 있다.
- [0140] 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은, 이들이 그들의 전체 길이에 걸쳐 100% 서열 동일성을 공유한다면, 다른 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열과 동일하거나 "**동일한**" 것으로 언급된다. 서열에서의 잔기는 왼쪽에서 오른쪽으로, 즉 폴리펩타이드의 경우 N-에서 C- 말단으로; 폴리뉴클레오타이드의 경우 5'에서 3' 말단으로 넘버링된다.
- [0141] 일부 구현예에서, 서열의 임의의 특정된 % 서열 동일성은 항체의 모든 6개 CDR의 서열 없이 계산된다. 예를 들어, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 특정된 가변 중쇄 영역 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%를 갖는 가변 중쇄 영역 서열 및/또는 특정된 가변 경쇄 영역 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 가변 경쇄 영

역 서열을 포함할 수 있고, 여기서 임의의 아미노산 변이는 가변 중쇄 및 경쇄 영역 서열의 프레임워크 영역에서만 발생한다. 이러한 구현예에서, 특정 서열 동일성을 갖는 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상응하는 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 보유한다. 더욱 구체적 예에서, 본 발명의 이들 구현예를 결코 제한하지 않고 단지 추가로 예시하기 위한 것이어도, 서열번호: 15의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 임의의 아미노산 변이는 가변 중쇄 및 경쇄 영역 서열의 프레임워크 영역에서만 발생한다. 이 구체적 예의 항체는 그러므로 추가로 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3, 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함한다.

[0142] 더욱이, 본원에 제공된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 카파 경쇄 가변 서열을 포함할 수 있고 세린이 아닌 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 아미노산 잔기, 예를 들어 비-극성 및/또는 비-생식계열 잔기를 보유하고, 예를 들어 이들은 이 위치에서 류신 잔기를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 이들 구현예를 결코 제한하지 않고 추가로 예시하기 위한 것이어도, 서열번호: 15의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 임의의 아미노산 변이는 가변 중쇄 및 경쇄 영역 서열의 프레임워크 영역에서만 발생하고, 여기서 항체는 비-생식계열 및/또는 비-극성인 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 아미노산 잔기 (예를 들어 이 위치에서 류신 잔기)를 포함하는 카파 경쇄 가변 서열을 포함한다. 이 구체적 예의 항체는 추가로 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3, 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함한다.

[0143] 서열들 사이 "차이"는 제1 서열과 비교하여, 제2 서열의 한 위치에서 단일 아미노산 잔기의 삽입, 결실 또는 치환을 지칭한다. 2개 폴리펩타이드 서열은 1, 2 또는 그 초과 이러한 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 제1 서열과 달리 동일한 (100% 서열 동일성) 제2 서열에서 삽입, 결실 또는 치환은 감소된 % 서열 동일성을 초래한다. 예를 들어, 동일한 서열이 9개 아미노산 잔기 길이이면, 제2 서열에서 1개 치환은 88.9%의 서열 동일성을 초래한다. 제1 및 제2 폴리펩타이드 서열이 9개 아미노산 잔기 길이이고 6개 동일한 잔기를 공유하면, 제1 및 제2 폴리펩타이드 서열은 66% 초과 동일성을 공유한다 (제1 및 제2 폴리펩타이드 서열은 66.7% 동일성을 공유한다).

[0144] 대안적으로, 제1, 참조 폴리펩타이드 서열을 제2, 비교 폴리펩타이드 서열과 비교할 목적으로, 제2 서열을 생산하기 위해 제1 서열에 이루어진 부가, 치환 및/또는 결실의 수는 규명될 수 있다. "부가"는 (제1 폴리펩타이드의 어느 한쪽 말단에서 부가를 포함하는) 제1 폴리펩타이드의 서열에 1개 아미노산 잔기의 부가이다. "치환"은 1개 상이한 아미노산 잔기로 제1 폴리펩타이드의 서열에서 1개 아미노산 잔기의 치환이다. 상기 치환은 보존적 또는 비-보존적일 수 있다. "결실"은 (제1 폴리펩타이드의 어느 한쪽 말단에서 결실을 포함하는) 제1 폴리펩타이드의 서열로부터 1개 아미노산 잔기의 결실이다.

[0145] 3개 문자 및 1개 문자 코드를 사용하여 자연 발생 아미노산은 다음과 같이 지칭될 수 있다: 글리신 (G 또는 Gly), 알라닌 (A 또는 Ala), 발린 (V 또는 Val), 류신 (L 또는 Leu), 이소류신 (I 또는 Ile), 프롤린 (P 또는 Pro), 페닐알라닌 (F 또는 Phe), 티로신 (Y 또는 Tyr), 트립토판 (W 또는 Trp), 리신 (K 또는 Lys), 아르기닌 (R 또는 Arg), 히스티딘 (H 또는 His), 아스파르트산 (D 또는 Asp), 글루탐산 (E 또는 Glu), 아스파라긴 (N 또는 Asn), 글루타민 (Q 또는 Gln), 시스테인 (C 또는 Cys), 메티오닌 (M 또는 Met), 세린 (S 또는 Ser) 및 트레오닌 (T 또는 Thr). 잔기가 아스파르트산 또는 아스파라긴일 수 있는 경우 기호 Asx 또는 B는 사용될 수 있다. 잔기가 임의의 아미노산일 수 있는 경우 기호 Xaa 또는 X는 사용될 수 있다. 잔기가 글루탐산 또는 글루타민일 수 있는 경우 기호 Glx 또는 Z는 사용될 수 있다. 아스파르트산 지칭은 아스파르테이트를 포함하고, 글루탐산은, 문맥에서 달리 특정하지 않는 한, 글루타메이트를 포함한다.

[0146] 본원에 사용된 경우에, 폴리펩타이드 서열의 넘버링 그리고 CDR 및 FR의 정의는 문맥에 지시된 대로 EU 및/또는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 제1 및 제2 폴리펩타이드 서열 사이 "상응하는" 아미노산 잔기는 제2 서열에서 아미노산 잔기와, 문맥에 지시된 대로, EU 및/또는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 동일한 위치를 공유하는 제1 서열 친화도에서 아미노산 잔기인 한편, 제2 서열에서 아미노산 잔기는 제1 서열과 동일성에서 상이할 수 있다. 적절하게 상응하는 잔기는 프레임워크 및 CDR이 EU 또는 IMGT 정의에 따라 동일한 길이이면 동일한 수

(및 문자)를 공유할 것이다. 정렬은 수동으로 또는, 예를 들어, 서열 정렬을 위하여 알려진 컴퓨터 알고리즘 예컨대 표준 설정을 사용하는 NCBI BLAST v2.0 (BLASTP 또는 BLASTN)을 사용함으로써 달성될 수 있다.

[0147] 본원에 "**에피토프**" 지칭은 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 특이적으로 결합되는 표적의 부분을 지칭한다. 에피토프는 "**항원성 결정인자**"로서 또한 지칭될 수 있다. 항체는 이들 양쪽이 동일한 또는 입체적으로 중첩하는 에피토프를 인식하는 때 또 다른 항체와 "**본질적으로 동일한 에피토프**"를 결합시킨다. 2개 항체가 동일한 또는 중첩하는 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해 흔히 사용된 방법은 어느 한쪽 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하는 다수의 상이한 형식 (예를 들면 방사성 또는 효소 표지를 사용하는 웰 플레이트, 또는 항원-발현 세포 상의 유세포 분석법)으로 구성될 수 있는 경쟁 검정이다. 항체는 이들 양쪽이 동일한 에피토프를 인식하는 때 또 다른 항체와 "**동일한 에피토프**"를 결합시킨다 (즉 항원과 항체 사이 모든 접촉 지점은 동일하다).

[0148] 단백질 표적에서 발견된 에피토프는 "**선형 에피토프**" 또는 "**입체배치적 에피토프**"로서 정의될 수 있다. 선형 에피토프는 단백질 항원에서 아미노산의 연속 서열에 의해 형성된다. 입체배치적 에피토프는 단백질 서열에서 불연속이지만, 이의 3차원 구조로 단백질의 폴딩시 모이게 되는 아미노산으로 형성된다.

[0149] 용어 "**벡터**"는, 본원에 사용된 경우에, 이것이 결합되는 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하도록 의도된다. 벡터의 하나의 유형은 추가의 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "**플라스미드**"이다. 벡터의 또 다른 유형은 추가의 DNA 세그먼트가 바이러스성 게놈에 결합될 수 있는 바이러스성 벡터이다. 특정 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다 (예를 들면 복제의 박테리아성 기원을 갖는 박테리아성 벡터 및 에피솜성 포유류 및 효모 벡터). 다른 벡터 (예를 들면 비-에피솜성 포유류 벡터)는 숙주 세포에 도입시 숙주 세포의 게놈에 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 게다가, 특정 벡터는 이들이 작동적으로 결합되는 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에 "**재조합 발현 벡터**" (또는 간단히, "**발현 벡터**")로서 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 플라스미드가 벡터의 가장 흔히 사용된 형태임에 따라 교환가능하게 사용될 수 있다. 하지만, 본 발명은 동등한 기능을 제공하는 발현 벡터의 이러한 다른 형태, 예컨대 바이러스성 벡터 (예를 들면 복제 결합 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스), 및 또한 박테리오파지 및 파지미드 시스템을 포함하도록 의도된다. 용어 "**재조합 숙주 세포**" (또는 간단히 "**숙주 세포**")는, 본원에 사용된 경우에, 재조합 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭하도록 의도된다. 이러한 용어는, 예를 들어, 특정한 대상체 세포 뿐 아니라 이러한 세포의 자손을 지칭하도록 의도되고, 상기 자손이 세포주 또는 세포 은행을 만들기 위해 이용되는 경우 이는 임의로 보관, 제공, 판매, 이전, 또는 이용되어 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조한다.

[0150] "**대상체**", "**환자**" 또는 "**개체**" 지칭은 치료되어야 하는 대상체, 특히 포유류 대상체를 지칭한다. 포유류 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 농장 동물 (예컨대 암소), 스포츠 동물, 또는 애완 동물, 예컨대 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 랫트 또는 마우스를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 대안적 구현예에서, 대상체는 비-인간 포유동물, 예컨대 마우스이다.

[0151] 용어 "**충분한 양**"은 원하는 효과를 내기에 충분한 양을 의미한다. 용어 "**치료적으로 유효량**"은 질환 또는 장애의 증상을 호전시키는데 효과적인 양이다. 치료적으로 유효량은 예방이 요법으로 간주될 수 있음에 따라 "**예방성으로 유효량**"일 수 있다.

[0152] 질환 또는 장애는 질환 또는 장애의 징후 또는 증상의 중증도, 이러한 징후 또는 증상이 대상체에 의해 경험되는 빈도, 또는 양쪽이 (시간 단위로 이른 지점, 예를 들어, 임의의 항체의 투여 전과 비교하여) 감소되면 "**호전된**"다.

[0153] 본원에 사용된 경우에, "**질환 또는 장애 치료하기**"는 (시간 단위로 이른 지점, 예를 들어, 임의의 항체의 투여 전과 비교하여) 대상체에 의해 경험된 질환 또는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 빈도 및/또는 중증도 감소하기를 의미한다.

[0154] "**암**"은, 본원에 사용된 경우에, 세포의 비정상 성장 또는 분열을 지칭한다. 일반적으로, 암 세포의 성장 및/또는 수명은 주변의 정상 세포 및 조직의 것을 초과하지만 이와 조화되지 않는다. 암은 양성, 전-악성 또는 악성일 수 있다. 암은 구강 (예를 들면, 입, 혀, 인두, 등), 소화계 (예를 들면, 식도, 위, 소장, 결장, 직장, 간, 담관, 담낭, 췌장, 등), 호흡기계 (예를 들면, 후두, 폐, 기관지, 등), 뼈, 관절, 피부 (예를 들면, 기저 세포, 편평 세포, 수막종, 등), 유방, 생식기 계통 (예를 들면, 자궁, 난소, 전립선, 고환, 등), 비뇨계 (예를 들면,

방광, 신장, 요관, 등), 눈, 신경계 (예를 들면, 뇌, 등), 내분비계 (예를 들면, 갑상선, 등), 및 조혈계 (예를 들면, 림프종, 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 등)를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발생한다.

[0155] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약"은 본원에 사용된 때 특정된 값보다 최대 10% 초과 및 최대 10% 미만, 적합하게 특정된 값보다 최대 5% 초과 및 최대 5% 미만, 특히 특정된 값을 포함한다. 용어 "사이"는 특정된 경계의 값을 포함한다.

[0156] **항체 및 이의 항원-결합 단편**

[0157] $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 델타 가변 1 채 ($V\delta 1$)에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다. 본 발명은 치료될 대상체에게 투여를 위한 약제로서 상기 항체의 용도에 관한 것이다.

[0158] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 가변 도메인 (예를 들면 VH 또는 VL), 디아바디, 미니바디 또는 단클론성 항체이다. 추가 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이다.

[0159] 본 발명의 항체는 임의의 부류, 예를 들면 IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, 또는 이들의 아이소타입일 수 있고, 카파 또는 람다 경쇄를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 항체는 IgG 항체, 예를 들어, 아이소타입, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 적어도 하나이다. 추가 구현예에서, 항체는 원하는 특성을 부여하도록 변형된, 예컨대 이펙터 기능을 감소, 반감기를 연장, ADCC를 변경, 또는 현지 안정성을 개선하기 위해 돌연변이된 Fc를 갖는 형식, 예컨대 IgG 형식일 수 있다. 이러한 변형은 당업계에서 잘 알려져 있다.

[0160] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간이다. 그래서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 면역글로불린 (Ig) 서열에서 유래될 수 있다. 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)의 CDR, 프레임워크 및/또는 불변 영역은 인간 Ig 서열, 특히 인간 IgG 서열에서 유래될 수 있다. CDR, 프레임워크 및/또는 불변 영역은 인간 Ig 서열, 특히 인간 IgG 서열에 대하여 실질적으로 동일할 수 있다. 인간 항체 사용하기의 이점은 이들이 인간에서 저 또는 비-면역원성이라는 것이다.

[0161] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 키메라, 예를 들어 마우스-인간 항체 키메라일 수 있다.

[0162] 대안적으로, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비-인간 종, 예컨대 마우스에서 유래된다. 이러한 비-인간 항체는 인간에서 자연적으로 생산된 항체 변이체에 대한 그들의 유사성을 증가시키기 위해 변형될 수 있고, 그래서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 부분적으로 또는 완전히 인간화될 수 있다. 그러므로, 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된다.

[0163] **본원에 제공된 특이적 항체의 개요**

[0164] 본 발명에 의해 제공된 특이적 항원-결합 분자 (즉 항체)의 일부의 개요는 동반 서열 목록에서 할당된 서열번호의 식별로 아래 제공된다. 항원-결합 변이체, 이의 유도체 및 단편은 본 발명의 부분으로서 또한 제공된다. 서열은 첨부된 서열 목록 및 동반 도에서 제공된다. 서열 목록에서 서열과 도 45 내지 48에서의 것들 사이 임의의 불일치의 경우에서, 도면에서의 서열이 우선해야 한다.

표 1. ADT1-4 (중쇄)에서 유래된 항체 및 관련된 서열번호의 개요

항체	VH	HFR1	VHCDR1	HFR2	VHCDR2	HFR3	VHCDR3	HFR4
친계 ADT1-4	1	170	51	172	53	173	54	174
ADT1-4-105	2	170	51	172	53	173	55	174
ADT1-4-107	3	170	51	172	53	173	56	174
ADT1-4-110	4	170	51	172	53	173	57	174
ADT1-4-112	5	170	51	172	53	173	58	174
ADT1-4-117	6	170	51	172	53	173	59	174
ADT1-4-19	7	170	51	172	53	173	60	174
ADT1-4-21	8	170	52	172	53	173	61	174
ADT1-4-31	9	170	51	172	53	173	62	174
ADT1-4-139	10	170	51	172	53	173	63	174
ADT1-4-4	11	170	51	172	53	173	64	174
ADT1-4-143	12	171	51	172	53	173	65	174
ADT1-4-53	13	170	52	172	53	173	66	174
ADT1-4-173	14	170	51	172	53	173	67	174
ADT1-4-2	15	170	51	172	53	173	68	174
ADT1-4-8	16	170	51	172	53	173	69	174
ADT1-4-82	17	170	51	172	53	173	70	174
ADT1-4-83	18	170	51	172	53	173	71	174
ADT1-4-3	19	170	51	172	53	173	72	174
ADT1-4-84	20	170	51	172	53	173	73	174
ADT1-4-86	21	170	52	172	53	173	74	174
ADT1-4-95	22	170	51	172	53	173	75	174
ADT1-4-1	23	170	51	172	53	173	76	174
ADT1-4-6	24	170	51	172	53	173	77	174
ADT1-4-138	25	170	51	172	53	173	78	174

표 2. ADT1-4 (경쇄)에서 유래된 항체 및 관련된 서열번호의 개요

항체	VL	LFR1	VLCDR1	LFR2	VLCDR2	LFR3	VLCDR3	LFR4
친계 ADT1-4	26	175	79	176	80	178	81	179
ADT1-4-105	27	175	79	176	80	177	82	179
ADT1-4-107	28	175	79	176	80	177	83	179
ADT1-4-110	29	175	79	176	80	177	84	180
ADT1-4-112	30	175	79	176	80	177	85	179
ADT1-4-117	31	175	79	176	80	177	86	179
ADT1-4-19	32	175	79	176	80	177	87	179
ADT1-4-21	33	175	79	176	80	177	88	179
ADT1-4-31	34	175	79	176	80	177	89	179
ADT1-4-139	35	175	79	176	80	177	90	179
ADT1-4-4	36	175	79	176	80	177	91	179
ADT1-4-143	37	175	79	176	80	177	92	181
ADT1-4-53	38	175	79	176	80	177	93	179
ADT1-4-173	39	175	79	176	80	177	94	179
ADT1-4-2	40	175	79	176	80	177	95	179
ADT1-4-8	41	175	79	176	80	177	96	179
ADT1-4-82	42	175	79	176	80	177	97	179
ADT1-4-83	43	175	79	176	80	177	98	179
ADT1-4-3	44	175	79	176	80	177	99	179
ADT1-4-84	45	175	79	176	80	177	100	179
ADT1-4-86	46	175	79	176	80	177	101	179
ADT1-4-95	47	175	79	176	80	177	102	182
ADT1-4-1	48	175	79	176	80	177	103	179
ADT1-4-6	49	175	79	176	80	177	104	179
ADT1-4-138	50	175	79	176	80	178	105	179

표 3. ADT1-7 (중쇄)에서 유래된 항체 및 관련된 서열번호의 개요

항체	VH	HFR1	VHCDR1	HFR2	VHCDR2	HFR3	VHCDR3	HFR4
친계 ADT1-4	106	189	130	190	131	191	132	192
ADT1-7-10	107	189	130	190	131	191	133	192
ADT1-7-15	108	189	130	190	131	191	134	192
ADT1-7-17	109	189	130	190	131	191	135	192
ADT1-7-18	110	189	130	190	131	191	136	192
ADT1-7-19	111	189	130	190	131	191	137	192
ADT1-7-20	112	189	130	190	131	191	138	192
ADT1-7-22	113	189	130	190	131	191	139	192
ADT1-7-23	114	189	130	190	131	191	140	192
ADT1-7-42	115	189	130	190	131	191	141	192
ADT1-7-3	116	189	130	190	131	191	142	192
ADT1-7-61	117	189	130	190	131	191	143	192

표 4. ADT1-7 (경쇄)에서 유래된 항체 및 관련된 서열번호의 개요

항체	VL	LFR1	VLCDR1	LFR2	VLCDR2	LFR3	VLCDR3	LFR4
친계 ADT1-7	118	193	144	195	145	196	146	197
ADT1-7-10	119	193	144	195	145	196	147	197
ADT1-7-15	120	193	144	195	145	196	148	197
ADT1-7-17	121	193	144	195	145	196	149	197
ADT1-7-18	122	194	144	195	145	196	150	197
ADT1-7-19	123	193	144	195	145	196	151	197
ADT1-7-20	124	193	144	195	145	196	152	197
ADT1-7-22	125	193	144	195	145	196	153	197
ADT1-7-23	126	193	144	195	145	196	154	197
ADT1-7-42	127	193	144	195	145	196	155	197
ADT1-7-3	128	193	144	195	145	196	156	197
ADT1-7-61	129	193	144	195	145	196	157	197

표 5. 다른 친계 항체 및 관련된 서열번호의 개요

친계 항체	VH	VL
C08	273	282
B07	274	283
C05	275	284
E04	276	285
F07	277	286
G06	278	287
G09	279	288
B09	280	289
G10	281	290
E01	312	313

ADT1-4- 및 ADT1-7-유래 항체

본 발명은 (서열번호: 1에 따라 가변 중 영역 서열 및 서열번호: 26에 따라 가변 경 영역 서열을 갖는) 모체 항체 ADT1-4에서 유래된 항체, 및 (서열번호: 106에 따라 가변 중 영역 서열 및 서열번호: 118에 따라 가변 경 영역 서열을 갖는) 모체 항체 ADT1-7에서 유래된 항체를 제공한다. ADT1-4는 또한 본원에 G04로서 지칭되고, ADT1-4 및 G04는 교환가능하게 사용된다. ADT1-7은 또한 본원에 E07로서 지칭되고, ADT1-7 및 E07은 교환가능하게 사용된다.

일부 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다:

서열번호: 55 내지 78 및 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도

96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 82 내지 105 및 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.

[0174] 일부 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다:

[0175] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:

[0176] 서열번호: 51, 52 및 130으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;

[0177] 서열번호: 53 및 131로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및

[0178] 서열번호: 55 내지 78 및 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및

[0179] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:

[0180] 서열번호: 79 및 144로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;

[0181] 서열번호: 80 및 145로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및

[0182] 서열번호: 82 내지 105 및 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.

[0183] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.

[0184] 일부 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다:

[0185] 서열번호: 2 내지 25 및 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0186] 서열번호: 27 내지 50 및 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.

[0187] **ADT1-4-유래 항체**

[0188] 본 발명은, 예를 들어 하기에서 제시된 대로, (서열번호: 1에 따라 가변 중 영역 서열 및 서열번호: 26에 따라 가변 경 영역 서열을 갖는) 모체 항체 ADT1-4에서 유래된 항체를 제공한다. ADT1-4는 또한 본원에 G04로서 지칭

되고, ADT1-4 및 G04는 교환가능하게 사용된다.

[0189] ADT1-4에서 유래된 특정한 CDR 서열을 포함하는 항체

[0190] 본원에 제공된 항체는 ADT1-4에서 유래된 특정한 서열을 갖는 하기 항체를 포함한다.

[0191] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 55 내지 78로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 82 내지 105로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.

[0192] 일부 구현예에서, 서열번호: 55 내지 77로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 82 내지 104로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.

[0193] 일부 구현예에서, 서열번호: 58, 60, 61, 62, 65, 66, 68, 74, 76 및 77로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 85, 87, 88, 89, 92, 93, 95, 101, 103 및 104로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.

[0194] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:

[0195] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:

[0196] 서열번호: 51 및 52로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;

[0197] 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및

[0198] 서열번호: 55 내지 78로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및

[0199] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:

[0200] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;

[0201] 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및

[0202] 서열번호: 82 내지 105로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.

[0203] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.

[0204] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:

[0205] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:

[0206] 서열번호: 51 및 52로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;

[0207] 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및

[0208] 서열번호: 55 내지 77로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및

[0209] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:

[0210] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;

[0211] 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및

[0212] 서열번호: 82 내지 104로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.

- [0213] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0214] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0215] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:
- [0216] 서열번호: 51 및 52로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [0217] 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및
- [0218] 서열번호: 58, 60, 61, 62, 65, 66, 68, 74, 76 및 77로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및
- [0219] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:
- [0220] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;
- [0221] 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및
- [0222] 서열번호: 85, 87, 88, 89, 92, 93, 95, 101, 103 및 104로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [0223] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0224] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다
- [0225] a) 서열번호: 51, 53 및 55, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 82, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0226] b) 서열번호: 51, 53 및 56, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 83, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0227] c) 서열번호: 51, 53 및 57, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 84, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0228] d) 서열번호: 51, 53 및 58, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 85, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0229] e) 서열번호: 51, 53 및 59, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 86, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0230] f) 서열번호: 51, 53 및 60, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 87, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0231] g) 서열번호: 52, 53 및 61, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 88, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0232] h) 서열번호: 51, 53 및 62, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 89, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0233] i) 서열번호: 51, 53 및 63, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 90, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0234] j) 서열번호: 51, 53 및 64, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 91, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0235] k) 서열번호: 51, 53 및 65, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 92, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0236] l) 서열번호: 52, 53 및 66, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 93, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0237] m) 서열번호: 51, 53 및 67, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 94, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

- [0238] n) 서열번호: 51, 53 및 68, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 95, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0239] o) 서열번호: 51, 53 및 69, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 96, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0240] p) 서열번호: 51, 53 및 70, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 97, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0241] q) 서열번호: 51, 53 및 71, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 98, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0242] r) 서열번호: 51, 53 및 72, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 99, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0243] s) 서열번호: 51, 53 및 73, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 100, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0244] t) 서열번호: 52, 53 및 74, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 101, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0245] u) 서열번호: 51, 53 및 75, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 102, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0246] v) 서열번호: 51, 53 및 76, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 103, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [0247] w) 서열번호: 51, 53 및 77, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 104, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3; 또는;
- [0248] x) 서열번호: 51, 53 및 78, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 105, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3.
- [0249] 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카과 경쇄 가변 서열을 포함 (또는 카과 경쇄 가변 서열에서 유래되는 가변 경쇄를 포함)할 수 있고, 여기서 IMGT 넘버링 시스템에 따라 카과 경쇄 가변 서열의 위치 74에서 잔기는 세린이 아니고, 예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 잔기 및/또는 비-극성 잔기, 예를 들어 위치 74에서 잔기는 류신 잔기이다.
- [0250] 추가 구현에는 아래 제공된다.
- [0251] ADT1-4-105 및 이의 단편 및 변이체
- [0252] 특정 구현에는 항체 ADT1-4-105 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0253] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 82의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 82의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0254] 아미노산 치환은 ADT1-4-105에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역

및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0256] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0257] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 82의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0258] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0259] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0260] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 82의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0261] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0262] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0263] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0264] 아미노산 치환은 ADT1-4-105에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0265] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0266] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0267] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0268] ADT1-4-107 및 이의 단편 및 변이체

[0269] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-107 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

- [0270] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 83의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 83의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0271] 아미노산 치환은 ADT1-4-107에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0272] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0273] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0274] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 83의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0275] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0276] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0277] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 83의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0278] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0279] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0280] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0281] 아미노산 치환은 ADT1-4-107에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0282] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0283] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0284] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0285] ADT1-4-110 및 이의 단편 및 변이체
- [0286] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-110 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0287] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 84의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 84의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0288] 아미노산 치환은 ADT1-4-110에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0289] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0290] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0291] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 84의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0292] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0293] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0294] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 84의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0295] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0296] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0297] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0298] 아미노산 치환은 ADT1-4-110에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0299] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0300] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0301] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0302] ADT1-4-112 및 이의 단편 및 변이체
- [0303] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-112 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0304] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 85의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 85의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0305] 아미노산 치환은 ADT1-4-112에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0306] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0307] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는

100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0308] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 85의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0309] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0310] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0311] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 85의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0312] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0313] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0314] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0315] 아미노산 치환은 ADT1-4-112에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0316] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0317] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0318] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0319] ADT1-4-117 및 이의 단편 및 변이체

[0320] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-117 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0321] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 86의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 90% 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 86의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0322] 아미노산 치환은 ADT1-4-117에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0323] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0324] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0325] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 86의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0326] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0327] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0328] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 86의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0329] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0330] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0331] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0332] 아미노산 치환은 ADT1-4-117에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0333] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0334] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는

2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0335] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0336] ADT1-4-19 및 이의 단편 및 변이체

[0337] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-19 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0338] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 60의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 87의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 60의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 87의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0339] 아미노산 치환은 ADT1-4-19에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0340] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0341] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 60의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0342] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 87의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0343] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0344] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 60의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0345] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 87의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을

포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0346] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0347] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0348] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0349] 아미노산 치환은 ADT1-4-19에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0350] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0351] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0352] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0353] ADT1-4-21 및 이의 단편 및 변이체
- [0354] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-21 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0355] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 61의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 88의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 61의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 88의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0356] 아미노산 치환은 ADT1-4-21에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0357] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0358] 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 61의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0359] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%,

적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 88의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0360] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0361] 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 61의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0362] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 88의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0363] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0364] 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0365] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0366] 아미노산 치환은 ADT1-4-21에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0367] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0368] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0369] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0370] ADT1-4-31 및 이의 단편 및 변이체
- [0371] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-31 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0372] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 62의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 89의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 62의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 89의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0373] 아미노산 치환은 ADT1-4-31에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0374] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0375] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 62의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0376] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 89의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0377] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0378] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 62의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0379] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 89의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0380] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0381] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0382] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0383] 아미노산 치환은 ADT1-4-31에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0384] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0385] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0386] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0387] ADT1-4-139 및 이의 단편 및 변이체

[0388] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-139 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

- [0389] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 63의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 90의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 63의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 90의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0390] 아미노산 치환은 ADT1-4-139에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0391] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0392] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 63의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0393] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 90의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0394] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0395] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 63의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0396] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 90의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0397] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0398] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0399] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0400] 아미노산 치환은 ADT1-4-139에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0401] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0402] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0403] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0404] ADT1-4-4 및 이의 단편 및 변이체
- [0405] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-4 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0406] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 64의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 91의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 64의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 91의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0407] 아미노산 치환은 ADT1-4-4에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0408] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0409] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 64의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0410] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 91의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0411] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0412] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 64의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0413] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 91의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0414] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0415] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0416] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0417] 아미노산 치환은 ADT1-4-4에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0418] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0419] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0420] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0421] ADT1-4-143 및 이의 단편 및 변이체
- [0422] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-143 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0423] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 65의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 92의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 65의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 92의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0424] 아미노산 치환은 ADT1-4-143에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0425] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0426] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는

100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 65의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0427] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 92의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0428] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0429] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 65의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0430] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 92의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0431] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0432] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0433] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0434] 아미노산 치환은 ADT1-4-143에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0435] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0436] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0437] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0438] ADT1-4-53 및 이의 단편 및 변이체

[0439] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-53 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0440] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 66의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 93의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 66의 아미노산 서열과 적어도 90% 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 93의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0441] 아미노산 치환은 ADT1-4-53에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0442] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0443] 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 66의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0444] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 93의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0445] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0446] 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 66의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0447] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 93의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0448] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0449] 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0450] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0451] 아미노산 치환은 ADT1-4-53에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0452] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0453] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는

2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0454] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0455] ADT1-4-173 및 이의 단편 및 변이체

[0456] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-173 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0457] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 67의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 94의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 67의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 94의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0458] 아미노산 치환은 ADT1-4-173에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0459] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0460] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 67의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0461] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 94의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0462] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0463] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 67의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0464] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 94의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을

포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0465] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0466] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0467] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0468] 아미노산 치환은 ADT1-4-173에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0469] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0470] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0471] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0472] ADT1-4-2 및 이의 단편 및 변이체
- [0473] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-2 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0474] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 68의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 95의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 68의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 95의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0475] 아미노산 치환은 ADT1-4-2에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0476] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0477] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0478] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%,

적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0479] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0480] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0481] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0482] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0483] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0484] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0485] 아미노산 치환은 ADT1-4-2에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0486] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0487] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0488] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0489] ADT1-4-8 및 이의 단편 및 변이체
- [0490] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-8 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0491] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 69의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 96의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 69의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 96의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0492] 아미노산 치환은 ADT1-4-8에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/

또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0493] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0494] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 69의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0495] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 96의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0496] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0497] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 69의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0498] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 96의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0499] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0500] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0501] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0502] 아미노산 치환은 ADT1-4-8에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0503] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0504] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0505] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0506] ADT1-4-82 및 이의 단편 및 변이체

[0507] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-82 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

- [0508] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 70의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 97의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 70의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 97의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0509] 아미노산 치환은 ADT1-4-82에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0510] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0511] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 70의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0512] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 97의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0513] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0514] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 70의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0515] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 97의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0516] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0517] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0518] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0519] 아미노산 치환은 ADT1-4-82에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0520] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0521] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0522] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0523] ADT1-4-83 및 이의 단편 및 변이체
- [0524] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-83 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0525] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 71의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 98의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 71의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 98의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0526] 아미노산 치환은 ADT1-4-83에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0527] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0528] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 71의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0529] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 98의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0530] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0531] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 71의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0532] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 98의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0533] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0534] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0535] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0536] 아미노산 치환은 ADT1-4-83에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0537] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0538] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0539] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0540] ADT1-4-3 및 이의 단편 및 변이체
- [0541] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-3 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0542] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 72의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 99의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 72의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 99의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0543] 아미노산 치환은 ADT1-4-3에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0544] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0545] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는

100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 72의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

- [0546] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 99의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0547] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0548] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 72의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0549] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 99의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0550] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0551] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0552] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0553] 아미노산 치환은 ADT1-4-3에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0554] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0555] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0556] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0557] ADT1-4-84 및 이의 단편 및 변이체
- [0558] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-84 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0559] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 73의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 100의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 73의 아미노산 서열과 적어도 90% 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 100의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0560] 아미노산 치환은 ADT1-4-84에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0561] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0562] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 73의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0563] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 100의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0564] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0565] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 73의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0566] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 100의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0567] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0568] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0569] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0570] 아미노산 치환은 ADT1-4-84에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0571] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0572] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는

2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0573] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0574] ADT1-4-86 및 이의 단편 및 변이체

[0575] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-86 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0576] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 74의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 101의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 74의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 101의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0577] 아미노산 치환은 ADT1-4-86에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0578] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0579] 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 74의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0580] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 101의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0581] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0582] 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 74의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0583] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 101의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을

포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0584] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0585] 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0586] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0587] 아미노산 치환은 ADT1-4-86에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0588] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0589] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0590] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0591] ADT1-4-95 및 이의 단편 및 변이체
- [0592] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-95 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0593] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 75의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 102의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 75의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 102의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0594] 아미노산 치환은 ADT1-4-95에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0595] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0596] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 75의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0597] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%,

적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 102의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0598] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0599] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 75의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0600] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 102의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0601] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0602] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0603] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0604] 아미노산 치환은 ADT1-4-95에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0605] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0606] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0607] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0608] ADT1-4-1 및 이의 단편 및 변이체
- [0609] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-1 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0610] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 76의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 76의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0611] 아미노산 치환은 ADT1-4-1에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/

또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0612] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0613] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 76의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0614] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 103의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0615] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0616] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 76의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0617] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 103의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0618] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0619] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0620] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0621] 아미노산 치환은 ADT1-4-1에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0622] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0623] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0624] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0625] ADT1-4-6 및 이의 단편 및 변이체

[0626] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-6 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

- [0627] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 104의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 104의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0628] 아미노산 치환은 ADT1-4-6에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0629] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0630] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0631] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 104의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0632] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0633] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0634] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 104의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0635] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0636] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0637] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0638] 아미노산 치환은 ADT1-4-6에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0639] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0640] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0641] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0642] ADT1-4-138 및 이의 단편 및 변이체
- [0643] 특정 구현예는 항체 ADT1-4-138 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0644] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 105의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 105의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0645] 아미노산 치환은 ADT1-4-138에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0646] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0647] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0648] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 105의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0649] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0650] 서열번호: 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0651] 서열번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 105의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0652] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0653] 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0654] 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0655] 아미노산 치환은 ADT1-4-138에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0656] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0657] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0658] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0659] **ADT1-4에서 유래된 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체**
- [0660] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다:
- [0661] 서열번호: 2 내지 25로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0662] 서열번호: 27 내지 50으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0663] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 또한 제공된다:
- [0664] 서열번호: 2 내지 25로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역, 여기서 중쇄 가변 영역 서열은 서열번호:1이 아님; 및/또는
- [0665] 서열번호: 27 내지 50으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역, 여기서 경쇄 가변 영역 서열은 서열번호: 26이 아님.
- [0666] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0667] 서열번호: 2 내지 24로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는

- [0668] 서열번호: 27 내지 49로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0669] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0670] 서열번호: 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 21, 23 및 24로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0671] 서열번호: 30, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 46, 48 및 49로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0672] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다:
- [0673] 서열번호: 2 내지 25로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0674] 서열번호: 27 내지 50으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0675] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0676] 서열번호: 2 내지 24로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0677] 서열번호: 27 내지 49로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0678] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0679] 서열번호: 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 21, 23 및 24로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0680] 서열번호: 30, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 46, 48 및 49로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0681] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [0682] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다:
- [0683] 서열번호: 2 내지 25로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0684] 서열번호: 27 내지 50으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0685] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0686] 서열번호: 2 내지 24로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0687] 서열번호: 27 내지 49로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [0688] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0689] 서열번호: 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 21, 23 및 24로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0690] 서열번호: 30, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 46, 48 및 49로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이

- [0712] u) 서열번호: 22의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 47의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0713] v) 서열번호: 23의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 48의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0714] w) 서열번호: 24의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 49의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [0715] x) 서열번호: 25의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 50의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [0716] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [0717] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [0718] a) 서열번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 27의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0719] b) 서열번호: 3의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 28의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0720] c) 서열번호: 4의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 29의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0721] d) 서열번호: 5의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 30의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0722] e) 서열번호: 6의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 31의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0723] f) 서열번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 32의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0724] g) 서열번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 33의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0725] h) 서열번호: 9의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 34의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0726] i) 서열번호: 10의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0727] j) 서열번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0728] k) 서열번호: 12의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 37의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0729] l) 서열번호: 13의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 38의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0730] m) 서열번호: 14의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0731] n) 서열번호: 15의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0732] o) 서열번호: 16의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 41의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0733] p) 서열번호: 17의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서

열번호: 42의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;

- [0734] q) 서열번호: 18의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 43의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0735] r) 서열번호: 19의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 44의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0736] s) 서열번호: 20의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 45의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0737] t) 서열번호: 21의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 46의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0738] u) 서열번호: 22의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 47의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0739] v) 서열번호: 23의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 48의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0740] w) 서열번호: 24의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 49의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [0741] x) 서열번호: 25의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 50의 아미노산 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [0742] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [0743] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [0744] a) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0745] b) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0746] c) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 4의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0747] d) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0748] e) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 31의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0749] f) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 32의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0750] g) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 33의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0751] h) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 9의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하거나 이로

호: 24의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는

- [0767] x) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 50의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL,
- [0768] 임의로 여기서 VH 서열은 서열번호: 1이 아니고/거나 VL 서열은 서열번호: 26이 아님.
- [0769] "양쪽 가변 영역에 걸쳐"는 집합적으로, 항체가 중쇄 및 경쇄 가변 영역 양쪽을 고려하는 때 최대 특정된 수의 치환을 포함할 수 있음을 의미한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환 (존재하는 경우)은 가변 영역 서열에서의 어느 곳에서나 발생할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 치환 (존재하는 경우)은 프레임워크 영역으로 제한될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 CDR 서열에서 발생하지 않는다.
- [0770] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [0771] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [0772] a) 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0773] b) 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0774] c) 서열번호: 4의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0775] d) 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0776] e) 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 31의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0777] f) 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 32의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0778] g) 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 33의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0779] h) 서열번호: 9의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0780] i) 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 35의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0781] j) 서열번호: 11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0782] k) 서열번호: 12의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0783] l) 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0784] m) 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 39의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0785] n) 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;

- [0786] o) 서열번호: 16의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 41의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0787] p) 서열번호: 17의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 42의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0788] q) 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 43의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0789] r) 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 44의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0790] s) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0791] t) 서열번호: 21의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 46의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0792] u) 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 47의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0793] v) 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 48의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [0794] w) 서열번호: 24의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [0795] x) 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 50의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [0796] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0797] 정의된 VH 및/또는 VL 서열 (예를 들어 특정 퍼센트 동일성 및/또는 치환을 갖는 것으로서 정의된 임의의 VH 및/또는 VL 서열)에 관한 임의의 구현예에서, 바람직하게는 VH 서열은 서열번호: 1이 아니고 VL 서열은 서열번호: 26이 아니다.
- [0798] **ADT1-4에서 유래된 다른 항체**
- [0799] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [0800] a) GDSVSSKSX₁A (서열번호: 158)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;
- [0801] b) 서열번호: 53의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열
- [0802] c) X₂WX₃X₄X₅X₆DX₇ (서열번호: 162)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 54가 아님;
- [0803] d) 서열번호: 79의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;
- [0804] e) 서열번호: 80의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및
- [0805] f) QQX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (서열번호: 166)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아님;
- [0806] 그리고 여기서 각각의 X₁ 내지 X₁₃은 자연 발생 아미노산임.
- [0807] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [0808] a) GDSVSSKSX₁A (서열번호: 159)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;
- [0809] b) 서열번호: 53의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열
- [0810] c) X₂WX₃X₄X₅X₆DX₇ (서열번호: 163)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열

번호: 54가 아님;

[0811] d) 서열번호: 79의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;

[0812] e) 서열번호: 80의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및

[0813] f) QQX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (서열번호: 167)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는

[0814] LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아님;

[0815] 그리고 여기서: X₁은 A 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₂는 S 및 T로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₃은 V, A 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₄는 G, E, 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₅는 Y 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₆은 V, A 및 P로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₇은 V, Y 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₈은 K, R 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₉는 S 및 K로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₀은 T, Q, A, E 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₁은 P, H 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₂는 Q, R, K, W, P, E 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₃은 I, V 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 항체는 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하는 HFR1 서열; 서열번호: 172의 서열을 포함하는 HFR2 서열; 서열번호: 173의 서열을 포함하는 HFR3 서열; 서열번호: 174의 서열을 포함하는 HFR4 서열; 서열번호: 175의 서열을 포함하는 LFR1 서열; 서열번호: 176의 서열을 포함하는 LFR2 서열; 서열번호: 177 또는 178의 서열을 포함하는 LFR3 서열; 및 서열번호: 179, 180, 181 또는 182의 서열을 포함하는 LFR4 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0816] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:

[0817] a) GDSVSSKXS₁A (서열번호: 160)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;

[0818] b) 서열번호: 53의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열

[0819] c) X₂WX₃X₄X₅X₆DX₇ (서열번호: 164)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 54가 아님;

[0820] d) 서열번호: 79의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;

[0821] e) 서열번호: 80의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및

[0822] f) QQX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (서열번호: 168)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아님;

[0823] 그리고 여기서 X₁은 A 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₂는 S 및 T로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₃은 V, A 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₄는 G, E, 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₅는 Y 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₆은 V, A 및 P로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₇은 V, Y 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₈은 K, R 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₉는 S 및 K로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₀은 T, Q, A, E 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₁은 P 및 H로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₂는 Q, R, K, W, P, E 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X₁₃은 I, V 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 항체는 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하는 HFR1 서열, 서열번호: 172의 서열을 포함하는 HFR2 서열, 서열번호: 173의 서열을 포함하는 HFR3 서열, 서열번호: 174의 서열을 포함하는 HFR4 서열, 서열번호: 175의 서열을 포함하는 LFR1 서열, 서열번호: 176의 서열을 포함하는 LFR2 서열, 서열번호: 177의 서열을 포함하는 LFR3 서열 및 서열번호: 179, 180, 181 또는 182의 서열을 포함하는 LFR4 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0824] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:

[0825] a) GDSVSSKXS₁A (서열번호: 161)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;

[0826] b) 서열번호: 53의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열

- [0827] c) $X_2WX_3X_4X_5X_6DX_7$ (서열번호: 165)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 54가 아님;
- [0828] d) 서열번호: 79의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;
- [0829] e) 서열번호: 80의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및
- [0830] f) $QQX_8YX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}T$ (서열번호: 169)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아님;
- [0831] 그리고 여기서 X_1 은 A 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_2 는 S 및 T로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_3 은 V, A 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_4 는 G 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_5 는 Y 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_6 은 V, A 및 P로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_7 은 V, Y 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_8 은 K 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_9 는 S 및 K로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_{10} 은 T, Q, A 및 E로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_{11} 은 P 및 H로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_{12} 는 Q, K, W, P 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_{13} 은 V 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 항체는 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하는 HFR1 서열; 서열번호: 172의 서열을 포함하는 HFR2 서열; 서열번호: 173의 서열을 포함하는 HFR3 서열; 서열번호: 174의 서열을 포함하는 HFR4 서열; 서열번호: 175의 서열을 포함하는 LFR1 서열; 서열번호: 176의 서열을 포함하는 LFR2 서열; 서열번호: 177의 서열을 포함하는 LFR3 서열; 및 서열번호: 179 또는 181의 서열을 포함하는 LFR4 서열을 추가로 포함할 수 있다.
- [0832] **ADT1-7-유래 항체**
- [0833] 본 발명은 (서열번호: 106에 따라 가변 중 영역 서열 및 서열번호: 118에 따라 가변 경 영역 서열을 갖는) 모체 항체 ADT1-7에서 유래된 항체를, 예를 들어 하기에서 제시된 대로 제공한다. ADT1-7은 또한 본원에 E07로서 지칭되고, ADT1-7 및 E07은 교환가능하게 사용된다.
- [0834] **ADT1-7에서 유래된 특정한 CDR 서열을 포함하는 항체**
- [0835] 본원에 제공된 항체는 ADT1-7에서 유래된 특정한 서열을 갖는 하기 항체를 포함한다.
- [0836] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0837] 일부 구현예에서, 서열번호: 138, 142 및 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 152, 156 및 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다, 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0838] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0839] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:
- [0840] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [0841] 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및
- [0842] 서열번호: 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및
- [0843] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:
- [0844] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;
- [0845] 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및

- [0846] 서열번호: 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [0847] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0848] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [0849] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:
- [0850] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [0851] 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및
- [0852] 서열번호: 138, 142 및 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및
- [0853] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:
- [0854] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;
- [0855] 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및
- [0856] 서열번호: 152, 156 및 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [0857] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [0858] 추가로 구현예는 아래 제공된다.
- [0859] ADT1-7-10 및 이의 단편 및 변이체
- [0860] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-10 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0861] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 133의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 147의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 133의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 147의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0862] 아미노산 치환은 ADT1-7-10에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2 개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0863] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0864] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 133의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

- [0865] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 147의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0866] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0867] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 133의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0868] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 147의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0869] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0870] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0871] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0872] 아미노산 치환은 ADT1-7-10에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0873] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0874] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0875] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0876] ADT1-7-15 및 이의 단편 및 변이체
- [0877] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-15 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0878] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 134의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 134의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

- [0879] 아미노산 치환은 ADT1-7-15에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2 개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0880] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0881] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 134의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0882] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0883] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0884] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 134의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0885] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0886] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0887] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0888] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0889] 아미노산 치환은 ADT1-7-15에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0890] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0891] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0892] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0893] ADT1-7-17 및 이의 단편 및 변이체

[0894] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-17 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0895] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 135의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 149의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 135의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 149의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0896] 아미노산 치환은 ADT1-7-17에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2 개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0897] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0898] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 135의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0899] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 149의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0900] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0901] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 135의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0902] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 149의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0903] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0904] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

- [0905] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0906] 아미노산 치환은 ADT1-7-17에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0907] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0908] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0909] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0910] ADT1-7-18 및 이의 단편 및 변이체
- [0911] 특정 구현에는 항체 ADT1-7-18 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0912] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 136의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 150의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 136의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 150의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0913] 아미노산 치환은 ADT1-7-18에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0914] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0915] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 136의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0916] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 150의 아미노산 서열과 적어도 70%,

적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0917] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0918] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 136의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0919] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 150의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0920] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0921] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0922] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0923] 아미노산 치환은 ADT1-7-18에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0924] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0925] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0926] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0927] ADT1-7-19 및 이의 단편 및 변이체
- [0928] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-19 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0929] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 137의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 151의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 137의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 151의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0930] 아미노산 치환은 ADT1-7-19에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

- [0931] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0932] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 137의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0933] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 151의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0934] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0935] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 137의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0936] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 151의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0937] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0938] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0939] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0940] 아미노산 치환은 ADT1-7-19에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0941] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0942] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0943] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0944] ADT1-7-20 및 이의 단편 및 변이체
- [0945] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-20 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0946] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 138의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적

어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 152의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 138의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 152의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0947] 아미노산 치환은 ADT1-7-20에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2 개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0948] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0949] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 138의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0950] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 152의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0951] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0952] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 138의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0953] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 152의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0954] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0955] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0956] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0957] 아미노산 치환은 ADT1-7-20에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

- [0958] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0959] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0960] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0961] ADT1-7-22 및 이의 단편 및 변이체
- [0962] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-22 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0963] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 139의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 153의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 139의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 153의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0964] 아미노산 치환은 ADT1-7-22에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0965] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0966] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 139의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0967] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 153의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0968] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

- [0969] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 139의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0970] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 153의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0971] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0972] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0973] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0974] 아미노산 치환은 ADT1-7-22에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0975] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [0976] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0977] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [0978] ADT1-7-23 및 이의 단편 및 변이체
- [0979] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-23 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [0980] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 154의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 154의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [0981] 아미노산 치환은 ADT1-7-23에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [0982] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [0983] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도

도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0984] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 154의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0985] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0986] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0987] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 154의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0988] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0989] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0990] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0991] 아미노산 치환은 ADT1-7-23에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[0992] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[0993] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0994] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.

[0995] ADT1-7-42 및 이의 단편 및 변이체

[0996] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-42 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.

[0997] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 141의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 155의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 141의 아미노산 서열과 적어도 90% 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 155의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합-단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 141의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0998] 아미노산 치환은 ADT1-7-42에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 141의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0999] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[1000] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 141의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[1001] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 155의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[1002] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[1003] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 141의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

[1004] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 155의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[1005] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[1006] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 141의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[1007] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[1008] 아미노산 치환은 ADT1-7-42에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:

[1009] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 141의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는

- [1010] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [1011] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [1012] ADT1-7-3 및 이의 단편 및 변이체
- [1013] 특정 구현에는 항체 ADT1-7-3 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [1014] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 142의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 156의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 142의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 156의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [1015] 아미노산 치환은 ADT1-7-3에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [1016] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1017] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 142의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1018] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 156의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [1019] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1020] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 142의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1021] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적

어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 156의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [1022] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1023] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [1024] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [1025] 아미노산 치환은 ADT1-7-3에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1026] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1027] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [1028] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [1029] ADT1-7-61 및 이의 단편 및 변이체
- [1030] 특정 구현예는 항체 ADT1-7-61 및 이의 단편 및 변이체에 관한 것이다.
- [1031] 예를 들어, 일부 구현예에서, 서열번호: 143의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 157의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 143의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 157의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 일 구현예에서, 서열번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다.
- [1032] 아미노산 치환은 ADT1-7-61에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 서열번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [1033] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1034] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 143의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄

가변 영역; 및/또는

- [1035] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 157의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [1036] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1037] 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 143의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1038] 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 157의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [1039] 일 구현예에서, 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1040] 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [1041] 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [1042] 아미노산 치환은 ADT1-7-61에서 유래된 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있고, 예를 들어 다음을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체가 제공된다:
- [1043] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2, 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1044] 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 임의로 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.
- [1045] 항체는 (아미노산 치환 유무에 관계없이) 대안적으로 특정된 서열로 이루어질 수 있다.
- [1046] **ADT1-7에서 유래된 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체**
- [1047] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다:
- [1048] 서열번호: 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1049] 서열번호: 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [1050] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 또한 제공된다:
- [1051] 서열번호: 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역, 여기서 중

쇄 가변 영역 서열은 서열번호: 106이 아님; 및/또는

- [1052] 서열번호: 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역, 여기서 경쇄 가변 영역 서열은 서열번호: 118이 아님.
- [1053] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [1054] 서열번호: 112, 116 및 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1055] 서열번호: 124, 128 및 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [1056] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다:
- [1057] 서열번호: 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1058] 서열번호: 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [1059] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [1060] 서열번호: 112, 116 및 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1061] 서열번호: 124, 128 및 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [1062] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [1063] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다:
- [1064] 서열번호: 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1065] 서열번호: 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [1066] 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공된다:
- [1067] 서열번호: 112, 116 및 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [1068] 서열번호: 124, 128 및 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [1069] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1070] a) 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 119의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1071] b) 서열번호: 108의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 120의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1072] c) 서열번호: 109의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 121의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1073] d) 서열번호: 110의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서

열번호: 122의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;

- [1074] e) 서열번호: 111의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 123의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1075] f) 서열번호: 112의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 124의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1076] g) 서열번호: 113의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 125의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1077] h) 서열번호: 114의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 126의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1078] i) 서열번호: 115의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 127의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1079] j) 서열번호: 116의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 128의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [1080] k) 서열번호: 117의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 129의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1081] 임의로 여기서 VH 서열은 서열번호: 106이 아니고/거나 VL 서열은 서열번호: 118이 아님.
- [1082] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [1083] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1084] a) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1085] b) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1086] c) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 121의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1087] d) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 122의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1088] e) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 123의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1089] f) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 124의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1090] g) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 125의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1091] h) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 114의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 126의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;

- [1092] i) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 115의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 127의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1093] j) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 116의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 128의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [1094] k) 양쪽 가변 영역에 걸쳐 임의로 최대 5, 최대 4, 최대 3, 최대 2 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호: 117의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 129의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [1095] "양쪽 가변 영역에 걸쳐"는 집합적으로, 항체가 중쇄 및 경쇄 가변 영역 양쪽을 고려하는 때 최대 특정된 수의 치환을 포함할 수 있음을 의미한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환 (존재하는 경우)은 가변 영역 서열에서의 어느 곳에서나 발생할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 치환 (존재하는 경우)은 프레임워크 영역으로 제한될 수 있다. 따라서 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 CDR 서열에서 발생하지 않는다.
- [1096] 임의로 상기 항체는 VH 및 VL 서열에서 임의의 가변성이 프레임워크 영역에서 발생하도록 상응하는 CDR 서열을 보유한다.
- [1097] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1098] a) 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1099] b) 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1100] c) 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 121의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1101] d) 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 122의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1102] e) 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 123의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1103] f) 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 124의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1104] g) 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 125의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1105] h) 서열번호: 114의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 126의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1106] i) 서열번호: 115의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 127의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [1107] j) 서열번호: 116의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 128의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [1108] k) 서열번호: 117의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 129의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [1109] 특정 아미노산 치환은 본원에 기재된 대로 하나 이상의 변이체 항체를 제공하도록 실시될 수 있다.
- [1110] 정의된 VH 및/또는 VL 서열 (예를 들어 특정 퍼센트 동일성 및/또는 치환을 갖는 것으로서 정의된 임의의 VH 및/또는 VL 서열)에 관한 임의의 구현예에서, 바람직하게는 VH 서열은 서열번호: 106이 아니고 VL 서열은 서열번호: 118이 아니다.

- [1111] ADT1-7에서 유래된 다른 항체
- [1112] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1113] a) 서열번호: 130의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;
- [1114] b) 서열번호: 131의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열;
- [1115] c) $X_1X_2YX_3X_4AFDI$ (서열번호: 183)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 132가 아님;
- [1116] d) 서열번호: 144의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;
- [1117] e) 서열번호: 145의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및
- [1118] f) $QQX_5X_6X_7X_8LX_9T$ (서열번호: 186)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 146이 아님;
- [1119] 여기서 각각의 X_1 내지 X_9 는 자연 발생 아미노산임.
- [1120] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1121] a) 서열번호: 130의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;
- [1122] b) 서열번호: 131의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열;
- [1123] c) $X_1X_2YX_3X_4AFDI$ (서열번호: 184)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 132가 아님;
- [1124] d) 서열번호: 144의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;
- [1125] e) 서열번호: 145의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및
- [1126] f) $QQX_5X_6X_7X_8LX_9T$ (서열번호: 187)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 146이 아님;
- [1127] 여기서 X_1 은 D, I 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_2 는 D 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_3 은 N, E, D, Q 및 A로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_4 는 D 및 E로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_5 는 T 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_6 은 A, G, Y 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_7 은 S 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_8 은 T, E 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_9 는 L 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 항체는 서열번호: 189의 서열을 포함하는 HFR1 서열; 서열번호: 190의 서열을 포함하는 HFR2 서열; 서열번호: 191의 서열을 포함하는 HFR3 서열; 서열번호: 192의 서열을 포함하는 HFR4 서열; 서열번호: 193 및 194의 서열을 포함하는 LFR1 서열; 서열번호: 195의 서열을 포함하는 LFR2 서열; 서열번호: 196의 서열을 포함하는 LFR3 서열; 및 서열번호: 197의 서열을 포함하는 LFR4 서열을 추가로 포함할 수 있다.
- [1128] 일 구현예에서 다음을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1129] a) 서열번호: 130의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;
- [1130] b) 서열번호: 131의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열;
- [1131] c) $X_1X_2YX_3X_4AFDI$ (서열번호: 185)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 132가 아님;
- [1132] d) 서열번호: 144의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;
- [1133] e) 서열번호: 145의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및
- [1134] f) $QQX_5X_6X_7X_8LX_9T$ (서열번호: 188)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 146이 아님;

[1135] 여기서 X_1 은 D 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_2 는 D 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_3 은 D, Q 및 A로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_4 는 D 및 E로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_5 는 S이고; X_6 은 A 및 Y로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_7 은 S이고; X_8 은 E 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택되고; X_9 는 L 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 항체는 서열번호: 189의 서열을 포함하는 HFR1 서열; 서열번호: 190의 서열을 포함하는 HFR2 서열; 서열번호: 191의 서열을 포함하는 HFR3 서열; 서열번호: 192의 서열을 포함하는 HFR4 서열; 서열번호: 193의 서열을 포함하는 LFR1 서열; 서열번호: 195의 서열을 포함하는 LFR2 서열; 서열번호: 196의 서열을 포함하는 LFR3 서열; 및 서열번호: 197의 서열을 포함하는 LFR4 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[1136] **서열 치환을 갖는 항체**

[1137] 당업자는 다양한 아미노산이 유사한 특성을 갖는다는 것을 안다. 한 서브스틴스의 하나 이상의 이러한 아미노산은 그 서브스틴스의 원하는 활성 제거 없이 하나 이상의 다른 이러한 아미노산에 의해 종종 치환될 수 있다.

[1138] 그래서, 아미노산 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신은 서로 (지방족 측쇄를 갖는 아미노산) 종종 치환될 수 있다. 이들 가능한 치환 중에서 글리신 및 알라닌이 서로 치환하는데 사용됨 (이들이 비교적 짧은 측쇄를 가지므로) 그리고 발린, 류신 및 이소류신이 서로 치환하는데 사용됨 (이들이 소수성인 더 큰 지방족 측쇄를 가지므로)이 바람직하다. 서로 종종 치환될 수 있는 다른 아미노산은 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판 (방향족 측쇄를 갖는 아미노산); 리신, 아르기닌 및 히스티딘 (염기성 측쇄를 갖는 아미노산); 아스파르트레이트 및 글루타메이트 (산성 측쇄를 갖는 아미노산); 아스파라긴 및 글루타민 (아미드 측쇄를 갖는 아미노산); 및 시스테인 및 메티오닌 (황 함유 측쇄를 갖는 아미노산)을 포함한다.

[1139] "보존적" 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 구조의 또 다른 아미노산 잔기로 대체되고 폴리펩타이드의 기능, 활성 또는 다른 생물학적 특성에 거의 영향이 없는 것으로 예상되는 아미노산 치환이다. 이러한 보존적 치환은 적합하게 하기 그룹 내에서 하나의 아미노산이 동일한 그룹 내에서부터 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 치환이다:

그룹	아미노산 잔기
비-극성 지방족	글리신
	알라닌
	발린
	메티오닌
	류신
	이소류신
방향족	페닐알라닌
	티로신
	트립토판
극성 미하전됨	세린
	트레오닌
	시스테인
	프롤린
	아스파라긴
	글루타민
음으로 하전됨	아스파르트레이트
	글루타메이트
양으로 하전됨	리신
	아르기닌
	히스티딘

[1140]

[1141] 적합하게, 소수성 아미노산 잔기는 비-극성 아미노산이다. 더욱 적합하게, 소수성 아미노산 잔기는 V, I, L, M, F, W 또는 C로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 소수성 아미노산 잔기는 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 또는 트립토판으로부터 선택된다.

[1142] 그러므로, "보존적" 아미노산 치환 지칭은 항체의 서열에서 (예를 들면 CDR에서 또는 VH 또는 VL 서열에서) 아미노산들 중 하나 이상이 상기 지시된 대로 동일한 부류에서 또 다른 아미노산으로 치환되는 아미노산 치환을 지칭한다. 보존적 아미노산 치환은 항체의 기능 상에서 역효과를 최소화하기 위해 CDR 영역에서 바람직할 수 있다. 하지만, 보존적 아미노산 치환은 프레임워크 영역에서 또한 발생할 수 있다. 그러므로 일부 구현예에서,

CDR에서 임의의 치환은 보존적 치환일 수 있고, 반면에 프레임워크 영역에서 치환은 자연 발생 아미노산의 또 다른 다른 자연 발생 아미노산으로의 치환일 수 있다.

- [1143] 아미노산 결실 또는 삽입은 본원에 기재된 항체에 대하여 제공된 아미노산 서열에 대해 또한 이루어질 수 있다. 그래서, 예를 들어, 폴리펩타이드의 활성에 관해 실질적 효과가 없는, 또는 적어도 이러한 활성을 제거하지 않는 아미노산은 결실될 수 있다. 이러한 결실은 폴리펩타이드의 전반적 길이 및 분자량이 활성을 여전히 유지하면서 감소될 수 있으므로 유리할 수 있다. 이것은 특정한 목적에 필요한 폴리펩타이드의 양을 감소시킬 수 있다 - 예를 들어, 투약량 수준이 감소될 수 있다.
- [1144] 본원에 제공된 서열에 대한 아미노산 변화는 임의의 적합한 기법을 사용하여 예를 들면 부위-특이적 돌연변이 유발 또는 고체-상태 합성을 사용함으로써 실시될 수 있다.
- [1145] 자연 발생 아미노산이 바람직할 수 있어도, 본 발명의 범위 내에서 아미노산 치환 또는 삽입이 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산을 사용하여 실시될 수 있음이 이해되어야 한다. 천연 또는 합성 아미노산이 사용되는지 여부에 관계없이, L-아미노산만이 존재하는 것이 바람직할 수 있다.
- [1146] 제공된 서열 임의적 아미노산 치환을 포함하는 다양한 구현예가 본원에 제공된다. 이밖에도, 본 발명의 일 구현예에서 항체 결합 도메인 또는 항원-결합 도메인에서 최대 10, 적합하게 최대 5, 또는 적합하게 최대 2개 아미노산 치환을 포함하는 본 발명의 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 일 구현예에서, V_H 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 ADT1-4-105, ADT1-4-107, ADT1-4-110, ADT1-4-112, ADT1-4-117, ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-139, ADT1-4-4, ADT1-4-143, ADT1-4-53, ADT1-4-173, ADT1-4-2, ADT1-4-8, ADT1-4-82, ADT1-4-83, ADT1-4-3, ADT1-4-84, ADT1-4-86, ADT1-4-95, ADT1-4-1, ADT1-4-6, ADT1-4-138, ADT1-7-10, ADT1-7-15, ADT1-7-17, ADT1-7-18, ADT1-7-19, ADT1-7-20, ADT1-7-22, ADT1-7-23, ADT1-7-42, ADT1-7-3 및 ADT1-7-61로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체의 6개 CDR 영역을 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이의 CDR 영역의 모두에 걸쳐 최대 10개 아미노산 치환, 적합하게 최대 5개 아미노산 치환 또는 최대 2개 아미노산 치환을 갖는다. 본 발명의 추가 구현예에서, 항-V_H 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 ADT1-4-105, ADT1-4-107, ADT1-4-110, ADT1-4-112, ADT1-4-117, ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-139, ADT1-4-4, ADT1-4-143, ADT1-4-53, ADT1-4-173, ADT1-4-2, ADT1-4-8, ADT1-4-82, ADT1-4-83, ADT1-4-3, ADT1-4-84, ADT1-4-86, ADT1-4-95, ADT1-4-1, ADT1-4-6, ADT1-4-138, ADT1-7-10, ADT1-7-15, ADT1-7-17, ADT1-7-18, ADT1-7-19, ADT1-7-20, ADT1-7-22, ADT1-7-23, ADT1-7-42, ADT1-7-3 및 ADT1-7-61로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 여기서 항체는 이의 VH 및 VL 서열에 걸쳐 최대 10개 아미노산 치환, 적합하게 최대 5개 아미노산 치환 또는 최대 2개 아미노산 치환을 갖는다. 본 발명의 더욱 추가 구현예에서, 항-V_H 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 ADT1-4-105, ADT1-4-107, ADT1-4-110, ADT1-4-112, ADT1-4-117, ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-139, ADT1-4-4, ADT1-4-143, ADT1-4-53, ADT1-4-173, ADT1-4-2, ADT1-4-8, ADT1-4-82, ADT1-4-83, ADT1-4-3, ADT1-4-84, ADT1-4-86, ADT1-4-95, ADT1-4-1, ADT1-4-6, ADT1-4-138, ADT1-7-10, ADT1-7-15, ADT1-7-17, ADT1-7-18, ADT1-7-19, ADT1-7-20, ADT1-7-22, ADT1-7-23, ADT1-7-42, ADT1-7-3 및 ADT1-7-61로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체이고, 여기서 항체는 최대 아미노산 치환, 적합하게 최대 5개 아미노산 치환 또는 최대 2개 아미노산 치환을 갖는다. 치환은 물론 원래 CDR 또는 시작 항체의 가변 쇄 서열을 참조한 치환이다.
- [1147] 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 CDR 영역 또는 영역들에 있다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 프레임워크 영역에, 즉 가변 중쇄 및 경쇄에 있지만 CDR 영역 또는 영역들에는 없다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 가변 중 및/또는 가변 경 영역에서 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 CDR 서열에서 발생하지 않는다.
- [1148] 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 항체의 결합 특이성 및/또는 친화도에 불리하게 영향을 미치지 않는다. 따라서, 변이체 항체는 그것이 유래되는 항체와 동일 (또는 실질적으로 동일)하거나 우수한 기능적 프로파일을 가질 수 있다.
- [1149] 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 특정한 항원에 대한 항체의 결합 친화도를 증가시키기 위해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 경쇄 (의 가변 영역)의 위치 74에서 세린의 돌연변이유발에 관한 본 발명의 구현예에서, 치환은 항체가 제조된 인간 항원의 사이노 상동체에 대하여 항체의 교차 반응도를 증가시키기 위해 실시될 수 있다. 상기 기재된 다른 치환과 달리, 이 치환은 바람직하게는 비-보존적일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환은 위치 74에서 세린의 비-극성 아미노산으로 (예를 들어 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어

지는 군으로부터 선택된 아미노산으로)의 치환될 수 있다. 대안적으로, 세린은 위치 74에서 비-인간-생식계열 아미노산으로 (예를 들어 아르기닌, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산으로) 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 세린은 양쪽 비-생식계열 및 비-극성인 아미노산, 즉 글리신, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 세린은 류신으로 치환될 수 있다.

[1150] 에피토프

[1151] $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 채의 에피토프에 결합하는 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)이 본원에 제공된다. 이러한 결합은 $\gamma\delta$ TCR 활성화에 관한 영향, 예컨대 활성화를 임의로 가질 수 있다. 본 발명의 항체는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 채에 특이적이고, 다른 항원의 에피토프, 예컨대 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 2 채 또는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 3 채를 결합시키지 않는다. 본 발명의 항체는, 결합시 V δ 1 세포에 부여된 작용성 효과와 적어도 관련하여, 작용성 항체로 간주될 수 있다.

[1152] 일 구현예에서, 에피토프는 $\gamma\delta$ T 세포의 활성화 에피토프일 수 있다. "활성화" 에피토프는, 예를 들어, TCR 기능, 예컨대 세포 탈과립화, TCR 하향조절, 세포독성, 증식, 동원, 증가된 생존 또는 소진에 대한 저항성, 세포내 신호전달, 사이토카인 또는 성장 인자 분비, 표현형적 변화, 또는 유전자 발현에서의 변화 자극하기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성화 에피토프의 결합은 $\gamma\delta$ T 세포 집단, 바람직하게는 V δ 1+ T 세포 집단의 확장 (즉 증식)을 자극할 수 있다. 따라서, 이들 항체는 $\gamma\delta$ T 세포 활성화를 조절하는데, 그리고, 이로써, 면역 반응을 조절하는데 사용될 수 있다. 그러므로, 일 구현예에서, 활성화 에피토프의 결합은 $\gamma\delta$ TCR을 하향조절한다. 추가의 또는 대안적 구현예에서, 활성화 에피토프의 결합은 $\gamma\delta$ T 세포의 탈과립화를 활성화한다. 추가로 추가의 또는 대안적 구현예에서, 활성화 에피토프의 결합은 $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸을 촉진시킨다.

[1153] 일부 구현예에서, TRDV1의 활성화 에피토프는, 항체에 의해 결합될 시, 수용체의 하향-조절을 초래하고 임의로 V δ 1 세포를 활성화하는 것이다. 일부 구현예에서, 활성화 에피토프는 V δ 1 세포 상에서 활성 마커, 예를 들어 CD107a, CD25, CD69 및/또는 Ki67의 발현을 상향조절하는 것이다. 일부 구현예에서, 활성화 에피토프는 V δ 1 세포 상에서 활성 마커, 예를 들어 CD107 및 CD25, 및 임의로 CD69 및/또는 Ki67의 발현을 상향조절하는 것이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성 마커 (예컨대 CD107a)의 상향조절은 암 세포의 존재 하에서 상향조절될 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 항체는 TRDV1의 활성화 에피토프를, 특히 TRDV1-결합 도메인을 통해 결합시킨다.

[1154] T-세포 수용체가 다른 단백질과 종종 복합체화됨에 따라, V δ 1 항체 결합을 통해 T-세포 수용체의 하향조절은 T-세포 수용체와 연관된 다른 단백질의 하향조절을 야기시킬 수 있다 (즉 V δ 1 항체의 결합은 T-세포 수용체 복합체의 하향 조절을 야기시킨다). 예를 들어, 일부 구현예에서, TRDV1의 활성화 에피토프는 결합시, TCR/CD3 수용체 복합체를 하향-조절하는 것이다. 이 식으로, 본 발명의 항체는 항체에 의해 결합되지 않지만, T-세포 수용체에 복합체화되는 세포 표면 단백질의 간접 하향조절을 야기시킬 수 있다. 감마 델타 1 채를 발현시키는 T-세포 (즉 V δ 1 세포)가 총 T-세포 집단의 소수만을 나타냄을 감안하면, 본 발명의 항체는, V δ 1 세포에서 이들을 단지 하향조절함으로써, TCR 복합체에서 단백질, 예컨대 CD3을 선택적으로 (및 간접적으로) 하향조절하는데 사용될 수 있다.

[1155] 일부 구현예에서, T-세포 수용체 복합체 활성화 에피토프는 활성화시, 상기 TRDV1 TCR 복합체와 연관되지 않은 CD3 분자를 하향조절하지 않으면서, T-세포 수용체 복합체를 하향조절하는 것이다.

[1156] 에피토프는 바람직하게는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 채의 적어도 하나의 세포외, 가용성, 친수성 또는 외부 부위로 구성된다.

[1157] 특히, 에피토프는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 채의 추가변 영역, 특히 V δ 1 채의 CDR3에서 발견된 에피토프를 포함하지 않는다. 바람직한 구현예에서, 에피토프는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 채의 비-가변 영역 내에 있다. 이러한 결합이 고도로 가변적인 TCR의 서열 (특히 CDR3)에 제한 없이 V δ 1 채의 고유한 인식을 허용하는 것이 이해될 것이다. 항원을 인식하는 다양한 $\gamma\delta$ TCR 복합체는, 유일하게 V δ 1 채의 존재에 의해, 이 식으로 인식될 수 있다. 이와 같이, 임의의 V δ 1 채-포함 $\gamma\delta$ TCR이, $\gamma\delta$ TCR의 특이성과 상관없이, 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하여 인식될 수 있음이 이해될 것이다. 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 1-24 및/또는 35-90, 예를 들면 CDR1 및/또는 CDR3 서열의 부분이 아닌 V δ 1 채의 부분 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 91-105 (CDR3) 내에서 아미노산 잔기를 포함하지 않는다.

- [1158] 일부 구현예에서 에피토프는 TRDV-1 CDR2 서열에서 아미노산을 포함한다.
- [1159] 양호하게 특성규명된 $\alpha\beta$ T 세포와 유사한 방식으로, $\gamma\delta$ T 세포가 $\alpha\beta$ T 세포보다 더 적은 V, D, 및 J 세그먼트를 함유하여도, $\gamma\delta$ T 세포는 체세포적으로 재배열된 가변 (V), 다양성 (D), 결합 (J), 및 불변 (C) 유전자의 별개 세트를 활용한다. 일 구현예에서, 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)에 의해 결합된 에피토프는 V δ 1 쇠의 J 영역 (예를 들면 인간 델타 1 쇠 생식계열: 서열번호: 301 (J1*0) 또는 302 (J2*0) 또는 303 (J3*0) 또는 304 (J4*0)에서 인코딩된 4개 J 영역들 중 1개)에서 또는 V δ 1 쇠의 C-영역 (예를 들면 C-말단 막인접/막관통 영역을 함유하는 서열번호: 305 (C1*0))에서 발견된 에피토프를 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)에 의해 결합된 에피토프는 V δ 1 쇠의 N-말단 리더 서열 (예를 들면 서열번호: 299)에서 발견된 에피토프를 포함하지 않는다. 항체 또는 단편은 그러므로 V δ 1 쇠의 V 영역 (예를 들면 서열번호: 300)에서 단지 결합할 수 있다. 그래서, 일 구현예에서, 에피토프는 $\gamma\delta$ TCR의 V 영역에서 에피토프 (예를 들면 서열번호: 272의 아미노산 잔기 1-90)로 이루어진다.
- [1160] 에피토프 지칭은 Luoma 등 (2013) *Immunity* 39: 1032-1042에 기재된 서열에서 유래된 V δ 1 서열, 및 서열번호: 272로서 나타난 RCSB 단백질 데이터 은행 항목: 3OMZ와 관련하여 이루어진다:
- [1161] A QKVTQAQSSVMPVRKAVTLNCLYETSWWYIIFWYKQLPSKEMIFLIRQGSDEQNAKSGRYSVNFKKAASVALTISALQLEDSAKYFCALGESLTRADKLIFGKGTRVTVEPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS (서열번호: 272)
- [1162] 서열번호: 272는 V 영역 (또한 가변 도메인으로서 지칭됨), D 영역, J 영역 및 TCR 불변 영역을 포함하는 가용성 TCR을 나타낸다. V 영역은 아미노산 잔기 1-90을 포함하고, D 영역은 아미노산 잔기 91-104를 포함하고, J 영역은 아미노산 잔기 105-115를 포함하고 (T-세포 수용체 알파에서 유래된) 불변 영역은 아미노산 잔기 116-209를 포함한다. V 영역 내에서, CDR1은 서열번호: 272의 아미노산 잔기 25-34로서 정의되고, CDR2는 서열번호: 272의 아미노산 잔기 50-54로서 정의되고, CDR3은 서열번호: 272의 아미노산 잔기 93-104로서 정의된다 (Xu 등, PNAS USA 108(6):2414-2419 (2011)).
- [1163] 그러므로, 본 발명의 양태에 따라, 다음 아미노산 영역 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠의 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1164] (i) 서열번호: 272의 3-20; 및/또는
- [1165] (ii) 서열번호: 272의 37-77.
- [1166] 본 발명의 임의의 양태에서, 다음 아미노산 영역 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기로 이루어지는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠의 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:
- [1167] (i) 서열번호: 272의 3-20; 및/또는
- [1168] (ii) 서열번호: 272의 37-77.
- [1169] 추가 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 추가적으로 서열번호: 306의 아미노산 잔기 1-90 에피토프를 포함하거나 이로 이루어지는 다형성 V 영역을 인식한다. 그러므로, 서열번호: 272의 아미노산 1-90 및 다형성 생식계열 변이체 서열 (아미노산 1-90 서열번호: 306)은 본원에 기재된 에피토프를 정의하는 때 교환가능한 것으로 간주될 수 있다. 본원에 제시된 연구는 본 발명의 항체가 이 생식계열 서열의 양쪽 변이체를 인식할 수 있음을 입증하였다. 예로써, 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호: 272의 아미노산 영역 1-24 및/또는 35-90 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어지는 에피토프를 인식한다는 것이 언급되는 경우, 이들은 추가적으로 서열번호: 306에서 동등한 에피토프를 (즉 동일한 위치에서) 인식한다.
- [1170] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 272의 아미노산 영역 1-90 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 인식한다. 더욱 구체적으로, 일 구현예에서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 정의된 대로 상기 생식계열이 서열번호: 272의 위치 71에서 어느 한쪽 알라닌 (A) 또는 발린 (V)을 인코딩하는 인간 생식계열 에피토프를 인식한다.
- [1171] 일 구현예에서, 에피토프는 기재된 영역 내에서 하나 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상 아미노

산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다.

- [1172] 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 3-20 내에서 하나 이상 (예컨대 5 이상, 예컨대 10개 이상) 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 대안적 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 37-77 (예컨대 아미노산 영역 50-54) 내에서 하나 이상 (예컨대 5 이상, 예컨대 10개 이상) 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 더욱 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 3-20 (예컨대 5-20 또는 3-17) 내에서 하나 이상 (예컨대 5 이상, 예컨대 10개 이상) 아미노산 잔기 및 아미노산 영역 37-77 (예컨대 62-77 또는 62-69) 내에서 하나 이상 (예컨대 5 이상, 예컨대 10개 이상) 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [1173] 상기 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)이 정의된 범위 내에서 모든 아미노산에 결합할 필요가 없음이 추가로 이해될 것이다. 이러한 에피토프는 선형 에피토프로서 지칭될 수 있다. 예를 들어, 서열번호: 272의 아미노산 영역 5-20 내에서 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어지는 에피토프에 결합하는 항체는 상기 범위에서 아미노산 잔기, 예를 들면, 임의로 범위 내에서 아미노산 (즉 아미노산 5, 9, 16 및 20)을 포함하는, 범위의 각 끝 (즉 아미노산 5 및 20)에 아미노산 잔기들 중 하나 이상과 단지 결합할 수 있다.
- [1174] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 잔기 3, 5, 9, 10, 12, 16, 17, 20, 37, 42, 50, 53, 59, 62, 64, 68, 69, 72 또는 77 중 적어도 하나를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 잔기 3, 5, 9, 10, 12, 16, 17, 20, 37, 42, 50, 53, 59, 62, 64, 68, 69, 72 또는 77로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개 아미노산을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [1175] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 다음 아미노산 영역 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다:
- [1176] (i) 3-17;
- [1177] (ii) 5-20;
- [1178] (iii) 37-53;
- [1179] (iv) 50-64;
- [1180] (v) 59-72;
- [1181] (vi) 59-77;
- [1182] (vii) 62-69; 및/또는
- [1183] (viii) 62-77.
- [1184] 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 다음 아미노산 영역 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다: 5-20 및 62-77 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 E07에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예); 50-64 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 C08에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예); 37-53 및 59-72 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 G04에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예); 59-77 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 C05에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예); 또는 3-17 및 62-69 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 E01에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예). 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역: 5-20 및 62-77; 50-64; 37-53 및 59-72; 59-77; 또는 3-17 및 62-69 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기로 이루어진다.
- [1185] 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 3, 5, 9, 10, 12, 16, 17, 62, 64, 68 및 69를 포함하거나 이로 이루어지거나, 적합하게 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 3, 5, 9, 10, 12, 16, 17, 62, 64, 68 및 69 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 E01에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예)로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77을 포함하거나 이로 이루어지거나, 적합하게 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 E07에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예)로 이루어진다. 더욱 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77을 포함하거나 이로 이루어지거나, 적합하게 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 G04에서 유래

된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예)로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열 번호: 272의 아미노산 잔기: 50, 53, 59, 62 및 64를 포함하거나 이로 이루어지거나, 적합하게 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 50, 53, 59, 62 및 64 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 C08에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예)로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 59, 60, 68 및 72를 포함하거나 이로 이루어지거나, 적합하게 서열번호: 272의 아미노산 잔기: 59, 60, 68 및 72 (예를 들어, 제한되지 않아도, 모체 클론 C05에서 유래된 항체, 예컨대 이의 친화도 성숙된 변이체에 관한 구현예)로 이루어진다.

- [1186] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 37-53 및/또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 37-53 및 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기로 이루어진다. 대안적 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 37-53 또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 에피토프를 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 G04의 서열의 일부 또는 전부를 가질 수 있거나, 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 G04에서 유래될 수 있다. 예를 들어, G04의 하나 이상의 CDR 서열 또는 G04의 VH 및 VL 서열의 한쪽 또는 양쪽을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 에피토프를 결합시킬 수 있다.
- [1187] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 5-20 및/또는 62-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 5-20 및 62-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기로 이루어진다. 대안적 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 5-20 또는 62-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 에피토프를 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 E07의 서열의 일부 또는 전부를 가질 수 있거나, 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 E07에서 유래될 수 있다. 예를 들어, E07의 하나 이상의 CDR 서열 또는 E07의 VH 및 VL 서열의 한쪽 또는 양쪽을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 에피토프를 결합시킬 수 있다.
- [1188] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 50-64 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 50-64 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기로 이루어진다. 이러한 에피토프를 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 C08의 서열의 일부 또는 전부를 가질 수 있거나, 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 C08에서 유래될 수 있다. 예를 들어, C08의 하나 이상의 CDR 서열 또는 C08의 VH 및 VL 서열의 한쪽 또는 양쪽을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 에피토프를 결합시킬 수 있다.
- [1189] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 59-72 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 59-72 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기로 이루어진다. 이러한 에피토프를 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 C05의 서열의 일부 또는 전부를 가질 수 있거나, 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 C05에서 유래될 수 있다. 예를 들어, C05의 하나 이상의 CDR 서열 또는 C05의 VH 및 VL 서열의 한쪽 또는 양쪽을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 에피토프를 결합시킬 수 있다.
- [1190] 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 11-21 내에서 아미노산 잔기를 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 21-28 내에서 아미노산 잔기를 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 59 및 60 내에서 아미노산 잔기를 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272의 아미노산 영역 67-82 내에서 아미노산 잔기를 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다.
- [1191] 친화도 성숙된 항체의 에피토프는 일반적으로 모체 클론에 대하여 본원에 식별된 에피토프와 동일할 수 있다. 사이노 TRDV1 상에서 그들 에피토프의 경우, 친화도 성숙된 항체의 에피토프의 위치는 일반적으로 상응하는 모체 클론에 대하여 식별된 에피토프와 동일한 위치일 것이다. "위치" 지칭은 당업자가 인간 TRDV1과 상이한 에피토프에서 아미노산의 일부의 동일성을 이해할 것이기 때문에 필요하다. 인간과 사이노 TRDV1 사이 이들 변이에도 불구하고, 이러한 항체는 여전히 양쪽 항원에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [1192] 일 구현예에서, 에피토프는 상업적으로 이용가능한 항-V δ 1 항체, 예컨대 TS-1 또는 TS8.2에 의해 결합된 동일한 에피토프가 아니다. W02017197347에 기재된 대로, 가용성 TCR에 대한 TS-1 및 TS8.2의 결합은 δ 1쇄가 V δ 1 J3쇄가 아닌 V δ 1 J1 및 V δ 1 J2 서열을 포함한 때 검출되어, TS-1 및 TS8.2의 결합이 델타 J1 및 델타 J2 영역에서 중요한 잔기를 포함하였음을 나타냈다.

- [1193] 본원에 "이내" 지칭은 한정된 범위의 극단을 포함한다. 예를 들어, "아미노산 영역 5-20 이내"는 잔기 5부터 잔기 20까지 아미노산 잔기의 모두를 지칭한다.
- [1194] 다양한 기법은 어떤 에피토프가 항체에 의해 결합되는지를 확립하기 위해 당업계에 알려진다. 예시적 기법은, 예를 들어, 일상적 교차-차단 검정, 알라닌 스캐닝 돌연변이성 분석, 펩타이드 블롯 분석, 펩타이드 절단 분석 결정학 연구 및 NMR 분석을 포함한다. 이밖에, 방법 예컨대 에피토프 절제, 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형이 이용될 수 있다. 항체가 상호작용하는 폴리펩타이드 이내 아미노산을 식별하는데 사용될 수 있는 또 다른 방법은 (실시예 9에 기재된 대로) 질량 분석법에 의해 검출된 수소/중수소 교환이다. 일반적으로, 수소/중수소 교환 방법은 관심 단백질을 중수소-표지화하기, 이어서 중수소-표지된 단백질에 항체를 결합하기를 포함한다. 다음으로, 단백질/항체 복합체는 물로 이동되고 항체 복합체에 의해 보호되는 아미노산 내에서 교환 가능한 양성자는 계면의 일부가 아닌 아미노산 내에서 교환 가능한 양성자보다 더 느린 속도로 중수소-대-수소 역-교환을 겪는다. 결과적으로, 단백질/항체 계면의 일부를 형성하는 아미노산은 중수소를 보유할 수 있고 그러므로 계면에서 포함되지 않은 아미노산과 비교하여 상대적으로 더 높은 질량을 나타낼 수 있다. 항체의 해리후, 표적 단백질은 프로테아제 절단 및 질량 분석법 분석 처리되어, 이로써 항체가 상호작용하는 특이적 아미노산에 상응하는 중수소-표지된 잔기를 드러낸다.
- [1195] 그에 대한 항체 및 항원-결합 단편은 양쪽 인간 TRDV1 (서열번호: 272 및 서열번호: 306의 다형성 변이체) 뿐만 아니라 사이노몰구스 원숭이에서의 오솔로그, 사이노 TRDV1 (서열번호: 308 또한 UniProtKB - G7P9S6 (G7P9S6_MACFA) 참조)에 적합하게 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 양쪽 인간 및 사이노 TRDV1에 특이적으로 결합하는 G04-유래 항체이다. 본 발명의 항체에 의해 결합된 에피토프가 (예를 들어 서열번호: 272, 306 또는 308의 임의의 것의 아미노산 잔기 37 내지 77 이내 한 영역에서 그들 결합에 제한되지 않아도) 특히 유리할 수 있음이 가정되는 것은, V δ 1에 특이적이고 (즉 유사한 항원, 예컨대 V δ 2 또는 V δ 3을 결합시키지 않고) 뿐만 아니라 V δ 1의 다형성 변이체 (즉 TRDV1 서열번호: 272 및 TRDV1 서열번호: 306, 잔기 위치 20에서 다형성 그리고 이것이 일부 항체에 대하여 가능한 접촉 잔기로서 또는 식별된 접촉 잔기에 가깝게 식별됨에도 불구하고)에 교차-반응도를 제공하고 인간과 사이노 V δ 1 사이 교차-반응도 (인간과 사이노 TRDV1 서열 사이 상이한 서열번호: 272 및 308의 아미노산 잔기 37 내지 77의 영역 내에서 발생하는 잔기 42, 50, 54, 59, 60, 68, 73, 75 및 76의 모두에도 불구하고)를 제공하는 항-V δ 1 항체의 제공을 허용하기 때문이다.
- [1196] **ADT1-4-유래 항체의 에피토프**
- [1197] ADT1-4-유래 항체는 ADT1-4 모체 항체와 동일한 또는 실질적으로 동일한 에피토프를 결합시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 특히 ADT1-4 모체 항체에서 유래 또는 이에 관련된 항체에 관련한 것들에서, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호: 272 (또는 서열번호: 306)의 아미노산 영역 37 내지 77 내에서, 예를 들어 아미노산 영역 37-53 및/또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어지는 에피토프를 결합시킨다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272 (또는 서열번호: 306)의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272 (또는 서열번호: 306)의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77로 이루어진다.
- [1198] ADT1-4-유래 항체는 또한 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 사이노 가변 델타 1 (V δ 1)쇄의 에피토프, 일명 사이노 TRDV1 (서열번호: 308)에 결합한다. 그러므로, 일부 구현예에서, 특히 G04 모체 항체에서 유래된 또는 이에 관련된 항체에 관련한 것들에서, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호: 308의 아미노산 영역 37 내지 77 내에서, 예를 들어 아미노산 영역 37-53 및/또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어지는 에피토프를 결합시킨다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 308의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 308의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77로 이루어진다.
- [1199] 특히 ADT1-4-유래 항체의 교차-반응도, 및 TRDV1의 다형성 변이체에 결합하는 본원에 개시된 항체의 능력을 감안하면, 일부 구현예에서, 특히 G04 모체 항체에서 유래된 또는 이에 관련된 항체에 관련한 것들에서, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호: 272, 306 및 308의 아미노산 영역 37 내지 77 내에서, 예를 들어 아미노산 영역 37-53 및/또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어지는 에피토프를 결합시킨다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272, 306 및 308의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272, 306 및 308의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77로 이루어진다.

- [1200] 인간 및 사이노 TRDV1 서열들 사이 교차-반응도를 제공하면서 상기 기재된 것들과 같은 에피토프를 포함하거나 이로 이루어지는 항체의 제공은 2개 종으로부터 이들 서열 사이 아미노산 변이체의 위치를 감안하면 놀랍다.
- [1201] **ADT1-7-유래 항체의 에피토프**
- [1202] ADT1-7-유래 항체는 ADT1-7 모체 항체와 동일한 또는 실질적으로 동일한 에피토프를 결합시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 특히 ADT1-7 모체 항체에서 유래된 또는 이에 관련된 항체에 관련한 것들에서, 항-Vδ1 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호: 272 (또는 서열번호: 306)의 아미노산 영역 5-20 및/또는 62-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어지는 에피토프를 결합시킨다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272 (또는 서열번호: 306)의 아미노산 잔기 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 에피토프는 서열번호: 272 (또는 서열번호: 306)의 아미노산 잔기 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77로 이루어진다.
- [1203] **프레임워크 및 기타 서열**
- [1204] 적합하게 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 및 VL 영역은 4개 프레임워크 영역 (FR1-FR4)을 각각 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 2 내지 25 (예를 들어 G04에서 유래된 경쇄 가변 서열의 경우에), 서열번호: 27 내지 50 (예를 들어 G04에서 유래된 중쇄 가변 서열의 경우에), 서열번호: 107 내지 117 (예를 들어 E07에서 유래된 경쇄 가변 서열의 경우에) 또는 서열번호: 119 내지 129 (예를 들어 E07에서 유래된 중쇄 가변 서열의 경우에) 중 임의의 하나에서 프레임워크 영역과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 프레임워크 영역 (예를 들면 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 2 내지 25 (예를 들어 G04에서 유래된 경쇄 가변 서열의 경우에), 서열번호: 27 내지 50 (예를 들어 G04에서 유래된 중쇄 가변 서열의 경우에), 서열번호: 107 내지 117 (예를 들어 E07에서 유래된 경쇄 가변 서열의 경우에) 또는 서열번호: 119 내지 129 (예를 들어 E07에서 유래된 중쇄 가변 서열의 경우에) 중 임의의 하나에서 프레임워크 영역과 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 프레임워크 영역 (예를 들면 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 2 내지 25 (예를 들어 G04에서 유래된 경쇄 가변 서열의 경우에), 서열번호: 27 내지 50 (예를 들어 G04에서 유래된 중쇄 가변 서열의 경우에), 서열번호: 107 내지 117 (예를 들어 E07에서 유래된 경쇄 가변 서열의 경우에) 또는 서열번호: 119 내지 129 (예를 들어 E07에서 유래된 중쇄 가변 서열의 경우에) 중 임의의 하나에서 서열로 이루어지는 프레임워크 영역 (예를 들면 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)을 포함한다.
- [1205] 일부 구현예에서, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 (즉 중 프레임워크 1 영역) 서열; 서열번호: 172의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열; 서열번호: 173의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열; 서열번호: 174의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열; 서열번호: 175의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열; 서열번호: 176의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열; 서열번호: 177 또는 178의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및/또는 서열번호: 179, 180, 181 또는 182의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열을 포함할 수 있다.
- [1206] 일부 구현예에서, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 (즉 중 프레임워크 1 영역) 서열; 서열번호: 172의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열; 서열번호: 173의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열; 서열번호: 174의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열; 서열번호: 175의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열; 서열번호: 176의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열; 서열번호: 177의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및/또는 서열번호: 179, 180, 181 또는 182의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열을 포함할 수 있다.
- [1207] 일부 구현예에서, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 (즉 중 프레임워크 1 영역) 서열; 서열번호: 172의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열; 서열번호: 173의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열; 서열번호: 174의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열; 서열번호: 175의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열; 서열번호: 176의 서

열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열; 서열번호: 177의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및/또는 서열번호: 179 또는 181의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열을 포함할 수 있다.

[1208] 일부 구현예에서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 189의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열; 서열번호: 190의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열; 서열번호: 191의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열; 서열번호: 192의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열; 서열번호: 193 및 194의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열; 서열번호: 195의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열; 서열번호: 196의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및 서열번호: 197의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열을 포함할 수 있다.

[1209] 일부 구현예에서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 189의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열; 서열번호: 190의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열; 서열번호: 191의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열; 서열번호: 192의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열; 서열번호: 193의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열; 서열번호: 195의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열; 서열번호: 196의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및 서열번호: 197의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열을 포함할 수 있다.

[1210] 양쪽 VH 및 VL 영역을 포함하는 단편의 경우에, 이들은 어느 한쪽 공유적으로 (예를 들면 디설피드 결합 또는 링커를 통해) 또는 비-공유적으로 회합될 수 있다. 본원에 기재된 항체 단편은 scFv, 즉 링커에 의해 연합된 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 단편을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, VH 및 VL 영역은 (예를 들면 합성) 폴리펩타이드 링커에 의해 연합된다. 폴리펩타이드 링커는 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 링커를 포함할 수 있고, 식중 $n = 1$ 내지 8, 예를 들면 2, 3, 4, 5 또는 7이다. 폴리펩타이드 링커는 $[(\text{Gly}_4\text{Ser})_n(\text{Gly}_3\text{AlaSer})_m]_p$ 링커를 포함할 수 있고, 식중 $n = 1$ 내지 8, 예를 들면 2, 3, 4, 5 또는 7, $m = 1$ 내지 8, 예를 들면 0, 1, 2 또는 3, 및 $p = 1$ 내지 8, 예를 들면 1, 2 또는 3이다. 추가 구현예에서, 링커는 서열번호: 291을 포함한다. 추가 구현예에서, 링커는 서열번호: 291로 이루어진다.

[1211] 번역, 정제 및 검출을 돕기 위해 scFv 작제물이 N-말단 및 C-말단 변형을 포함하도록 설계 및 제조될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, scFv 서열의 N-말단에서, 추가의 메티오닌 및/또는 알라닌 아미노산 잔기는 정규 VH 서열 (예를 들면 시작 QVQ 또는 EVQ) 앞에 포함될 수 있다. C-말단 (즉 IMGT 정의에 따라 정규 성숙한 VL 도메인 서열 단부에 대한 C-말단)에서, 정제 및 검출을 돕기 위해 추가의 서열 에컨대 (i) 불변 도메인의 부분적 서열 및/또는 (ii) 태그, 에컨대 His-태그 및 플래그-태그 (예를 들어 서열번호: 292 내지 295의 임의의 것의 태그)를 포함하는 추가의 합성 서열이 포함될 수 있다.

[1212] 본원에 기재된 대로, 항체는 임의의 형식일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항체는 IgG1 (예를 들면 인간 IgG1) 형식이다 (즉 항체는 인간 IgG1 항체이다).

[1213] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 296 또는 서열번호: 307의 서열 (또는 서열번호: 296 또는 서열번호: 307과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는 경쇄 불변 영역 및/또는 서열번호: 297 또는 서열번호: 298의 서열 (또는 서열번호: 297 또는 서열번호: 298과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역의 이펙터 기능은 감소 또는 무능해질 수 있다 (이펙터 기능 무능 돌연변이). 이펙터 기능을 약화시키는데 적합한 돌연변이는 당업자에 알려진다. 예를 들어, EU 넘버링에 따라 L235A 및/또는 G237A 돌연변이 ("LAGA") 또는 L234A 및/또는 L235A 돌연변이 ("LALA"). 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 296의 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역 및/또는 서열번호: 297 또는 서열번호: 298의 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[1214] **경쟁 항체**

[1215] 일 구현예에서, 항체는 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 동일한, 또는 본질적으로 동일한 에피토프에 결합하거나, 이와 경쟁한다. 당업계에 알려진 일상적 방법을 사용함으로써 항체가 참조 항-V δ 1 항체와 동일한 에피토프에 결합하거나, 이와 결합에 대하여 경쟁하는지 여부를 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 테스트 항체가 본 발명의 참조 항-V δ 1 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지를 결정하기 위해, 참조 항체는 포

화 조건 하에서 Vδ1 단백질 또는 펩타이드에 결합하게 된다. 다음으로, Vδ1 쇠에 결합하는 테스트 항체의 능력은 평가된다. 테스트 항체가 참조 항-Vδ1 항체와 포화 결합 이후 Vδ1에 결합할 수 있다면, 테스트 항체가 참조 항-Vδ1 항체보다 상이한 에피토프에 결합한다고 결론지을 수 있다. 다른 한편으로, 테스트 항체가 참조 항-Vδ1 항체와 포화 결합 이후 Vδ1 쇠에 결합할 수 없다면, 테스트 항체는 본 발명의 참조 항-Vδ1 항체에 의해 결합된 에피토프와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다.

[1216] 본 발명은 또한 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 기재된 예시적 항체의 임의의 것의 CDR 서열을 갖는 항체와 Vδ1에의 결합에 대하여 경쟁하는 항-Vδ1 항체를 포함한다. 예를 들어, 경쟁적 검정은 단백질, 항체, 및 다른 길항제가 본 발명의 항체와 Vδ1 쇠에의 결합에 대하여 경쟁하고/거나 에피토프를 공유하는지를 결정하기 위해 본 발명의 항체로 수행될 수 있다. 이들 검정은 당업자에게 용이하게 알려지고; 이들은 단백질 상의 결합 부위, 예를 들면 Vδ1의 제한된 수에 대하여 길항제 또는 리간드 사이 경쟁을 평가한다. 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)은 경쟁 전후 부동화 또는 불용화되고 Vδ1 쇠에 결합된 샘플은 미결합된 샘플로부터, 예를 들어, 디켄팅 (항체가 사전-불용성화된 경우)에 의해 또는 원심분리 (항체가 경쟁적 반응 후 침전된 경우)에 의해 분리된다. 또한, 경쟁적 결합은 기능이 단백질에 대한 항체의 결합 또는 결합의 부족에 의해 변경되는지 여부, 예를 들면 항체 분자가, 예를 들어, 표지의 효소적 활성을 억제 또는 강화하는지 여부에 의해 결정될 수 있다. ELISA 및 다른 기능적 검정은 당업계에 알려진 그리고 본원에 기재된 대로 사용될 수 있다.

[1217] 2개 항체는 표적 항원에 다른 것의 결합을 각각 경쟁적으로 억제 (차단)한다면 동일한 또는 중첩 에피토프에 결합한다. 즉, 1-, 5-, 10-, 20- 또는 100-배 과량의 1개 항체는 경쟁적 결합 검정에서 측정된 경우에 적어도 50% 그러나 바람직하게는 75%, 90% 또는 심지어 99% 만큼 다른 것의 결합을 억제시킨다. 대안적으로, 2개 항체는 1개 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 표적 항원에서 본질적으로 모든 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소 또는 제거한다면 동일한 에피토프를 갖는다.

[1218] 추가의 일상적 실험작업 (예를 들면 펩타이드 돌연변이 및 결합 분석)은 그 다음 테스트 항체의 관찰된 결합 부족이 정말로 참조 항체와 동일한 에피토프에 대한 결합 때문인지 여부 또는 입체적 차단 (또는 또 다른 현상)이 관찰된 결합의 부족을 책임지는지를 확인하기 위해 실시될 수 있다. 이 종류의 실험은 당업계에 이용가능한 ELISA, RIA, 표면 플라즈몬 공명, 유세포 분석법 또는 임의의 다른 정량적 또는 정성적 항체-결합 검정을 사용하여 수행될 수 있다.

[1219] 항체 결합 및 항체의 약리학적 특성

[1220] 본 발명의 항체는 선호성 결합 및/또는 약리학적 특성을, 예를 들어 아래 기재된 대로 가질 수 있다.

[1221] 결합 친화도 (K_D)

[1222] 일반적으로 말해서, 친화도 성숙된 클론은 모체 클론보다 더 높은 그들의 항원(들)에 대한 친화도를 가질 것이다. 예를 들어, 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에 대한 친화도는 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 100% 또는 적어도 500% 더 큰 친화도일 것이다.

[1223] 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에 결합할 수 있다.

[1224] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만, 바람직하게는 약 5 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에의 결합으로서 추가로 정의될 수 있다.

[1225] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1226] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 (그러나 ADT1-4-138 제외)에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만, 바람직하게는 약 5 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1227] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 구성원 ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-53, ADT1-4-2,

ADT1-4-86, ADT1-4-112, ADT1-4-143 및/또는 ADT1-4-1에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만, 바람직하게는 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1228] 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1 (서열번호 308)에 결합할 수 있다.

[1229] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1230] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 구성원 ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-53, ADT1-4-2, ADT1-4-86, ADT1-4-112, ADT1-4-143 및/또는 ADT1-4-1에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 50 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1231] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 것들에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1232] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 (그러나 ADT1-4-138 제외)에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고 약 100 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있다. 바람직하게는 이 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 5 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고 약 50 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1233] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 구성원 ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-53, ADT1-4-2, ADT1-4-86, ADT1-4-112, ADT1-4-143 및/또는 ADT1-4-1에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고 50 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있다. 바람직하게는 이 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고 약 50 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1234] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-7 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만, 바람직하게는 약 5 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있다.

[1235] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합 친화도는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 직접적으로 또는 간접적으로 (예를 들면 항-인간 IgG Fc로 포착에 의해) 센서 (예를 들면 아민 고정량 칩 또는 등가물)의 표면 상에 코팅함으로써 확립되고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 (즉 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄)에 의해 결합된 표적은 결합을 검출하기 위해 칩 위로 유동된다. 적합하게, (또한 Sierra SPR-32로서 지칭될 수 있는) MASS-2 계기는 25 °C에 PBS + 0.02 % Tween 20 운용 완충액에서 30 μ l/분으로 사용된다.

[1236] 항체 기능을 정의하는데 사용될 수 있는 다른 검정이 본원에 기재된다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $\gamma\delta$ TCR 관여, 예를 들면 항체 결합시 $\gamma\delta$ TCR의 하향조절 측정하기에 의해 평가될 수 있다. (임의로 세포의 표면 상에서 제시된) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적용 이후 $\gamma\delta$ TCR의 표면 발현은, 예를 들면 유세포 분석법에 의해 측정될 수 있다. 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화를 측정함으로써 또한 평가될 수 있다. 예를 들어, 세포 탈과립화를 위한 마커인 CD107a의 발현은, 예를 들면 유세포 분석법에 의해 $\gamma\delta$ T 세포에 (임의로 세포의 표면 상에서 제시된) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적용 이후 측정될 수 있다. 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (항체가 $\gamma\delta$ T 세포의 사멸 활성화에서 효과가 있는지를 테스트하기 위해) $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸 활성을 측정함으로써 또한

평가될 수 있다. 예를 들어, 표적 세포는 (임의로 세포의 표면 상에서 제시된) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 존재 하에서 $\gamma \delta$ T 세포와 인큐베이션될 수 있다. 인큐베이션 이후, 배양물은 세포 생존력 염료로 염색되어 살아있는 및 죽은 표적 세포 사이를 구별할 수 있다. 죽은 세포의 분율은 그 다음, 예를 들면 유세포 분석법에 의해 측정될 수 있다.

[1237] **억제 농도 (IC50 및 IC90)**

[1238] TCR 하향조절

[1239] TCR 하향 조절은 본원에 기재된 검정에 따라 측정될 수 있다. 예를 들어, 테스트될 항체는 $\gamma \delta$ T 세포의 배양물로 상이한 농도에서 인큐베이션될 수 있고 하향조절은 측정될 수 있다. 세포 사멸 (예를 들어 THP-1 세포 사멸)을 측정하면, $\gamma \delta$ T 세포는 적합한 세포주, 예를 들어 THP-1 세포와 공-배양된다. TCR 하향 조절은 유세포 분석법에 의해 측정될 수 있다. 세포 사멸은 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 유세포 분석법에 의해 성취될 수 있다. 모체 항체 (예를 들면 ADT1-7 및 ADT1-4)를 이용한 초기 TCR 하향조절 연구의 경우에, TCR 하향조절 검정은 Fc 감마 수용체 +ve THP-1 세포 상에 항체 '로딩'을 포함하였다 (실시예 1, 실시예 6 및 표 5 참조). 이와 같이, 이 경우에 항체는 $\gamma \delta$ T 세포와 공-인큐베이션 전에 세포 표면 상에 제시된다. 이러한 로딩은 이로써 TCR 관여시 가교 효과를 탐구하기 위한 최대 기회를 제공한다. Fc 수용체 +ve 세포 상에 항체를 로딩하는 것 외에, 항체를 고체-표면 상에 제시하기 위한 대안적 유사 접근법은 항체를 (소위 플레이트-결합된) 플레이트 상에 사전-인큐베이션하기, 또는 항체를 제시하기 위한 담체 비드의 사용을 포함할 수 있다. 모든 이러한 검정에서, 그리고 일단 고체 표면 상에서 제시되면, 표적 수용체 (이 경우에 $\gamma \delta$ T 세포 수용체)의 관여시 항체에 의해 부여된 기술적 효과를 조사 및 측정하는 것이 전형적이고, 이 식으로 항체를 제시하는 것은, 특히 면역 세포 수용체 표적 및 복합체의 항체 관여 예컨대 표적 예컨대 CD3, CD28 등의 항체 관여의 효과를 탐구하는 경우, 일반적이다.

[1240] 대조적으로, 본원에 기재된 대로 본 발명의 친화도 성숙된 항체의 경우, 본 발명자들은 최대한 친화도 성숙의 영향을 세밀히 조사하고 비교하기 원했고 그러므로 본 발명자들은 더욱 '가용성' TCR 하향조절 검정 형식에서 이들 항체의 능력을 탐구하였다. 용액내 효과 평가하기는 또한 더욱 생리학적으로 관련할 수 있다. 이들 이유로, 그리고 달리 표시되지 않는 한, 친화도-성숙된 항체, 다중특이적 항체, 또는 이의 단편의 효과가 측정 또는 특성규명되고 모체 항체와 비교되는 모든 TCR 하향조절 세포-기반 실험에서 (예를 들면 도 35 참조), 가용성 검정 형식이 탐구된다. 이 더욱 엄격한 가용성 검정 이용하기의 IC50 차이는 아래 요약되고 여기서 예시 모체 분자 (ADT1-4)에 대하여 EC50 값의 TCR 하향조절은 양쪽 접근법을 통해 요약된다.

[1241] TCR 하향조절: '제시된' 대 '가용성' 검정 형식:

[1242] ADT1-4 IC50 (THP-1 세포 상에 로딩됨): 0.01-0.05 $\mu\text{g/ml}$ = 0.065nM 내지 0.325nM

[1243] (실시예 1, 실시예 6, 및 표 5 참조)

[1244] 대

[1245] ADT1-4 IC50 (가용성 검정, 용액에 첨가됨) = 38.28 nM

[1246] (참조 도 35 F)

[1247] 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만의 IC50을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 10nM 미만이다.

[1248] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만의 IC50 및/또는 TCR 하향조절에 대하여 약 100nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 10nM 미만이고 IC90은 약 50nM 미만이다.

[1249] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 (그러나 ADT1-4-138 제외)에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만의 IC50 및/또는 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 0.5nM 미만이고 IC90은 약 5nM 미만이다.

[1250] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 구성원 ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-53, ADT1-4-2, ADT1-4-86, ADT1-4-112, ADT1-4-143 및/또는 ADT1-4-1에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합

단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만의 IC50 및/또는 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 0.5nM 미만이고 IC90은 약 5nM 미만이다.

- [1251] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-7 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만의 IC50을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 10nM 미만이다.
- [1252] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-7 계통 구성원 ADT1-7-20 또는 ADT1-7-3에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCR 하향조절에 대하여 약 5nM 미만의 IC50 및/또는 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 10nM 미만이고 IC90은 약 5nM 미만이다.
- [1253] THP-1 세포 사멸
- [1254] 세포 사멸은 본원에 기재된 검정에 따라 측정될 수 있다. 예를 들어, 테스트될 항체는 $\gamma \delta$ T 세포 및 종양 세포 (예를 들어 THP-1 세포)의 공-배양물과 상이한 농도에서 인큐베이션될 수 있다. 세포 사멸은 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 유세포 분석법에 의해 측정될 수 있다.
- [1255] 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 5nM 미만이고 IC90은 약 50nM 미만이다.
- [1256] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 5nM 미만이고 IC90은 약 50nM 미만이다.
- [1257] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-7 계통에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 1nM 미만이고 IC90은 약 50nM 미만이다.
- [1258] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-7 계통 구성원 ADT1-7-20 또는 ADT1-7-3에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만의 IC90을 가질 수 있다. 바람직하게는 IC50은 약 1nM 미만이고 IC90은 약 5nM 미만이다.
- [1259] 물론, 항체의 유리한 약리학적 프로파일은 항체가 다양한 테스트된 특성에 대하여 유리한 K_D 및 유리한 IC50 및/또는 IC90 값을 나타내도록 조합될 수 있다.
- [1260] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1261] · 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에 결합할 수 있고;
- [1262] · 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1 (서열번호 308)에 임의로 결합할 수 있고;
- [1263] · TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고;
- [1264] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고
- [1265] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1266] 일부 구현예에서, 특히 ADT1-4 계통에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1267] · 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1268] · 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있고;

- [1269] · TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 100nM 미만 (약 50nM 미만)의 IC90을 가질 수 있고;
- [1270] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고
- [1271] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1272] 일부 구현예에서, ADT1-4 계통 (그러나 ADT1-4-138 제외)에 관련한 또는 이에서 유래된 예를 들어 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1273] · 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1274] · 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1275] · TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가질 수 있고;
- [1276] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고
- [1277] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1278] 일부 구현예에서, 예를 들어 ADT1-4 계통 구성원 ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-53, ADT1-4-2, ADT1-4-86, ADT1-4-112, ADT1-4-143 및/또는 ADT1-4-1에 관련한 또는 이에서 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1279] · 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1280] · 약 50 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1281] · TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가질 수 있고;
- [1282] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고
- [1283] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1284] 일부 구현예에서, 특히 ADT1-7 계통에 관련한 것들에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1285] · 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1286] · TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고;
- [1287] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고
- [1288] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1289] 일부 구현예에서, 특히 ADT1-7 계통 ADT1-7-20 또는 ADT1-7-3에 관련한 것들에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1290] · 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합할 수 있고;
- [1291] · TCR 하향조절에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고;
- [1292] · TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5nM 미만)의 IC90을 가질 수 있고;
- [1293] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있고
- [1294] · THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1295] **ADT1-4 계통의 항체의 약리학적 특성**
- [1296] ADT1-4-105의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.

- [1297] ADT1-4-107의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1298] ADT1-4-110의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1299] ADT1-4-112의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1300] ADT1-4-117의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1301] ADT1-4-19의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 1 nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1302] ADT1-4-21의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1303] ADT1-4-31의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1304] ADT1-4-139의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1305] ADT1-4-4의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는

는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.

- [1306] ADT1-4-143의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1307] ADT1-4-53의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1308] ADT1-4-173의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1309] ADT1-4-2의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 1 nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1310] ADT1-4-8의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1311] ADT1-4-82의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1312] ADT1-4-83의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1313] ADT1-4-3의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1314] ADT1-4-84의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1315] ADT1-4-86의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정

퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.

[1316] ADT1-4-95의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 50 nM 미만의 K_D 를 가질 수 있다.

[1317] ADT1-4-1의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 1 nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.

[1318] ADT1-4-6의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 1 nM 미만 (바람직하게는 약 0.5 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.

[1319] ADT1-4-138의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.

[1320] ADT1-7 계통의 항체의 약리학적 특성

[1321] ADT1-7-10의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.

[1322] ADT1-7-15의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.

[1323] ADT1-7-17의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.

[1324] ADT1-7-18의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.

- [1325] ADT1-7-19의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1326] ADT1-7-20의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 5 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1327] ADT1-7-22의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1328] ADT1-7-23의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1329] ADT1-7-42의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다.
- [1330] ADT1-7-3의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 5 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 TCR 하향 조절에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가질 수 있다.
- [1331] ADT1-7-61의 또는 이에서 유래된 항체 (예를 들어 이의 단편, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나 거기에 특정 퍼센트 동일성을 갖는 변이체)는 인간 TRDV1에 대하여 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 를 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 TCR 하향 조절에 대하여 약 50 nM 미만 (바람직하게는 약 10 nM 미만)의 IC50을 가질 수 있다. 이러한 항체는 대안적으로 또는 추가적으로 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50 및/또는 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만의 IC90을 가질 수 있다.
- [1332] **항체의 기타 기능적 특성**
- [1333] 본 발명의 항체는 유리한 기능적 프로파일을 갖는다. 특히, V δ 1 T-세포의 고갈에 집중하는 선행 기술의 항-V δ 1 항체와 달리, 본 발명의 항체는 V δ 1 T-세포의 활성화에 유용하다. 이들이 결합하는 T-세포 상에서 TCR의 하향조절을 이들이 야기시킬 수 있어도, 이들은 V δ 1 T-세포 고갈을 야기시키지 않지만, 오히려 이들은 T-세포를 자극하고 그러므로 T-세포의 이 구획의 활성화에서 유익할 치료적 설정에서 유용할 수 있다. V δ 1 T-세포의 활성화는 활성화 마커 예컨대 CD25 및 Ki67 및 탈과립화 마커 CD107a에서의 변화인 TCR 하향조절을 통해서 명백하다. V δ 1 T-세포의 활성화는 차례로 염증성 사이토카인 예컨대 INF γ 및 TNF α 의 방출을 촉발시켜 면역 라이센싱을 촉진시킨다. 놀랍게도, TRDV1에 대하여 적합하게 높은 친화도를 갖는 항체는 증가된 V δ 1 T-세포 사멸을 유인하고, CD3을 표적하는 (예를 들어) 항체와 달리, 높은 친화도 항체의 제공은 CD3을 통해 대규모 활성화와 연관된 역효과 없이 가능하다. 차례로, 높은 친화도 항체는 중앙-침윤 림프구 (TIL)를 통해 강한 면역자극성 효과를 유도할 수 있다. 이것은 V δ 1 세포의 최소 소진 또는 사멸로 달성될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 항체는 작용성 항체로 간주될 수 있다.
- [1334] 본 발명의 일 구현예에서, 다음을 특징으로 하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:

- [1335] a) V δ 1 T-세포 상에서 TCR의 하향조절을 야기시킴;
- [1336] b) CDC 또는 ADCC를 나타내지 않음; 및
- [1337] c) V δ 1 T-세포를 고갈시키지 않음.
- [1338] 일부 구현예에서, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편은 또한 V δ 1 T-세포 증식을 자극한다.
- [1339] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 nM 미만, 바람직하게는 약 5 nM 미만의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에의 결합으로서 추가로 정의될 수 있다.
- [1340] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 논의된 대로 유리한 K_D , IC50 및/또는 IC90 값을 갖는 것으로서 추가로 정의될 수 있다.
- [1341] T-세포 고갈은 T 세포사 제거 또는 감소의 과정이다. V δ 1 T 세포를 고갈시키지 않는 항체 또는 항원 결합 단편 지칭은 본원에 기재된 대로 본 발명의 항체들 중 하나 이상에 의해 인큐베이션된 때 (예를 들어 항체가 IgG1 항체로서 제공되는 때), 그리고 제어된 연구에서 적합한 수단을 통해 (예를 들어 제어된 유세포 분석법 방법론을 통해 또는 예컨대 도 41 및 도 55에 기재된 다른 확립된 제어된 검정을 통해) 임의에 의해 측정된 경우에 생존 가능한 V δ 1 T+ 세포 집단의 약 30% 미만 또는 약 20% 미만 (바람직하게는 약 10% 미만)의 고갈을 지칭한다.
- [1342] ADCC 및 CDC는 T-세포 고갈이 발생할 수 있는 기전이다. ADCC 또는 CDC를 야기시키지 않는 본원에 항체 또는 항원 결합 단편 지칭은 본원에 기재된 대로 본 발명의 항체들 중 하나 이상에 의해 인큐베이션된 때 (예를 들어 항체가 IgG1 항체로서 제공되는 때), 적합한 수단을 통해 (예를 들어 제어된 유세포 분석법 방법론을 통해 또는 예컨대 도 41에 기재된 다른 확립된 제어된 검정을 통해) 임의에 의해 측정된 경우에 ADCC 및/또는 CDC를 통해 생존가능한 V δ 1 T+ 세포 집단의 약 30% 미만 또는 약 20% 미만 (바람직하게는 약 10% 미만)의 고갈을 지칭한다.
- [1343] 일 구현예에서, IL-17A의 분비를 유도하지 않는 것을 특징으로 하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. IL-17A (인터류킨-17A)는 활성화된 T-세포에 의해 생산되는 전-종양형성 사이토카인이다. IL-17A는 종양 성장을 향상시킬 수 있고 항-암 면역 반응을 둔화시킬 수 있다. 도 63, G 내지 I에 도시된 대로, 항-v δ 1 항체는 V δ 1+ve 세포를 포함하는 인간 림프구를 포함하는 세포의 집단에 첨가된 때 IL-17A의 분비를 유도하지 않는 반면 비교기 항-CD3 항체 예컨대 OKT 3은 IL17A를 이러한 상황에서 유도한다. 그러므로, IL-17A의 분비를 유도하지 않는 본원에 항체 또는 항원 결합 단편 지칭은 (OKT 3; 도 63 G 내지 I에 이용된 항-CD3 비교기에 의해 전형화된) 이러한 상황에서 비교기 항-CD3 항체에 의해 유도된 IL-17A 분비의 약 30% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만 유도하기를 지칭한다.
- [1344] **항체 변형**
- [1345] 항체 및 이의 단편은 알려진 방법을 사용하여 다른 식으로 변형될 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자에 대한 서열 변형은 당업자에 의해 용이하게 편입될 수 있다. 하기 예는 비-제한이다.
- [1346] 항체 발현 및 파지 라이브러리로부터의 서열 회수 동안, 원하는 항체 가변 도메인은 서브클로닝에 의해 전장 IgG로 재-형식화될 수 있다. 과정을 가속화하기 위해, 가변 도메인은 제한 효소를 사용하여 종종 이동된다. 이들 고유한 제한 부위는 추가의/대안적 아미노산을 도입할 수 있고 정규 서열에서 멀리 떨어져 있을 수 있다 (이러한 정규 서열은, 예를 들어, 국제 ImMunoGeneTics [IMGT] 정보 시스템에서 찾아질 수 있음, <http://www.imgt.org> 참조). 이들은 카파 또는 람다 경쇄 서열 변형으로서 도입될 수 있다.
- [1347] **경쇄 변형**
- [1348] 가변 경쇄 가변 서열은 전장 IgG로의 재-형식화 동안 제한 부위 (예를 들면 Nhe1-Not1)를 사용하여 클로닝될 수 있다. 더욱 구체적으로, 경쇄 N-말단에서, 추가의 Ala-Ser 서열은 모체 (비-친화도 성숙된) 항체에서 도입되어 클로닝을 지원한다. 바람직하게는, 이 추가의 AS 서열은 그 다음 추가 개발 동안 제거되어서 정규 N-말단 서열을 생성한다. 그러므로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 경쇄 함유 항체는 AS 서열을 그들의 N-말단에서 함유하지 않는다, 즉 서열번호: 26, 118, 282 내지 290 또는 313은 초기 AS 서열을 포함하지 않는다. 친화도-성숙된 항체의 경쇄 서열의 N-말단은 이미 이 AS 모티프를 포함하지 않는다.
- [1349] 추가의 아미노산 변화는 클로닝을 지원하기 위해 실시될 수 있다. 예를 들어, 카파 경쇄 (즉 B07, C05, E04,

F07, G06, G09, B09, G10, G04 및 E07)를 갖는 본원에 기재된 모체 항체의 경우, 카파 경-쇄 가변-도메인/불변 도메인 경계에서 발린-에서-알라닌 변화는 전장 서열을 제조하는 때 클로닝을 지원하기 위해 도입되었다. 이것은 카파 불변 도메인 변형을 초래하였다. 구체적으로, 이것은 (NotI 제한 부위로부터) RTAAAPS를 시작하는 불변 도메인을 초래한다. 바람직하게는, 이러한 서열은 추가 개발 동안 변형되어 RTVAAPS로 시작하는 정규 카파 경-쇄 불변 영역을 생성할 수 있다. 이러한 변형은 항체의 기능적 특성을 변화시키지 않는다. 그러므로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 카파 경쇄 함유 항체는 (예를 들어 서열번호: 296에서와 같이) 서열 RTV로 시작하는 불변 도메인을 함유한다.

[1350] 또 다른 예로서, 람다 경-쇄 가변-도메인/불변 도메인 경계에서 본원에 기재된 항체 (구체적으로 E01 및 C08)의 경우 리신-에서-알라닌 서열 변화는 클로닝을 지원하기 위해 도입되었다. 이것은 람다 불변 도메인 변형을 초래하였다. 구체적으로, 이것은 (NotI 제한 부위로부터) GQPAAPS로 시작하는 불변 도메인을 초래한다. 바람직하게는, 이 서열은 추가 개발 동안 변형되어 GQPKAAPS를 시작하는 정규 람다 경 불변 영역을 생성하였다. 그러므로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 람다 경쇄 함유 항체는 서열 GQPK로 시작하는 불변 도메인을 함유한다.

[1351] 중쇄 변형

[1352] 전형적으로, 인간 가변 중쇄 서열은 어느 한쪽 염기성 글루타민 (Q) 또는 산성 글루타메이트 (E)로 시작한다. 하지만, 양쪽 이러한 서열은 그 다음 산성 아미노산 잔기, 피로-글루타메이트 (pE)로 전환하는 것으로 알려진다. Q에서 pE 전환은 항체에 대한 전하 변화를 초래하는 반면, E에서 pE 전환은 항체의 전하를 변화시키지 않는다. 그러므로 시간 경과에 따른 가변 전하-변화를 피하기 위해 하나의 옵션은 첫째로 시작 중쇄 서열을 Q에서 E로 변형시키는 것이다. 그러므로, 일 구현예에서, 중쇄의 N-말단에서 Q 잔기를 갖는 본원에 기재된 항체의 중쇄는 N-말단에서 Q에서 E 변형을 함유할 수 있다. 특히, 서열번호: 1, 106, 276 내지 279 또는 312의 임의의 것의 초기 잔기는 Q에서 E로 변형될 수 있다. 이 구현예가 또한 이들 서열을, 예를 들어 전장 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 편입하는 임의의 구현예에 적용함이 이해될 것이다. 일부 구현예에서, 중쇄의 N-말단에서 E 잔기를 E 잔기로 치환하는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 서열번호: 2 내지 25, 107 내지 117, 273 내지 275, 280 또는 281 중 임의의 하나의 N-말단에서 E 잔기는 Q 잔기로 치환될 수 있다.

[1353] 게다가, IgG1 불변 도메인의 C-말단은 PGK로 종료한다. 하지만, 말단 염기성 리신 (K, EU 위치 447)은 그 다음 종종 발현 동안 (예를 들면 CHO 세포에서) 절단된다. 이것은 차례로 C-말단 리신 잔기의 가변된 손실을 통해서 항체에 대한 전하 변화를 초래한다. 그러므로, 하나의 옵션은 첫째로 PG로 종료하는 균일하고 일관된 중쇄 C-말단 서열을 생성하는 첫 번째 사례에서 리신을 제거하는 것이다. 대안적 옵션은 말단 G (EU 위치 446)를 또한 제거하는 것이다. 그러므로, 일 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 중쇄는 이의 C-말단에서 제거된 말단 K, 또는 말단 GK를 갖는다.

[1354] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Asn 297 (EU 넘버링 체계)에 연결된 당에 변형을 통해서 변형된 이펙터 기능을 함유한다. 추가 상기 변형에서, Asn 297은 푸코실화되지 않거나 감소된 푸코실화 (즉, 탈푸코실화된 항체 또는 비-푸코실화된 항체)를 나타낸다. 푸코실화는 분자에 당 푸코스의 부가, 예를 들어, N-글리칸, O-글리칸 및 당지질에 푸코스의 부착을 포함한다. 따라서, 탈푸코실화된 항체에서, 푸코스는 불변 영역의 탄수화물 쇄에 부착되지 않는다. 항체는 항체의 푸코실화를 억제 또는 방지하도록 변형될 수 있다. 전형적으로, 글리코실화 변형은 어느 한쪽 표적화된 조작을 통해서 또는 표적화된 또는 뜻밖의 숙주 또는 클론 선택을 통해서 대안적 글리코실화 처리 능력을 함유하는 숙주 세포에서 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 발현하기를 포함한다 (예를 들면 실시예 13 참조). 이들 및 다른 이펙터 변형은 최근 검토에서 예컨대 Xinhua Wang 등 (2018) Protein & Cell 9: 63-73에 의해 그리고 Pereira 등 (2018) mAbs 10(5): 693-711에 의해 추가로 논의되고 이들은 이로써 편입된다.

[1355] 임의적 알로타입 변형

[1356] 항체 발견 동안, 특이적 인간 알로타입은 이용될 수 있다. 임의로, 항체는 개발 동안 상이한 인간 알로타입으로 스위칭될 수 있다. 비-제한 예로써, 카파 쇄의 경우 (알로타입 넘버링을 사용하여) 3개 Km 대립유전자를 정의하는 Km1, Km1,2 및 Km3 지정된 3개 인간 알로타입이 있다: Km1은 발린 153 (IMGT V45.1) 및 류신 191 (IMGT L101)과 상관관계가 있고; Km1,2는 알라닌 153 (IMGT A45.1) 및 류신 191 (IMGT L101)과 상관관계가 있고; Km3은 알라닌 153 (IMGT A45.1) 및 발린 191 (IMGT V101)과 상관관계가 있다. 임의로, 그러므로 표준 클로닝 접근법에 의해 서열을 하나의 알로타입에서 또 다른 것으로 변형시킬 수 있다. 예를 들어, L191V (IMGT L101V) 변화는 Km1,2 알로타입을 Km3 알로타입으로 전환할 것이다. 이러한 알로타입에 관한 추가 참조의 경우 본원에 참조로 편입되는 Jefferis 및 Lefranc (2009) Mabs 1(4):332-8 참조.

- [1357] 그러므로 일 구현예에서 본원에 기재된 항체는 동일한 유전자의 또 다른 인간 알로타입에서 유래된 아미노산 치환을 함유한다. 추가 구현예에서, 항체는 km1,2에서 km3 알로타입으로 c-도메인을 전환하기 위해 카파 쇠에 L191V (IMGT L101V) 치환을 함유한다.
- [1358] **다중특이적 항체**
- [1359] 본 발명의 항체는 단일특이적일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 다중특이적 항체가 아니다. 일부 구현예에서, 항체는 이중특이적 항체가 아니다. 하지만, 본 발명은 또한 다중특이적 항체를 제공한다. 그러므로, 항체는 추가의 표적을 결합시킬 수 있고 그러므로 이중특이적 또는 다중특이적일 수 있다. 다중특이적 항체는 1개 표적 폴리펩타이드의 상이한 에피토프에 특이적일 수 있거나 1개 초과 표적 폴리펩타이드에 특이적일 수 있다. 그러므로, 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V δ 1에 대한 제1 결합 특이성 그리고 제2 표적 에피토프 또는 항원에 대하여 제2 결합 특이성을 포함한다.
- [1360] 특히, 본 발명은 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠 및 제2 항원을 표적하는 다중특이적 항체의 새로운 부류를 제공한다. 제2 항원은, 예를 들어, 암 항원 또는 암-연관 항원 (예컨대 TAA)일 수 있으므로 그래서 항체는 T-세포 인게이지 (TCE)로서 지칭될 수 있다. 대안적으로, 제2 항원은, 예를 들어, 면역조절성 항원일 수 있고, 그래서 항체는 이중 면역조절성 항체일 수 있다. 그래서, 본 발명의 다중특이적 항체는 2개 부류로 나누어질 수 있다. 첫 번째는 T-세포 인게이지인 다중특이적 항체이다. 두 번째는 이중 면역조절제 (Dis)인 다중특이적 항체이다.
- [1361] 본 발명의 TCE는 선행 기술의 TCE보다 몇몇 이점을 제공한다. 특히, TCE는 완전히 신규하고 별개의 기전을 통해 T-세포 수용체 복합체를 표적화함으로써 선행 기술의 TCE와 연관된 다수의 과제를 극복할 수 있다. 정말로, TRDV1 도메인 상에서 에피토프에 결합을 통해서만 T-세포 수용체 복합체를 특이적으로 표적화 (및 활성화)함으로써, 다음을 포함하는 다수의 이점은 실현된다:
- [1362] · 모든 T-세포보다 T-세포의 하위집합만을 관여함 (예를 들면 암 설정에서 T-reg의 관여가 바람직하지 않을 수 있음);
- [1363] · 주로 '조직-상주'이고 존재가 종종 암/종양 설정에서 양호한 예후와 긍정적인 상관관계가 있는 T-세포의 하위집합 (TRDV1+ T-세포)만을 관여함;
- [1364] · TRDV1 관여를 통해 T-세포 수용체 복합체를 활성화시킴으로써 더 많은 임의성 (예를 들면 본 발명의 항체에서와 같이, 이 결합 도메인의 친화도 증가하기) 제공함. 예를 들어, CD3을 통해서보다 TRDV1 도메인을 통해서만 T-세포 수용체 복합체를 관여시키는 재조합 TCE를 개발함으로써, 증가된 친화도는 더욱 유리한 기능을 구동할 수 있다. 예를 들어, 고-친화도 TRDV1-결합 TCE는 T-세포를 활성화할 수 있지만 소진하지 않음; 및/또는
- [1365] · TCE 복합체를 상기 신규한 수단을 통해 그리고 재조합 TRDV1 결합 도메인을 통해 관여하기는 덜 해로운 효과를 초래할 수 있고 그래서 Fc 기능성을 상기 TCE 모이어티에서 약화시키는 필요를 감소시킬 수 있다. 약화되지 않은 Fc 기능을 가진 TCE가 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC) 효과를 유도할 것이고 이로써 항체에 의해 인식된 $\gamma\delta$ T-세포의 집단을 고갈시킬 것이 일반적으로 예상될 것이다. 하지만, 몇 재차, 독성/안전성 복잡성을 피하기 위한 이러한 기능성을 약화시킴으로써, 잠재적으로 중요한 효능 각도를 또한 예를 들면 CD16+ 또는 CD32+ 또는 CD64+ 면역 세포를 관여시킴으로써, 또는 (예를 들면 더 작은 이중특이적 항체 단편 예컨대 BITE를 이용한다면) 이중특이체의 반감기를 감소시킴으로써 또한 약화시킬 수 있다. (예컨대 상기 상호작용을 감소시키도록 설계된 IgG 형식을 사용하여) Fc γ R 및 TCE의 상호작용을 감소시키는 방법은 TCE의 Fc-매개 부동화를 감소시킬 것으로 그리고 부동화된 TCE와 가교함으로써 TCR 클러스터링을 감소시킬 것으로 예상될 것이다. 상기 TCE 모이어티에서 Fc 기능성을 약화시킬 필요성 감소하기는 그 다음 추가의 임의성을, 예를 들어 TRDV1 TCE가 TRDV1+ 세포를 1개 결합 도메인을 통해 관여시킴, 제2 세포 유형 (예컨대 암성 세포)을 제2 결합 아암에 의해 관여시킴, 및 다른 이펙터 세포 예컨대 CD16+ 또는 CD32+ 또는 CD64+ 면역 세포를 기능화 Fc 도메인을 통해 관여시킴으로써 제공할 수 있다.
- [1366] · v δ 1+ T 세포 고갈시킴 없이 v δ 1 TCR을 활성화시킨다. 본원에 기재된 항체는 그러므로 CD3/ $\gamma\delta$ TCR 복합체를 관여 및 활성화시킬 수 있고 v δ 1 T 세포의 원치 않는 고갈 없이 이의 하향조절 및 표면 발현의 손실을 부여할 수 있다 (도 55 참조). 이것은 본원에 기재된 항체가 혈액, 조직 및 종양 상주 V δ 1+ T 세포의 활성화를 포함하는 기전을 통해서 질환 또는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 호전시키기 위해 질환 또는 장애를 치료하는 약제로서 이용되게 할 수 있다.

- [1367] 그러므로 본원에 기재된 대로 발견을 통해서, 본 발명자들은 신규한 부류의 재조합 TCE를 생성하였다. 구체적으로, 본 발명자들은 상기 T-세포 수용체 신호전달 복합체에서 다른 도메인보다 TRDV1 도메인을 통해 T-세포 수용체를 관여시키는 새로운 부류의 TCE를 발견하였다. 더욱 구체적으로 본 발명자들은 TRDV1 상에서 활성화 에피토프를 통해 이 복합체를 관여시키는 그리고 이전에 보고된 해로운 효과의 일부를 고-친화도 T-세포 수용체 복합체 관여에 잠재적으로 부여함 없이 더 높은 친화도에서 결합될 수 있는 새로운 부류의 TCE를 발견하였다. 추가로 이 새로운 부류의 TCE는 야생형 Fc 기능성을 또한 허용할 수 있고, 이에 따라 추가의 효능 잠재력을 또한 제공하는 이러한 식으로 관여할 수 있다.
- [1368] 본 발명의 DI는 완전히 고유한 이중 면역조절성 표적 관여의 완전 신규한 방법을 제공하여, 면역조절, 예컨대 암이 필요한 매우 가능한 범위의 신규한 요법을 제공한다. 본 발명의 DI 플랫폼은 기존 DI 접근법에 대한 중요한 대안 또는 개선을 제공할 수 있는 새로운 부류의 치료제를 제공한다. 이전에는 본원에 기재된 대로 TRDV1-특이적 결합 기능이 DI 형식으로 편입될 수 있음이 고려되지 않았다.
- [1369] 본 발명의 다중특이적 항체는 또한 동등한 단일특이적 항체와 비교하여 개선된 특성을 표시할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 다중특이적 항체는 또한 다중특이적 항체의 구성요소 부분과 동일한 항원 결합 도메인을 갖는 단일특이적 항체와 비교하여 개선된 특성을 표시할 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 재조합 다중특이적 항체는 상기 제1 단일특이적 항체의 동등한 양에 의해 부여된 세포독성과 비교하여 제2 에피토프를 발현시키는 병든 세포에 대해 증가된 감마 델타 T-세포 매개된 세포독성을 부여한다. 본 발명의 다중특이적 항체는 또한 건강한 세포를 여전히 살리면서 병든 세포에 대해 개선된 세포독성을 표시할 수 있다.
- [1370] 제2 항원의 동일성은 항체가, 본원에 논의된 대로 2개 범주: T-세포 인게이지 (TCE) 항체 또는 이중 면역조절제 (DI) 항체 중 1개에 있다면 결정한다.
- [1371] TCE에 관련한 구현예에서, 제2 항원은 암 항원 또는 암-연관 항원이다. 이러한 구현예에서, 항체는, 제1 표적 에피토프는 $\gamma \delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 ($V\delta 1$) 쇄의 에피토프인 제1 표적 에피토프; 및 제2 표적 에피토프가 암 항원 또는 암-연관 항원의 에피토프인 제2 표적 에피토프를 특이적으로 결합시킨다. 이 범주에서 구체적 가능한 제2 항원의 동일성은 본원에 논의된다. 하지만, 제2 항원은 상기 암 세포의 $V\delta 1$ -T 세포 매개된 사멸 (예를 들면 직접 사멸 또는 중앙 세포 결합시 다른 면역 세포에 신호전달의 면역 라이센싱 효과를 통해)을 촉진시키는 암 세포에 의해 발현된 임의의 항원일 수 있다. 이러한 $V\delta 1$ -세포 매개된 암 세포 사멸은 $V\delta 1$ -T 세포 및 암 세포의 공국소화, 및 다중특이적 항체의, 특히 $V\delta 1$ -T 세포의 활성화 에피토프에의 결합을 통해 $V\delta 1$ -T 세포의 활성화에 의해 촉진된다. 본 발명은 TCE-유형 항체에 대하여 완전 신규한 플랫폼을 예시한다.
- [1372] 일부 구현예에서, 제2 항원은 난소 암종의 항원이 아니다. 일부 구현예에서, 제2 항원은 Mov19+ 난소 암종의 항원이 아니다. 일부 구현예에서, 다중특이적 (적합하게 이중특이적) 항체는 Mov19+ 난소 암종 세포에 특이적으로 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 다중특이적 (적합하게 이중특이적) 항체는 알파-엽산 수용체 (알파-FR)에 특이적으로 결합하지 않는다. 알파-FR은 엽산 수용체 1, FOLR1, 엽산 수용체 알파, 또는 FR α 로서 또한 알려진다. FOLR1 유전자 (UniProt 수탁 번호 P15328)에 의해 인코딩되고 서열번호: 390의 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 다중특이적 (적합하게 이중특이적) 항체는 scFv MOV19에 의해 결합된 에피토프에 특이적으로 결합하지 않는다.
- [1373] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적 항체이고, 여기서 제2 항원은 알파-엽산 수용체가 아니다.
- [1374] 일부 구현예에서 다중특이적 항체는 재조합 숙주 세포로부터 발현된 재조합 핵산 개방 해독 프레임 또는 프레임들에 의해 인코딩된 인간 재조합 항체이다. 일부 구현예에서 다중특이적 항체는 B-세포 융합 하이브리도마 기술에서 유래된 설치류 또는 다른 비-인간 항체가 아니다. 일부 구현예에서 다중특이적 항체는 비-인간 동물 종에서만 발견된 비-인간 IgG 불변 도메인 서열, 예컨대 설치류-유래 하이브리도마에서 발견된 서열을 포함하지 않는다.
- [1375] DI에 관련한 구현예에서, 제2 항원은 면역조절성 항원이다. 이러한 구현예에서, 항체는 제1 표적 에피토프가 $\gamma \delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 ($V\delta 1$) 쇄의 에피토프인 제1 표적 에피토프; 및 제2 표적 에피토프가 면역조절성 항원인 제2 표적 에피토프를 특이적으로 결합시킨다. "면역조절성 항원"은 항체- 및/또는 세포-매개 면역성을 조절 (예를 들어 촉진)하는 항원이다. 면역조절성 항원은 T-세포의 세포 표면 상에서 존재하는 것이다. 제2 항원이 면역조절성 항원인 본 발명의 구현예에서, 제2 항원은 T-세포 수용체 또는 T-세포 수용체 복합체의 한 구성요소가 아니다. 예를 들어, 제2 에피토프가 면역조절성 항원의 에피토프인 본 발명의 구현예에

서, 제2 에피토프는 TRDV1의 에피토프가 아니다. 제2 에피토프가 면역조절성 항원의 에피토프인 본 발명의 바람직한 구현예에서, 제2 에피토프는 T-세포 수용체 복합체의 에피토프가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제2 에피토프는 CD3의 에피토프가 아니다. 그러므로 이들 구현예의 항체는 이들이 TRDV1을 통해 T-세포에 특이적으로 결합함에 따라 "이중 면역조절제"이고, T-세포에 제2, 상이한, 에피토프를 통해 추가적으로 결합할 수 있고, 여기서 에피토프는 T-세포 수용체 복합체의 에피토프가 아니다. 예시 제2 항원은, 예를 들어, 면역 관문 억제제 PD-L1, PD-1, OX40, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT 및 VISTA를 포함한다. 예를 들어, 고체 종양은 면역억압적 세포 예컨대 골수양 유래된 억제제 세포 (MDSC), 종양-연관 대식세포 (TAM), 및 조절성 T-세포 (Treg)를 모집하고, 이들 모두는 세포독성 T-세포의 활성을 억제시킨다. 그러므로, 고체 종양에서 DI의 가장 효과적 용도는 아마 면역억압적 TME를 극복하고 면역 제외된 또는 면역 결핍 "냉" 종양을 염증이 있는 "온" 종양으로 만드는 데 도움이 되도록 조합으로 T-세포 조절 경로를 표적화하는 다중특이적 모이어티의 용도를 필요로 할 것이다. 하지만, 본 발명은, DI-유형 항체에 대하여 완전 신규한 플랫폼을 제시하므로, 특이적 제2 면역조절성 항원으로 제한되지 않는다.

[1376] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 다중특이적 항체 (적합하게 이중특이적 항체)는 CD3을 특이적으로 결합시키지 않는다 (또는 직접적으로 이와 상호작용하지 않는다). 바람직한 구현예에서, 제2 항원은 CD3이 아니다.

[1377] 일부 구현예에서, 제2 항원은 CD3 또는 알파-엽산 수용체가 아니다.

[1378] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 Vδ1+ T-세포에 의해 발현된 항원 (특히 Vδ1+ T-세포의 표면 상에서 발현된 항원) 상에 있다. 다른 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 또 다른 세포, 즉 Vδ1+ T-세포가 아닌 세포에 의해 발현된 항원 (특히 Vδ1+ T-세포가 아닌 세포의 표면 상에서 발현된 항원) 상에 있다. 예를 들어, 제2 항원은 암 세포에 의해 발현될 수 있다.

[1379] 본원에 세포 "상에" 있는 항원 지칭은 세포 표면 막 상에서 발현되거나 이러한 세포의 세포 표면 막 (의 세포외 측)과 연관되는 항원을 지칭한다.

[1380] 다양한 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 암 항원 또는 암-연관 항원의 에피토프이다. 다양한 구현예에서, 암 항원 또는 암-연관 항원은 AFP, AKAP-4, ALK, 알파-태아단백질, 안드로겐 수용체, B7H3, BAGE, BCA225, BCAA, Bcr-abl, 베타-카테닌, 베타-HCG, 베타-인간 융모성 생식샘자극호르몬, BORIS, BTAA, CA 125, CA 15-3, CA 195, CA 19-9, CA 242, CA 27.29, CA 72-4, CA-50, CAM 17.1, CAM43, 탄산 탈수효소 IX, 암배 항원, CD22, CD33/IL3Ra, CD68\PI, CDK4, CEA, 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), c-Met, 공-029, CSPG4, 사이클린 B1, 사이클로필린 C-연관 단백질, CYP1B1, E2A-PRL, EGFR, EGFRvIII, ELF2M, EpCAM, EphA2, EphrinB2, 엠스타인 바 바이러스 항원 EBVA, ERG (TMPRSS2ETS 융합 유전자), ETV6-AML, FAP, FGF-5, Fos-관련 항원 1, 푸코실 GM1, G250, Ga733\EpCAM, GAGE-1, GAGE-2, GD2, GD3, 신경교종-연관 항원, GloboH, 당지질 F77, GM3, GP 100, GP 100 (Pmel 17), H4-RET, HER-2/neu, HER-2/Neu/ErbB-2, 고-분자량 흑색종-연관 항원 (HMW-MAA), HPV E6, HPV E7, hTERT, HTgp-175, 인간 텔로머라제 역전사효소, 이디오타입, IGF-I 수용체, IGF-II, IGH-IGK, 인슐린 성장 인자 (IGF)-I, 장 카르복실 에스테라제, K-ras, LAGE-1a, LCK, 렉틴-반응성 AFP, 레구메인, LMP2, M344, MA-50, Mac-2 결합 단백질, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGE, MAGE A1, MAGE A3, MAGE-1, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, MART-1, MART-1/MelanA, M-CSF, 흑색종-연관 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 (MCSP), 메소텔린, MG7-Ag, ML-IAP, MN-CA IX, MOV18, MUC1, Mum-1, hsp70-2, MYCN, MYL-RAR, NA17, NB/70K, 뉴런-신경교 항원 2 (NG2), 호중구 엘라스타제, nm-23H1, NuMa, NY-BR-1, NY-CO-1, NY-ESO, NY-ESO-1, NY-ESO-1, OY-TES1, p15, p16, p180erbb3, p185erbb2, p53, p53 돌연변이체, Page4, PAX3, PAX5, PDGFR-베타, PLAC1, 폴리시알산, 전립선-암종 종양 항원-1 (PCTA-1), 전립선-특이적 항원, 전립선 산성 포스파타제 (PAP), 프로테이나제 3 (PR1), PSA, PSCA, PSMA, RAGE-1, Ras, Ras-돌연변이체, RCAS1, RGS5, RhoC, ROR1, RU1, RU2 (AS), SART3, SDCCAG16, sLe(a), 정자 단백질 17, SSX2, STn, 수르비빈, TA-90, TAAL6, TAG-72, 텔로머라제, 티로글로불린, Tie 2, TLP, Tn, TPS, TRP-1, TRP-2, TRP-2, TSP-180, 티로시나제, VEGF, VEGFR2, VISTA, WT1, XAGE 1, 43-9F, 5T4, 및 791Tgp72로부터 선택된 것이다.

[1381] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 ErbB 아파에 있다. ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2)는 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 상과의 하위부류 I의 구성원이다. 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 RTK이다. RTK는 세포외 리간드 결합 도메인 및 단일 막관통 나선으로 구성된 유사한 단백질 구조를 공유한다. 이들은 그 다음 그들의 세포내 티로신 키나제 도메인 (TKD) 및 카르복실 (C-) 말단 꼬리의 성격을 통해 별도 하위-부류로 추가로 주로 세분된다. RTK의 세포외 도메인 영역은 면역글로불린 (Ig)-유사 또는 표피 성장 인자 (EGF)-유사 도메인을 포함하는 다양한 보존된 요소를 나타낸다. 일부 구현예에서 제2 에피토프는 수용체 티로신 키나제의 에피토프이다.

RTK 과의 예는 VEGFR2, EGFR, c-MET, IGF-I 수용체, PDGFR-베타, CD115, CD117, CD140A, CD140B, CD167a, CD167b, CD172g, CD220, CD246, CD303 CD331, CD332, CD333 및 CD340을 포함한다.

[1382] 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 HER2 (인간 표피 성장 인자 수용체 2)이다. HER2 (ErbB-2 또는 CD340으로서 또한 알려짐)는 암-연관 항원이고 ErbB 아과에서 수용체 티로신 키나제의 예시이다. HER2 발현은 건강한 조직에서 낮고, 정상 조직과 비교하여 Her2+ 암에서 발현으로 최대 40-100 배수 증가한다. Her2 과발현은 많은 유방암, 위암, 식도암, 난소암, 자궁내막암, NSCLC 및 결장직장암과 연관된다. 많은 암에서, HER2는 다른 ErbB 수용체와 이량체화하고 다양한 다운스트림 신호전달 경로의 활성화를 초래하여, 차례로 제어되지 않은 증식 및 세포자멸사 저항성으로 이어진다. HER2의 과발현은 더 낮은 생존율과 상관관계가 있고, 그러므로 예후를 개선하기 위한 표적, 뿐만 아니라 종양 마커이다. HER2의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들어, 트라스투주맙은 HER2의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

[1383] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 EGFR이다. EGFR (표피 성장 인자 수용체)은 암-연관 항원이고 ErbB 아과에서 수용체 티로신 키나제의 예시이다. EGFR은 여러 기관에서 발현되고 상피 세포 및 상피 기원 종양의 행동을 지시하는 신호전달을 개시하는데 중요한 역할을 한다. EGFR-매개 신호전달은 다양한 세포성 경로를 조절함으로써 세포 증식, 이주, 생존, 및 전이 조절하기에 또한 연루된다. 다른 수용체 티로신 키나제와 마찬가지로, EGFR 활성화에 영향을 미치거나 EGFR 상향조절을 유발하는 돌연변이는 많은 암과 연관된다. 사실, EGFR에서 유전적 변형은 고체 종양의 최대 30%에서 관찰되고 불량한 예후와 전형적으로 연관된다. EGFR 신호전달의 파괴는, EGF의 세포외 도메인에의 결합을 억제시킴으로써 또는 세포내 티로신 키나제 활성을 억제시킴으로써 EGFR-발현 종양 성장을 제한시킬 수 있다. EGFR 억제제는 그러므로 항-암 제제일 수 있다. 정말로, 특정 종양 세포는 EGFR 신호전달에 의존적이고 그래서 이 수용체를 표적으로 하여 매력적 표적으로 만드는 "종양유전자 중독"을 소유한다. EGFR의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들어, 세툽시맙은 EGFR의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

[1384] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 B-림프구 항원의 에피토프이다. B-세포 상에서 명백히 발현된 항원의 예는 CD1d, CD5, CD10, CD11b, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD32A, CD32B, CD37, CD39, CD40, CD45, CD52, CD72, CD79a, CD79b, CD138, CD166, CD179A, CD179B, CD180, CD185, CD150, CD213a1, CD213a2, CD217, CD244, CD255, CD229, CD232, CD267, CD268, CD269, CD274, CD277, CD279, CD290, CD300A, CD300C, CD305, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD316, CD319, CD327, CD352, 및 CD361을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 CD19이다. CD19 (분화의 클러스터 19)는 암-연관 항원이다. CD19는 또한 면역글로불린 상과에서 유형 I 막관통 당단백질의 한 예이다. 일부 구현예에서 제2 표적은 면역글로불린 상과 (IgSF)의 한 구성원 상에 존재하는 에피토프이다. 이 과의 예는 CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD19, CD79A, CD79B, CD28, CD48, CD58, CD80, CD86, CD90, CD96, CD147, CD150, CD155, CD229, CD244, CD273, CD274, CD276을 포함한다. CD19는, B 세포가 성숙함에 따라 증가하는 CD19의 표면 밀도로, 그들의 발달 전반에 걸쳐 B 세포 상에서 널리 발현된다. CD19는 세포질로부터 신호전달 단백질 모집하기에 연루된다. CD19는 또한 B 세포 수용체 신호전달 경로에 연루되고 B 세포 수용체의 기능화에 필수적이다. B 세포 상에서 이의 발현은 백혈병 및 신생물성 림프구에 대해 유용한 표적, 뿐만 아니라 B 세포에서 발생하는 암에 대한 진단적 바이오마커로 만든다. CD19 돌연변이는 항체의 감소된 생산 및 면역결핍으로 이어질 수 있고, 그러므로 CD19는 또한 자가면역 질환 치료를 위하여 표적화될 수 있다. CD19의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들어, 블리나투모맙은 CD19의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

[1385] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 종양 간질 항원 상에서 존재한다. 종양 간질 항원의 예는 FAP 알파, CD29, CD44, CD73, CD105 및 CD166을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 FAP α (섬유아세포 활성화 단백질 α)이다. FAP α는 세프라제 또는 프로릴 엔도펩티다제 FAP로서 또한 알려진 암-연관된 항원이다. 이는 다양한 상피 암종의 간질에서 선택적으로 발현된다. FAP α는 디펩티딜 펩티다제 과에서 세포 표면 세린 프로테아제의 예이다. FAP α는 종양 환경에서 중요한 역할을 하는 암 연관된 섬유아세포 (CAF)에 의해 발현된다. CAF 상에서 선택적으로 발현된 다른 분자는 CD10, CD90, CD140A, 및 CD140B를 포함한다. 일부 구현예에서 제2 에피토프는 CAF 상에서 선택적으로 발현된 한 분자 상에서 존재하는 에피토프이다. 상피암 (유방암, CRC, 피부암 및 췌장암)의 90% 초과가 주변 간질에서 CAF의 표면 상에서 FAP α를 발현하는 것으로 밝혀진다. CAF는 T-세포 상에서 CXCR4에 결합하고 면역억압적인 케모카인 CXCL12를 분비한다. FAP α는 공격적 흑색종 세포주에서 발현되는 것으로 밝혀지고 유방암에서 불량한 성과 및 생존으로 환자에서 상당히 증가된다. FAP α는 양쪽 콜라게나제 및 디펩티다제 활성을 갖고 종양 성장, 이동, 침습, 전이 및 ECM 분해를 촉진시킨다. 정상 건강한 성인

조직은 조직 재형성 또는 상처 치유의 영역 밖에서 검출가능한 FAP α 발현이 없고 그러므로 FAP α는 종양 간질에서 이의 거의 독점적으로 발현 및 암 진행의 다양한 양태에서 FAP α의 직접 역할로 인해 유망한 항-암 표적이다. FAP α의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에 잘 알려진다. 예를 들어, 시브로투주맵은 FAP α의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

- [1386] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 458의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 459의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 460의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 461의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 462의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 463의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 FAP α-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 456의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 457의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 FAP α-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 FAP α에 특이적으로 결합하고 서열번호: 402를 포함한다.
- [1387] 이러한 서열은 임의의 적합한 항-TRDV1 결합 서열과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 FAP α에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1388] - 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1389] - 서열번호: 458의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 459의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 460의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 461의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 462의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 463의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 FAP α 결합 구성요소.
- [1390] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 FAP α에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1391] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1392] - 서열번호: 456의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 457의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 FAP α 결합 구성요소.
- [1393] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 FAP α에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1394] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1395] - 서열번호: 402를 포함하는 FAP α 결합 구성요소.
- [1396] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 FAP α에 특이적으로 결합하고 서열번호: 414 및 서열번호: 415를 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 FAP α에 특이적으로 결합하고 서열번호: 504 및 서열번호: 415를 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 FAP α에 특이적으로 결합하고 서열번호: 505 및 서열번호: 415를 포함한다.
- [1397] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 세포-표면 당단백질 상에서 존재한다. 단백질 글리코실화는 중요하고 일반적인 번역후 변형이다. 인간 단백질의 50% 초과는 단백질의 기능성을 조절하기 위해 글리코실화되는 것으로 믿어진다. 이상 글리코실화는 몇몇 질환, 예컨대 염증성 피부 질환, 진성 당뇨병, 심혈관 장애, 류마티스 관절염, 알츠하이머병 및 프리온 질환, 그리고 암에 상관관계가 있었다 세포-표면 당단백질의 예는 CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD3d, CD3e, CD3g, CD8a, CD8b, CD11a, CD21, CD36, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD66a, CD66f, CD177, CD235a, CD235b, CD236, CD238, CD243, CD227 및 CD301을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 메소텔린 (MSLN)이다. MSLN은 암-연관 항원이고 세포-표면 당단백질의 예이다. MSLN은 건강한 세포 (흉막, 복막, 및 심막을 감싸는 중피 세포)에서 제한된 발현을 갖지만 또한 다수의 암 (악성 중피종 및 췌장암, 담관암종, 난소 및 폐 선암종, 악성 중피종, 췌장암, 난소암, 자궁내막암, 담도암, 위암, 및 소아 급성 골수성 백혈병)에서 발현된다. MSLN은 종양-분화 항원의 예이다. MSLN의 생리학적 기능은 불분명하지만, MSLN은 MSLN+ 종양에 대한 요법의 국소화에 유용한 표적이거나, 종양 마커로서 탐구될 수 있다. MSLN의

에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에 잘 알려진다. 예를 들어, 아네투맵은 MSLN의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

- [1398] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 467의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 468의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 469의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 MSLN-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 464의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 465의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 MSLN-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 MSLN에 특이적으로 결합하고 서열번호: 404를 포함한다.
- [1399] 이러한 서열은 임의의 적합한 항-TRDV1 결합 서열과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 MSLN에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1400] - 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1401] - 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 467의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 468의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 469의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 MSLN 결합 구성요소.
- [1402] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 MSLN에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1403] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1404] - 서열번호: 464의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 465의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 MSLN 결합 구성요소.
- [1405] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 MSLN에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1406] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1407] - 서열번호: 404를 포함하는 MSLN 결합 구성요소
- [1408] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 MSLN에 특이적으로 결합하고 서열번호: 414 및 서열번호: 416을 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 MSLN에 특이적으로 결합하고 서열번호: 504 및 서열번호: 416을 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 MSLN에 특이적으로 결합하고 서열번호: 505 및 서열번호: 416을 포함한다.
- [1409] 다양한 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 면역조절제 항원의 에피토프이다. 면역조절제 항원은 면역 시스템을 조절 (활성화 또는 억압)하는 항원이다. 일부 구현예에서, 면역조절제 항원은 세포-표면 단백질 (즉 세포의 표면 상에서 발현된 항원, 특히면역 세포, 예컨대 림프구, 호중구, 단핵구 또는 대식세포의 표면 상에서 발현된 항원)이다. 면역조절제 항원은 Vδ1+ T-세포 상에서 발현될 수 있거나 상이한 세포, 예를 들어 CD4+ 세포, CD8+ 세포, 또는 상이한 면역 세포에 의해 발현될 수 있다. 면역조절제 항원은 B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), B7-DC (CD273), B7-H1 (CD274), B7-H2 (CD275), B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), B7-H5 (VISTA), BTLA (CD272), 4-1BB (CD137), CD137L, CD24, CD27, CD28, CD38, CD40, CD40L (CD154), CD54, CD59, CD70, CTLA4 (CD152), CXCL9, GITR (CD357), HVEM (CD270), ICAM-1 (CD54), ICOS (CD278), LAG-3 (CD223), OX40 (CD134), OX40L (CD252), PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274), TIGIT, CD314, CD334, CD335, CD337, 및 TIM-3 (CD366)으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [1410] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 자극성 면역 관문 분자의 에피토프이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 OX40 (CD134)이다. OX40은 면역조절제 항원이고 TNFR 상과 (TNFRSF)의 한 구성원의 예이다.

일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 TNFRSF 분자 상에서 존재하는 에피토프이다. 이들 단백질은 세포의 시스템-풍부 도메인을 통해 중앙 피사 인자 (TNF)를 결합시키는 능력을 특징으로 하는 사이토카인 수용체의 상과이다. 예는 CD18, CD27, CD30, CD40, CD95, CD120a, CD120b, CD134, CD137, CD265, CD268, CD269, CD270, CD271, CD357 및 CD358을 포함한다. 하나의 이러한 예 OX40 (CD134)은 CD4+ 및 CD8+ T-세포 상에서 발현된 후기-공-자극성 면역 관문 수용체이다. OX40은 CD4+ T 세포 상에서 더욱 고도로 발현되고 OX40의 발현이 T-세포의 완전 활성화에 의존적임에 따라 나이브 T-세포 상에서 구성적으로 발현되지 않는다. (예를 들면 OX40L에 의해) 활성화된 때, OX40은 CD4+/CD8+ T-세포 활성화, 이펙터 및 메모리 T-세포의 생존 및 확장, 뿐만 아니라 Treg 활성 억압하기를 촉진시킨다. 이것은 중앙에 의한 면역 회피를 억압한다. OX40이 자극성 표적이기 때문에, OX40을 표적화하는 요법은 OX40 발현 면역 세포를 활성화시켜 중앙에 대해 면역 반응 (예를 들면 CD48+ T-세포 반응)을 자극시킨다. OX40의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들어, 포갈리주맙은 OX40의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

- [1411] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 490의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 491의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 492의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 493의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 494의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 495의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 OX40-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 488의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 489의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 OX40-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 OX40에 특이적으로 결합하고 서열번호: 410을 포함한다.
- [1412] 이러한 서열은 임의의 적합한 항-TRDV1 결합 서열과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 OX40에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1413] - 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1414] - 서열번호: 490의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 491의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 492의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 493의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 494의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 495의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 OX40 결합 구성요소.
- [1415] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 OX40에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1416] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1417] - 서열번호: 488의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 489의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 OX40 결합 구성요소.
- [1418] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 OX40에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1419] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1420] - 서열번호: 410을 포함하는 OX40 결합 구성요소.
- [1421] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 OX40에 특이적으로 결합하고 서열번호: 414 및 서열번호: 419를 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 OX40에 특이적으로 결합하고 서열번호: 504 및 서열번호: 419를 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 OX40에 특이적으로 결합하고 서열번호: 505 및 서열번호: 419를 포함한다.
- [1422] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 TNF 상과 구성원 상에서 존재하는 에피토프이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 4-1BB (CD137)의 에피토프이다. 4-1BB는 면역조절제 항원이고 또한 TNF 상과의 한 구성원의 예이다. 이것은 CD70, CD137, CD153, CD154, CD252, CD253, CD254, CD256, CD257, 및 CD258을 포함하는 TNF 상동성 도메인을 함유하는 유형 II 막관통 단백질의 단백질 상과이다. 4-1BB (CD137)는 T-세포, 뿐만 아

나라 NK 세포, 수지상 세포 (DC), 단핵구, 호중구 및 B-세포 상에서 발현된 유도성, 공-자극성 면역 관문 수용체이다. 4-1BB는 자극성 항원이고 활성화된 CD8+ T-세포 상에서 특히 발현된다. 시험관내 4-1BB는 CD4+ T-세포, CD8+ T-세포, 대식세포 및 DC의 확장 뿐만 아니라 사이토카인 생산을 자극시킨다. 4-1BB의 가교가 T-세포 증식, IL-2 분비, 생존 및 세포용해성 활성을 향상시키는 것으로 나타남에 따라, 생체내 4-1BB는 CD8+ T-세포 활성화 쪽으로 편향되고 강한 항-종양 활성을 입증한다. 4-1BB가 자극성 표적임에 따라, 4-1BB를 표적화하는 요법은 4-1BB 발현 면역 세포를 활성화시켜 종양에 대해 면역 반응 (예를 들면 세포용해성 CD8+ T-세포 반응)을 자극시킨다. 4-1BB의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 우토밀루맵은 4-1BB의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

- [1423] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 482의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 483의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 484의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 485의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 486의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 487의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 4-1BB-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 480의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 4-1BB-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 4-1BB에 특이적으로 결합하고 서열번호: 408을 포함한다.
- [1424] 이러한 서열은 임의의 적합한 항-TRDV1 결합 서열과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 4-1BB에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1425] - 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1426] - 서열번호: 482의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 483의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 484의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 485의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 486의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 487의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 4-1BB 결합 구성요소.
- [1427] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 4-1BB에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1428] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1429] - 서열번호: 480의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 4-1BB 결합 구성요소.
- [1430] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 4-1BB에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1431] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1432] - 서열번호: 408을 포함하는 4-1BB 결합 구성요소
- [1433] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 4-1BB에 특이적으로 결합하고 서열번호: 414 및 서열번호: 418을 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 4-1BB에 특이적으로 결합하고 서열번호: 504 및 서열번호: 418을 포함한다. 일부 구현예에서 항체는 TRDV1 및 4-1BB에 특이적으로 결합하고 서열번호: 505 및 서열번호: 418을 포함한다.
- [1434] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 면역 관문 억제제 분자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 가진 T 세포 면역수용체)이다. TIGIT는 면역조절제 항원이고 $\gamma \delta$ T 세포, 및 NK 세포를 포함하는, T-세포 상에서 발현된 면역 관문 억제제이다. TIGIT는 면역 항상성에서 그리고 T-세포 억압을 초래하는 이의 리간드 (PVR/CD155)와의 결합에 의해 자가면역성 예방하기에서 역할을 한다. TIGIT는 종양 침윤된 림프구 상에서 과발현된다. TIGIT의 치료적 차단은 T-세포 증식, 사이토카인 생산 및 탈과립화를 증가시키기 때문에 바람직하다. TIGIT의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에 잘 알려져 있다.

예를 들어, 티라글루마틴은 TIGIT의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.

- [1435] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 498의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 499의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 500의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 501의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 502의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 503의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TIGIT-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 496의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 497의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TIGIT-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고 서열번호: 412를 포함한다.
- [1436] 이러한 서열은 임의의 적합한 항-TRDV1 결합 서열과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 TIGIT에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1437] - 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1438] - 서열번호: 498의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 499의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 500의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 501의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 502의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 503의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TIGIT 결합 구성요소.
- [1439] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 TIGIT에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1440] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1441] - 서열번호: 496의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 497의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TIGIT 결합 구성요소.
- [1442] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 TIGIT에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1443] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1444] - 서열번호: 412를 포함하는 TIGIT 결합 구성요소
- [1445] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 TIGIT에 특이적으로 결합하고 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함한다.
- [1446] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 면역 관문 억제제 분자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제2 표적 에피토프는 PD-1 (프로그래밍된 세포사 단백질 1)이다. PD-1은 면역조절제 항원이고 면역글로불린 상과의 세포 표면 수용체 구성원의 예이다. PD-1은 활성화된 CD4+/CD8+ T-세포, 뿐만 아니라 다른 유형의 면역 세포 예컨대 $\gamma \delta$ T 세포, B 세포 및 대식세포 상에서 발현된 면역 관문 억제제의 예이다. PD-1의 이의 리간드와의 결합은 T-세포 활성화의 억제를 초래한다. 정상 상황 하에서 이것은 면역 항상성 - Treg에서의 세포자멸사 촉진시키기 및 항원-특이적 T-세포의 세포자멸사 증가에 의해 자가면역성 보호하기에서 역할을 한다. 암 설정에서 이것은 세포용해성 CD8+ T-세포를 불활성화시킴으로써 종양 세포에 대하여 면역 도피를 초래한다. PD-1의 봉쇄는 그러므로 유망한 치료적 표적이다. PD-1의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체는 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 펩블리주마틴은 PD-1의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체이다.
- [1447] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 474의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 478의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 479의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 PD-1-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL

을 포함하는 PD-1-결합 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고 서열번호: 406을 포함한다.

- [1448] 이러한 서열은 임의의 적합한 항-TRDV1 결합 서열과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 PD-1에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1449] - 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1450] - 서열번호: 474의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 478의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 479의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 PD-1 결합 구성요소.
- [1451] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 PD-1에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1452] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1453] - 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 PD-1 결합 구성요소.
- [1454] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 PD-1에 특이적으로 결합하고 다음을 포함한다:
- [1455] - 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는 TRDV1 결합 구성요소; 및
- [1456] - 서열번호: 406을 포함하는 PD-1 결합 구성요소.
- [1457] 일부 구현예에서, 이중- 또는 다중-특이적 항체는 TRDV1 및 PD-1에 특이적으로 결합하고 서열번호: 438 및 서열번호: 417을 포함한다.
- [1458] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 자극성 면역 관문 분자이다. 자극성 면역 관문 분자는, 예를 들어, OX40, OX40L, 4-1BB (CD137), CD137L, CD27, CD70, CD28, GITR, ICOS, CD40 및 CD40L을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 OX40, OX40L, 4-1BB (CD137), CD137L, CD27, CD70, CD28, GITR, ICOS, CD40 및 CD40L로부터 선택된 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 OX40 및 4-1BB로부터 선택된 하나 이상이다.
- [1459] 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 면역 관문 억제제 분자이다. 면역 관문 억제제 분자는, 예를 들어, TIGIT, CD155, PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7-H3, B7-H4, BTLA, LAG-3, VISTA 및 TIM-3을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 TIGIT, CD155, PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7-H3, B7-H4, BTLA, LAG-3, VISTA 및 TIM-3으로부터 선택된 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 TIGIT 및 PD-1로부터 선택된 하나 이상이다.
- [1460] 본원에 항원이 세포 "상에" 있음 지칭은 세포 표면 막 상에서 발견되거나 이러한 세포의 세포 표면 막 (의 세포 외측)과 연관되는 항원을 지칭한다.
- [1461] 다양한 구현예에서, 제2 표적 에피토프는 분화의 한 클러스터 CD 항원의 에피토프이다. 분화의 클러스터 (CD) 명명법은 세포 표면 분자가 식별되고 명명되는 일체화 시스템이다. 전형적으로, 세포 표면 단백질은 적어도 2개 단클론성 항체가 상기 세포 표면 단백질에 대해 상승되는 때까지 CD 번호가 할당되지 않는다. 이와 같이 이 시스템은 CD 번호가 할당된 모든 세포 표면 단백질이 특이적 단클론성 항체 또는 이의 단편에 의해 인식 및 결합되기 쉽도록 한다. 다양한 구현예에서, CD 항원은 CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD2, CD3, CD3d, CD3e, CD3g, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD8a, CD8b, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD13, CD14, CD15, CD16, CD16a, CD16b, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32A, CD32B, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60a, CD60b, CD60c, CD61, CD62E, CD62L, CD62P,

CD63, CD64a, CD65, CD65s, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD66f, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75s, CD77, CD79A, CD79B, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85A, CD85B, CD85C, CD85D, CD85F, CD85G, CD85H, CD85I, CD85J, CD85K, CD85M, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140A, CD140B, CD141, CD142, CD143, CD144, CDw145, CD146, CD147, CD148, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD158, CD158A, CD158B1, CD158B2, CD158C, CD158D, CD158E1, CD158E2, CD158F1, CD158F2, CD158G, CD158H, CD158I, CD158J, CD158K, CD159a, CD159c, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167a, CD167b, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD172g, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD177, CD178, CD179a, CD179b, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CDw198, CDw199, CD200, CD201, CD202b, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CDw210a, CDw210b, CD211, CD212, CD213a1, CD213a2, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218a, CD218b, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235a, CD235b, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240CE, CD240D, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CDw293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300A, CD300C, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD344, CD349, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD357, CD358, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, 및 CD371로부터 선택된 것이다.

[1462] **건강한 세포 살리기**

[1463] $\gamma\delta$ T-세포가 항원을 인식하고 건강한 세포와 병든 세포 사이 구별하는 기전이 완전히 이해되지 않았어도 (Ming Heng and Madalene Heng, Antigen Recognition by $\gamma\delta$ T-Cells. Madame Curie Bioscience Database [Internet], Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013), $\gamma\delta$ T-세포가 건강한 세포와 병든 세포 사이 구별할 수 있고 현저한 병든 세포 다세포독성을 나타낼 수 있다는 사실 (표 6에서 비-제한 예 세포 유형 참조) 이것은 이들이 개선된 치료적 윈도우를 가진 개선된 약제를 제공하기 위해 활용될 수 있음을 의미한다. 추가로, 이러한 $\gamma\delta$ T-세포 능력을 활용함으로써, 특정한 암 항원, 염증성 항원, 또는 병원체 항원이 어느 한쪽 특정한 환자에서 알려지지 않거나, 건강한 세포 상에서 또한 존재하는 때조차 병든 세포와 $\gamma\delta$ T-세포를 공극소화함으로써, 건강한 세포를 살리면서 질환을 치료할 기회가 제공된다.

표 6. 다세포독성 인간 Vδ1+ 세포에 의해 사멸된 예시 암 세포

유방암	
M-CSF7, T47D, MDA-MB-231	Mahvi 등 (1993) Cancer Imm. Immunother. (1993) 37:181 – 186 Dutta I 등 (2017). Front. Immunol. 8:776
폐암	
GLC1, N592	Ferrarini 등 (1996) Jn of Nat. Cancer Inst., Volume 88 (7) pp 436–441
췌장암	
panc89, QGP-1, PANC-1	Maeurer 등 (1996) JEM 183 (4) 1681-1696 Kitayama 1993 Clin Exp Imm 93 (3) 442-7
위장관암	
HT29, HCT116, Y, SKCO1, Caco2, HCT116, Lovo, DLD-1, SW480	Wu, 등 (2015), Oncoimmunology, 4:3, e992749 Mikulak, 등 (2019) JCI Insight. 4(24):e125884 Groh 등 (1999) PNAS 96 (12) 6879-6884
신경모세포종	
LAN1, KELLY	Fisher 등 (2014) Clin Cancer Res; 20(22); 5720–32
흑색종	
A375	Cordova (2012) Plos ONE 7 (11) e49878
난소암	
OV-1063, SW626	Groh 등 (1999) PNAS 96 (12) 6879-6884
간암	
HepG2	Groh 등 (1999) PNAS 96 (12) 6879-6884
자궁경부암	
HeLa	Groh 등 (1999) PNAS 96 (12) 6879-6884
전립선암	
DV145, PC-3	Groh 등 (1999) PNAS 96 (12) 6879-6884
다발성 골수종	
ARH77, U266	Knight 등 (2012) Cytotherapy, 14:9, 1110-1118,
AML	
KG-1, KASUMI-1, OCI-AML3, U937, HL60, MV4 11, AML193, HEL, THP-1	Lorenzo 등 (2019) Canc Imm Res 7 (4)
CLL	
MEC-1	Almeida 등 (2016) Clin Can Res 22 (23)

[1464]

[1465]

하나의 비-제한 예로써, CD3xHER2 다중-특이성을 사용한 최근 연구는 현재 또는 종래 접근법의 과제를 강조한다. 구체적으로, 이러한 종래 접근법의 사용은 덜 유리한 독성 프로파일을 초래할 수 있다. 이것은 많은 다른 종양 연관된 항원 (TAA)처럼, HER2 항원이 암 예컨대 유방암에서 발현될 뿐 아니라 건강한 조직 예컨대 심장 세포 상에서 발현되기 때문이다. 그러므로 HER2 양성 세포와 모든 T-세포를 관여 및 공-국소화하는 CD3xHER2 약제의 사용은 덜 유리한 요법 윈도우 또는 치료적 지수를 초래할 수 있다. 이것은 순환하는 대다수가 αβ T-세포 (CD4+ 양성, CD8+ 양성 등)일 모든 T-세포를 이러한 약제가 관여할 것이기 때문이다. 그리고 일단 αβ T-세포가 HER2 양성 세포와 공-국소화되면, 이러한 종래 αβ T-세포는 HER2+ 건강한 세포를 살리는 제한된 능력 및 병든 HER2+ 병든 세포만을 사멸시키는 제한된 능력을 나타낸다. 결과적으로, 그리고 이 예로써, 이러한 CD3xHER2 이중특이체가 투여된 사이노몰구스 연구에서, (심지어 투약의 당일에) 조기 안락사가 일부 상황에서 필요해졌다. 추가로, 이 예시 연구 (Staflin 등 (2020) JCI Insight 5(7): e133757 참조)동안 HER2-발현 세포를 사멸하기 위한 T 세포 재표적화가 HER2-발현 조직에 역효과를 유도할 수 있는 것으로 결론지어졌다. 간을 제외하고, 모든 이환된 또는 손상된 조직이 HER2를 발현하는 것으로 나타났다.

[1466]

추가 비-제한 예에서, 제2 결합 특이성은 면역 세포 기능 제어하기 또는 조절하기에 또한 연루된 종양 연관된 모이어티에 대한 것일 수 있다. 예를 들어, 제2 특이성은 소위 "관문 억제제" 예컨대 PD-L1 (CD274) 또는 CD155를 표적화하도록 설계될 수 있다. 다시 한 번, PDL-1 및 CD155 어느 것도 100% 질환 특이적이지 않다. 양쪽 단백질은 건강한 세포 상에서 또한 발현될 수 있다. 하지만, Vδ1+ 세포를 어느 한쪽 PD-L1 양성 세포 또는 CD155

양성 세포에 특이적으로 공-국소화하도록 설계된 다중-특이적 항체는 PD-L1 또는 CD155 양성 병든 또는 암성 세포 선택적 사멸하기를 초래할 수 있다. 예를 들어 질환에 대한 T 세포-매개 면역 반응을 달리 음성으로 조절할 수 있는 PD-1/PD-L1 또는 TIGIT/CD155 신호전달을 조절 또는 둔화시킴으로써, 병든 세포 예컨대 암 세포 상에서 존재하는 병든-연관 관문 억제제 추가 표적화는 Vδ1+ 세포를 이러한 종양에 공-국소화할 뿐 아니라 추가의 유리한 효과를 또한 부여할 수 있다.

[1467] 그러므로 이러한 종래 접근법을 이용하는 대신, 적어도 하나의 제1 결합 도메인이 Vδ1+ 세포에 특이적으로 결합할 수 있고 적어도 하나의 제2 결합 도메인이 병든 조직 및 세포 상에 존재하는 표적을 특이적으로 결합할 수 있는 다중-특이적 항체가 본원에 제공된다. 이 식으로 이러한 다중-특이적 항체의 사용은 Vδ1+ 세포의 제2 표적을 발현시키는 병든 세포로의 공-국소화를 초래할 수 있다. 추가로, 및 이러한 질환 연관된 표적이 종종 100% 질환 특이적이지 않음을 감안하면, Vδ1+ 이펙터 세포를 특이적으로 표적화 및 공-국소화의 접근은 종래 접근법보다 더 바람직할 수 있다. 이것은 Vδ1+ 이펙터 세포가 병든 또는 감염된 세포에서 스트레스 패턴을 인식할 수 있고 그래서 동일한 표적을 또한 발현시키는 건강한 세포를 살리면서 병든 세포를 선택적으로 사멸시킬 수 있기 때문이다.

[1468] 본원에 제시된 다중특이적 항체는 그러므로 vδ1 세포의 TCR 상에서 관여할 수 있지만 전체 활성화는 종양 세포가 또한 존재하지 않는 한 발생하지 않는다. TCR 상에서 현재 제시된 항체의 전체 관여가 부분적 하향조절로 이어지고 현재 제시된 항체에 의해 결합된 vδ1 세포가 완전히 활성화될 뿐이고 스트레스받은 세포 예컨대 종양 세포의 존재 하인 때 세포독성이 되는 것으로 믿어진다. 이것은, 예를 들어, 도 50, I, J, K 및 도 63 A-F에 도시된다). 건강한 세포 (심지어 다중특이적 항체의 제2 표적 항원을 발현시키는 건강한 세포)를 살리는 것을 의미하는, 표적외 세포독성이 감소되고 vδ1 세포를 활성화하기 위한 다중특이적 항체의 완전 효력이 종양 세포의 존재 하에서 단지 풀어지므로, 이것은 본원에 제시된 접근법에 대하여 또 다른 중요한 안전성 이점을 나타낸다.

[1469] γ δ T 세포가 종양 세포 상에서 스트레스 신호를 검출할 수 있는 이면에서 하나의 기전은 이들이 발현하는 NCR (천연 세포독성 수용체) 때문인 것으로 여겨진다. NCR은 종양 세포 상에서 NCR 리간드를 관여시킬 수 있다. 활성화의 이중 기전은 그러므로 사용될 수 있고, 여기서 γ δ T 세포는 완전 활성화 및 세포독성을 가능하게 하기 위해 종양 세포를 감지할 수 있는, NCR을 통한 것을 포함하여, TCR 자극을 통해 활성화된다.

[1470] 이것은, 예를 들어, 모든 자극이 TCR을 통해 이루어지는, CD3을 통해 αβ T 세포의 자극과 대조한다. 이러한 세포는 그러므로, 예를 들어 NCR을 통해 기전 예컨대 종양 세포의 항원 제시 독립적 감각이 없기 때문에 건강한 세포와 형질전환된 세포 사이 거의 무차별적이다. 그러므로, CD3 항체가 Fc 가능해지면 이들은 예측할 수 없고 바람직한 이벤트의 캐스케이드 예컨대 사이토카인 폭풍, 소진 및 심지어 예를 들어 T 세포 등을 사멸하는 NK 세포를 유발하는 면역 세포의 과활성화를 촉발시킬 수 있는 다른 면역 세포를 초래할 것이다. 본 접근법에서, 현재 제시된 다중특이적 항체로 γ δ T 세포의 자극이 이러한 염려를 초래하지 않는 것은 γ δ T 세포가, 그들의 NCR 감각 기전을 통한 것을 포함하여, 건강한 세포와 종양 세포 사이를 구별할 수 있고 그러므로 이 병든 세포 특이성으로 인해 스트레스받은 세포 예컨대 암 세포 또는 바이러스성으로 감염된 세포를 선택적으로 사멸시킬 수 있기 때문이다.

[1471] 추가 비-제한 예에서, 환자는 간암에 걸릴 수 있고, 여기에서 간암 특이적 항원은 환자에서 알려지지 않는다. 이 경우에, 다중-특이적 항체의 제2 특이성은 많은 또는 모든 간 세포, 예컨대, 예를 들어, 아시알로당단백질 수용체 1에서 존재하는 에피토프에 대한 것일 수 있다. 이것은 그 다음 γ δ T-세포를 간에 공국소화시킬 것이고, 여기에서 γ δ T-세포는 건강한 간 세포를 살리면서 간암 세포를 사멸시킬 수 있다. 이것은, 예를 들어, 도 50, I, J, K 및 도 63, A-F에 도시된다. 제3 비-제한 예로써, 폐암 항원이 환자에서 알려지지 않은, 폐암에 걸린 환자에서, 다중-특이적 항체의 제2 특이성은 정상 폐 세포에서 에피토프, 예컨대, 예를 들어, SP-1에 대한 것일 수 있다. 이것은 γ δ T-세포를 폐에 공국소화시킬 것이고, 여기에서 γ δ T-세포는 건강한 폐 세포를 살리면서 폐암 세포를 사멸시킬 수 있다. 제4 비-제한 예로써, B 세포 림프종 항원이 환자에서 알려지지 않은, B 세포 림프종에 걸린 환자에서, 다중-특이적 항체의 제2 특이성은 정상 B 세포에서 에피토프, 예컨대, 예를 들어, CD19에 대한 것일 수 있다. 이것은 γ δ T-세포를 B 세포에 공국소화시킬 것이고, 여기에서 γ δ T-세포는 건강한 B 세포를 살리면서 림프종 세포를 사멸시킬 수 있다. 세포-특이적 항원, 세포-연관 항원, 조직-특이적 항원, 및 조직-연관 항원은 당업계에서 잘 알려지고 임의의 이러한 항원은 본 발명의 다중-특이적 항체의 제2 특이성에 의해 표적화될 수 있다.

[1472] 제2 결합 특이성은 Vδ1과 동일한 세포 상에서 또는 동일한 조직 유형의 또는 상이한 조직 유형의 상이한 세포 상에서 항원을 표적화할 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 에피토프는 상이한 T-세포, B-세포, 종양 세포, 자가

면역 조직 세포 또는 바이러스성으로 감염된 세포를 포함하는 상이한 세포 상에 있을 수 있다. 대안적으로, 표적 에피토프는 동일한 세포 상에 있을 수 있다.

- [1473] 다중-특이적 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 다중 특이성을 갖는 한, 임의의 형식으로 만들어질 수 있다. 다중-특이적 항체 형식의 예는, 비제한적으로, CrossMab, DAF (투-인-원), DAF (포-인-원), DutaMab, DT-IgG, 노-인-홀 (KIH), 노-인-홀 (공동 경쟁), 전하 쌍, Fab-아암 교환, SEED바디, 트리오맙, LUZ-Y, Fcab, $\kappa\lambda$ -바디, 직교 Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, 자이바디(Zybody), DVI-IgG(포-인-원), 나노바디, 나노비-HAS, BiTE, 디아바디, DART, TandAb, sc디아바디, sc디아바디-CH3, 디아바디-CH3, 삼중 바디, 모리스 형식, 미니항체, 미니바디, TriBi 미니바디, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂, F(ab)₂-scFv₂, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCAB, sc디아바디-Fc, 디아바디-Fc, 탠덤 scFv-Fc, 인트라바디, 독 앤드 룩, ImmTAC, HSA바디, sc디아바디-HAS, 탠덤 scFv-독소, IgG-IgG, ov-X-바디, 듀오바디, mab² 및 scFv1-PEG-scFv2를 포함한다 (Spiess 등 (2015) Molecular Immunology 67:95-106 참조).
- [1474] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 다중-특이적 형식 예컨대 이중특이적 또는 삼중특이적 형식에서 향상된 기능성에 대하여 이의 능력을 측정함으로써 또한 평가될 수 있다. 놀랍게도 이러한 연구를 통해서 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 성능에서 더욱 추가 기능적 개선을 식별하는 것이 가능하다.
- [1475] 다양한 항체-유래 다중-특이적 형식은 이전에 기재되었고 전형적으로 구성요소 결합 부분으로부터 경험적으로 구축된다. 전형적으로, 일단 작제되면, 이러한 다중-특이적 또는 다중-표적 결합 형식의 성능은 본원에 기재된 대로 상기 언급된 모델 시스템 (세포 사멸, 세포 증식, 건강한 세포 살리기/병든 세포 특이적 모델 등) 중 하나 이상에서 측정될 수 있다. 임의로 이들은 또한 상기 구성요소 부분 및 다른 비교기 분자와 비교된다.
- [1476] 이 접근법에 의해 제한되지 않아도, 일반적으로 항체를 다중-특이적 항체로서 작제하는 때, 각 표적 (제1, 제2, 제3 등)에 대한 결합 도메인 모듈은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 가변 도메인 (예를 들면 VH 또는 VL), 디아바디, 미니바디 또는 전장 항체로부터 임의적 구축된다. 예를 들어, 각 상기 결합 도메인 또는 모듈은 가변 도메인을 포함하는 결합 도메인, 및/또는 전장 항체, 및/또는 항체 단편이 직렬로 작동가능하게 연결되어 다중-특이적 항체를 생성하는 하기 비-제한 형식들 중 하나 이상으로 창출된다.
- [1477] 현저히, 본원에 기재된 대로 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적하는 적어도 하나의 (제1) 결합 도메인을 포함하는 다중-특이적 항체는 상기 제1 결합 도메인이 어느 한쪽 조직 ("고체") 및 조직 ("액체") 질환 또는 세포-유형 연관된 표적에 대해 적어도 하나의 제2 결합 도메인을 포함하는 다중-특이적 항체 형식으로 형식화되는 때 추가로 향상된다.
- [1478] *다중-특이적 항체 - 비-제한 예:*
- [1479] 접근법의 적용가능성을 개괄하기 위해 일련의 비-제한 예 다중특이적 항체는 작제되었다. 이들 다중-특이적 항체는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 적어도 하나의 (제1) 결합 도메인 및 질환 연관된 표적을 표적화하는 적어도 하나의 (제2) 결합 도메인을 포함하였다:
- [1480] 제1 예: V δ 1-EGFR 다중-특이적 항체:
- [1481] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티; 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 생성된 이중특이적 형식은 때때로 '모리스 형식'으로 명명된다. 이 경우에 제1 결합 도메인은 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하고 제2 결합 도메인은 EGFR를 표적화한다 (실시에 20 참조).
- [1482] 제2 예: V δ 1-EGFR 다중-특이적 항체:
- [1483] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 (구체적으로 VH 및 동족 VL 도메인을 포함하는) 항체 가변 도메인을 포함하였고 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 중쇄 불변 도메인 (CH1-CH2-CH3) 내에서 결합 도메인을 포함한다 (또한 EP2546268 A1 표 1 / EP3487885 A1 참조). 생성된 이중특이체는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 EGF 수용체를 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함한다 (실시에 20 참조).

[1484] 제3 예: Vδ1-CD19 다중-특이적 항체:

[1485] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 γ δ TCR의 Vδ1쇄를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 CD19를 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함한다 (실시예 21 참조).

[1486] 제4 예: 추가 Vδ1-CD19 다중-특이적 항체

[1487] 이 예의 경우, 양쪽 TRDV1 및 CD19에 특이적으로 결합하는 추가의 다중-특이적 항체는 제조되었고 항원 결합 (양쪽 인간 및 사이노-TRDV1 포함), Vδ1-세포 활성화 및 Vδ1-세포 세포독성에 대하여 테스트되었다. 예는 ADT1-4-2를 기반으로 제조되었고, 실시예 26 및 27을 참조한다.

[1488] 제5 예: Vδ1-Her2 다중-특이적 항체

[1489] 이 예의 경우, 양쪽 TRDV1 및 Her2에 특이적으로 결합하는 다중-특이적 항체는 제조되었고 항원 결합, Vδ1-세포 활성화 및 Vδ1-세포 세포독성에 대하여 테스트되었다. 예는 ADT1-4-2를 기반으로 제조되었고, 실시예 28을 참조한다.

[1490] 제6 예: 추가 Vδ1-EGFR 다중-특이적 항체

[1491] 이 예의 경우, 양쪽 TRDV1 및 EGFR에 특이적으로 결합하는 추가의 다중-특이적 항체는 제조되었고 항원 결합, Vδ1-세포 활성화 및 Vδ1-세포 세포독성에 대하여 테스트되었다. 예는 ADT1-4-2를 기반으로 제조되었고, 실시예 29 및 30을 참조한다.

[1492] 제7 예: Vδ1-FAPα 다중-특이적 항체

[1493] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 γ δ TCR의 Vδ1쇄를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 FAPα를 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함하였다 (실시예 33 참조).

[1494] 제8 예: Vδ1-메소텔린 다중-특이적 항체

[1495] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 γ δ TCR의 Vδ1쇄를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 메소텔린을 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함하였다 (실시예 34 참조).

[1496] 제9 예: Vδ1-PD-1 다중-특이적 항체

[1497] 이 예의 경우, (제2 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제1 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 PD-1을 표적화하는 제1 결합 도메인 및 γ δ TCR의 Vδ1쇄를 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함하였다 (실시예 35 참조).

[1498] 제10 예: Vδ1-4-1BB 다중-특이적 항체

[1499] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 γ δ TCR의 Vδ1쇄를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 4-1BB를 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함하였다 (실시예 36 참조).

[1500] 제11 예: Vδ1-OX40 다중-특이적 항체

- [1501] 이 예의 경우, (제1 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제2 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 OX40을 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함하였다 (실시예 34 참조).
- [1502] 제12 예: V δ 1-TIGIT 다중-특이적 항체
- [1503] 이 예의 경우, (제2 표적에 대한) 하나의 결합 도메인은 온전한 항체 모이어티 구체적으로, VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 파트너를 포함하였고, 한편 (제1 표적에 대한) 제2 결합 도메인은 항체 단편; 구체적으로, scFv 형식을 포함하였다. 2개 결합 모듈은 그 다음 링커의 도움으로 융합되었다. 이 예의 경우, 생성된 이중특이체는 TIGIT를 표적화하는 제1 결합 도메인 및 $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 제2 결합 도메인을 포함하였다 (실시예 38 참조).
- [1504] 현재 $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 적어도 하나의 (제1) 결합 도메인을 포함하는 모든 상기 예에서 제2 에피토프 향상된 기능성을 표적화하는 적어도 하나의 제2 도메인은 대조군 및 구성요소 부분에 대해 관찰되었다 (본원에 실시예 20, 21 및 26 내지 38 참조).
- [1505] 집합적으로, 이들 비-제한 예는 본원에 기재된 대로 다중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유연성을 강조한다. 이들 비-제한 예는 생식계열 V δ 1쇄 (예를 들면 서열번호: 272의 아미노산 1-90)를 표적화하는 이의 단편의 항체가 다중-특이적 항체를 형성하기 위해 제2 결합 도메인과 조합함으로써 추가로 향상될 수 있는 그 다중-특이적 항체 접근법을 개괄한다. 비-제한 예로써, 향상된 기능성을 가진 그리고 온전한 항체 (VH-CH1-CH2-CH3 및 VL-CL)를 포함하는 결합 도메인, 및/또는 가변 도메인 (VH 및 동족 VL 또는 VH-CH1 및 동족 VL-CL)을 함유하는 다중-특이적 항체, 및/또는 항체 단편 (scFv)이 본원에 제공된다.
- [1506] 일 구현예에서 $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄 (제1 표적)를 표적화하는 다중-특이적 항체 결합 도메인은 (i) 중쇄 (VH-CH1-CH2-CH3) 및 동족 경쇄 파트너 (VL-CL)를 각각 포함하는 1개 또는 2개 이상 항체 결합 도메인 및/또는 (ii) 중쇄 가변 도메인 (VH, 또는 VH-CH1) 및 동족 경쇄 가변 도메인 파트너 (VL, 또는 VL-VC)를 각각 포함하는 1개 또는 2개 이상 항체 결합 도메인 및/또는 (iii) CDR-함유 항체 단편을 각각 포함하는 1개 또는 2개 이상 항체 결합 도메인을 포함할 수 있다.
- [1507] 일 구현예에서 $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 적어도 하나의 제1 항체-유래 결합 도메인을 포함하는 그리고 제2 에피토프를 표적화하는 적어도 하나의 제2 항체 결합 도메인에 작동적으로 연결되는 다중-특이적 항체가 제공된다. 임의로, 상기 결합 도메인은 적어도 하나 이상의 VH 및 동족 VL 결합 도메인, 또는 하나 이상의 VH-CH1-CH2-CH3 및 동족 VL-CL 결합 도메인, 또는 하나 이상의 항체 단편 결합 도메인을 포함한다. 임의로, 상기 제2 결합 도메인은 세포의 세포 표면과 연관된, 또는 이에 발현된 제2 에피토프를 표적화한다. 임의로, 상기 제2 에피토프는 병원 세포 또는 종양 세포 또는 바이러스성으로 감염된 세포 또는 자가면역 조직 세포와 연관된 세포 표면 폴리펩타이드에 위치한다. 임의로, 상기 제2 에피토프 또는 에피토프들은 질환 및 세포-유형 연관된 CD19, EGFR Her2, FAP α , 메소텔린, PD-1, 4-1BB, OX40 또는 TIGIT 항원에 위치한다. 임의로, $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 적어도 하나의 제1 항체-유래 결합 도메인을 포함하는 상기 다중-특이적 항체는 EGF 수용체를 결합하고 EU 넘버링에 따라 하기 중쇄 변형들 중 하나 이상을 포함하는 제2 결합 도메인에 작동적으로 연결된다; L358T 및/또는 T359D 및/또는 K360D 및/또는 N361G 및/또는 Q362P 및/또는 N384T 및/또는 G385Y 및/또는 Q386G 및/또는 D413S 및/또는 K414Y 및/또는 S415W 및/또는 Q418Y 및 또는 Q419K.
- [1508] 임의로, $\gamma \delta$ TCR의 V δ 1쇄를 표적화하는 적어도 하나의 제1 항체-유래 결합 도메인을 포함하는 다중-특이적 항체는 서열번호: 385 또는 서열번호: 386 또는 서열번호: 387 또는 서열번호: 314 또는 서열번호 또는 서열번호: 394 또는 서열번호: 395 또는 서열번호: 397 또는 서열번호: 402 또는 서열번호: 404 또는 서열번호: 406 또는 서열번호: 408 또는 서열번호: 410 또는 서열번호: 412 또는 이들의 기능적으로 동등한 결합 변이체를 포함하고 EGFR, CD19 Her2, FAP α , 메소텔린, PD-1, 4-1BB, OX40 또는 TIGIT를 표적화하는 제2 결합 도메인에 작동적으로 연결된다. 임의로, 다중-특이적 항체는 서열번호: 388; 또는 SEQ ID; 또는 서열번호: 315; 또는 서열번호: 316; 또는 서열번호: 378; 또는 서열번호: 379; 또는 서열번호: 380; 또는 서열번호: 382; 또는 서열번호: 383; 또는 서열번호: 384; 또는 서열번호: 393; 또는 서열번호: 396; 또는 서열번호: 398; 또는 서열번호: 399; ; 또는 서열번호: 401; 또는 서열번호: 403; 또는 서열번호: 405; 또는 서열번호: 407; 또는 서열번호: 409; 또는 서열번호: 411; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 또는 서열번호: 504 및

서열번호: 415; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 415; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 416; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 419; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 418; 또는 서열번호: 421 및 서열번호: 422; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 422; 또는 서열번호: 423 및 서열번호: 424; 또는 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 또는 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 또는 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 또는 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 또는 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 429; 또는 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 431;; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 435; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 431;; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 또는 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 431;; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 434; 또는 서열번호: 505 및 서열번호: 435;; 또는 서열번호: 438 및 서열번호: 417; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함한다.

표 A: 이중특이적 서열의 요약

서열번호:	설명
314	scFv 항-CD19 결합 모듈
315	G04 x 항-CD19 다중특이적 (건정)
316	E07 x 항-CD19 다중특이적 (건정)
377	항-병아리 리소자임 x FS1-67 Fcab (EGFR 결합 도메인)
378	모 C08 x FS1-67 (LAGA)
379	모 G04 x FS1-67 (LAGA)
380	모 E07 x FS1-67 (LAGA)
381	항-병아리 리소자임 x 세특시맵 scFV
382	모 C08 x 세특시맵 scFV
383	모 G04 x 세특시맵 scFV
384	모 E07 x 세특시맵 scFV
385	IgG1 CH1-CH2-CH3 FS-167 Fcab
386	IgG1 CH1-CH2-CH3 FS-167 Fcab (LAGA)
387	scFV 세특시맵
388	ADT1-4-2 x FS1-67 EGFR (LAGA)
390	열산 수용체 알파
	)
393	ADT1-4-2 HER2 (LAGA)
394	HER2 결합 모듈 (LAGA)
395	HER2 결합 모듈 (Ig WT)
396	ADT1-4-2 x CD19
397	CD19 결합 모듈
398	ADT1-4-2 HER2 (wt IgG1)
399	ADT1-4-2 x FS1-67 EGFR (wt)
401	ADT1-4-2 x FAP 알파
402	항-FAP 알파 scFv 결합 모듈
403	ADT1-4-2 x MSLN
404	항-MSLN scFv 결합 모듈
405	PD-1xADT1-4-2
406	예시 항-PD-1 결합 모듈 as scFV
407	ADT1-4-2x 4-1BB
408	항-41BB scFv 결합 모듈 LC

[1509]

409	ADT1-4-2xOX40
410	항-OX40 scFv 결합 모듈
411	TIGIT x ADT1-4-2
412	예시 항-TIGIT scFv 결합 모듈 as scFV
413	항-VD1 scFv 결합 모듈
414	ADT1-4-2 LC
415	ADT1-4-2 HC + FAPa scFv
416	ADT1-4-2 HC + MSLN scFv
417	PD-1 HC + scFV ADT1-4-2
418	ADT1-4-2 HC + 4-1BB scFv
419	ADT1-4-2 HC + OX40 scFv
420	TIGIT HC + scFV ADT1-4-2
421	G04 LC
422	G04 HC + CD19 scFv
423	E07 LC
424	E07 HC + CD19 scFv
425	C08 LC
426	C08 HC (LAGA) EGFR FS1-67
427	E07 HC (LAGA) EGFR FS1-67
428	C08 HC + EGFR scFv
429	G04 HC + EGFR scFv
430	E07 HC + EGFR scFv
431	ADT1-4-2 HC (LAGA) EGFR FS1-67
433	ADT1-4-2 HC (LAGA) HER2 Fcab
434	ADT1-4-2 HC (wt) HER2 Fcab
435	ADT1-4-2 HC (wt) EGFR FS1-67
437	G04 HC (LAGA) EGFR FS1-67
438	PD-1 LC
439	TIGIT LC
504	ADT1-4 변형된 경쇄 (S74L)
505	ADT1-4-2 반전된 경쇄 (L74S)

[1510]

[1511]

본 발명의 일 양태에서 본 발명의 다중-특이적 항체는 질환 또는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 호전시키기 위해 질환 또는 장애를 치료하는데 치료적으로 유효량으로 사용될 수 있다.

[1512]

일 구현예에서, (예를 들면 상기 Vδ1+ 표현형 및/또는 이의 세포독성 및/또는 병든-세포 특이성 및/또는 항상성) 상기 다중-특이적 독립체 Vδ1+ 세포에 의해 부여된 효과를 측정하기 위해 상기 다중-특이적 항체가 Vδ1+ 세포에 적용되는 다중-특이적 항체 형식으로 γδ TCR의 Vδ1 쇄에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 선택 또는 특성규명 또는 비교하는 방법이 제공된다.

[1513]

조합형 요법

[1514]

본 발명의 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 특정 조합 요법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암 항원 또는 암-연관 항원의 조절제, 예를 들어 본 발명의 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 편입시키는 다중-특이적 항체를 위한 가능한 후보로서 상기 열거된 암 항원 또는 암-연관 항원을 위한 조절제와 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 분화의 클러스터 CD 항원의 조절제, 예를 들어 본 발명의 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 편입시키는 다중-특이적 항체를 위한 가능한 후보로서 상기 열거된 CD 항원의 조절제와 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, 조절제는 길항성 또는 작용성일 수 있다. 적합한 조절제는 항체, 융합 단백질 또는 작은 분자를 포함한다.

[1515]

면역접합체

[1516]

본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 치료적 모이어티, 예컨대 세포독소 또는 화학치료적 제제에 접합될 수 있다. 이러한 접합체는 면역접합체로서 지칭될 수 있다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "면역접합체"는 또 다른 모이어티, 예컨대 세포독소, 방사성 제제, 사이토카인, 인터페론, 표적 또는 리포터 모이어티, 효소, 독소, 펩타이드 또는 단백질 또는 치료적 제제에 화학적으로 또는 생물학적으로 연결되는 항체를 지칭한다. 항체는 이

의 표적을 결합시킬 수 있는 한 분자를 따라 임의의 위치에서 세포독소, 방사성 제제, 사이토카인, 인터페론, 표적 또는 리포터 모이어티, 효소, 독소, 펩타이드 또는 치료적 제제에 연결될 수 있다. 면역접합체의 예는 항체 약물 접합체 및 항체-독소 융합 단백질을 포함한다. 일 구현예에서, 제제는 V δ 1에 대한 제2의 상이한 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 종양 세포 또는 바이러스성으로 감염된 세포에 특이적인 제제에 결합될 수 있다. 항-V δ 1 항체에 결합될 수 있는 치료적 모이어티의 유형은 치료될 병태 및 달성될 원하는 치료적 효과를 고려할 것이다. 일 구현예에서, 제제는 V δ 1 이외의 분자에 결합하는 제2 항체, 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다.

[1517] **친화도 성숙의 방법 및 관련된 항체**

[1518] 본 발명은 또한 친화도 성숙된 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.

[1519] 예를 들어, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 여기서 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되고, 여기서 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 여기서 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열을 포함한다. 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 제공되고, 여기서 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 여기서 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다:

[1520] 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1521] 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1522] 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1523] 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1524] 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1525] 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1526] 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1527] 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[1528] 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[1529] 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[1530] 임의의 알려진 방법은 V δ 1 항체에 대하여 증가된 친화도를 가진 친화도-성숙된 항체 또는 인간화된 친화도-성숙된 항체를 생성하기 위해 본 발명의 항체의 친화도를 증가시키는데 사용될 수 있다.

[1531] 적합하게, 친화도 성숙된 변이체는, 예를 들어 Kd에 의해 측정된 경우에 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 더욱 바람직하게는 적어도 50% 더 큰 친화도로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 결합한다.

[1532] 일부 구현예에서 본 발명은 본원에 개시된 모체 항체를 제공하기, 그리고 항체를 친화도 성숙에 적용하기를 포함하는 본 발명의 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)의 제조 방법을 제공하고, 여기서 생산된 항체는 모체 항체보다 더 큰 친화도로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 결합한다. 적합하게 생산된 항체는, 예를 들어 Kd에 의해 측정된 경우에 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 결합하는 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 500% 또는 더욱 바람직하게는 적어도 약 1000% 더 큰 친화도로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 결합한다. 친화도를 측정하는 방법은 당업계에 알려지고 아래 실시예에서 기재된다. 이러한 방법에 의해 생산된 친화도 성숙된 항체는 본 발명의 다른 항-V δ 1 항체 및 항원-결합 단편에 대하여 본원에 기재된 대로 제형화 및 사용될 수 있다.

[1533] 친화도 성숙은 숙련된 사람에게 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 실시될 수 있다. 예를 들어, *시험관내* 항체 디스플레이 시스템은 고 친화도를 가진 특이적 항체의 생성에 널리 사용된다. 이들 시스템에서, 표현형 (즉, 항

체 단편)은 항체의 서열의 직접 결정을 허용하는 유전자형 (즉, 항체 유전자)에 커플링된다. 몇몇 시스템은 결합체의 후속 선택을 허용하도록 항체 레퍼토리의 디스플레이를 달성하기 위해 개발되었고 선택의 엄격성을 증가 시킴으로써 점점 더 높은 친화도 변이체의 선택을 허용한다. 항체 단편은 효모, 리보솜, 파지 디스플레이 입자에서 또는 DNA에 직접 커플링함으로써 발현될 수 있다.

[1534] 현행 항체 친화도 성숙 방법은 2개 돌연변이유발 범주: 확률적 및 비-확률적에 속한다. 오류-취약한 중합효소 연쇄 반응 (PCR), 돌연변이유발유전자 박테리아성 균주, 및 포화 돌연변이유발은 확률적 돌연변이유발 방법의 전형적 예이다. 비-확률적 기법은 종종 알라닌-스캐닝 또는 부위-특이적 돌연변이유발을 사용하여 특이적 변이체의 제한된 수집을 생성한다. 이밖에도, 모체 항체의 서플링된 변이체를 수득하기 위한 서플링 접근법은 항체의 친화도를 추가로 개선하는데 또한 사용될 수 있다.

[1535] 따라서, 본 발명의 일 구현예에서, 친화도 성숙의 방법은 확률적 돌연변이유발 (예를 들어 오류-취약한 중합효소 연쇄 반응 (PCR), 돌연변이유발유전자 박테리아성 균주, 또는 포화 돌연변이유발), 비-확률적 돌연변이유발 (예를 들어 알라닌-스캐닝 또는 부위-특이적 돌연변이유발), 서플링 (예를 들어 DNA 서플링, 쇠 서플링 또는 CDR 서플링) 및 변형을 도입하기 위한 CRISPR-Cas9 시스템의 사용으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[1536] 친화도 성숙 방법은, 예를 들어, Rajpal 등, Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(24):8466-71, Steinwand 등, MAbs, 2014, 6(1):204-18에, 뿐만 아니라 Handbook of Therapeutic Antibodies, Wiley, 2014, Chapter 6, Antibody Affinity (115-140 페이지)에 기재된다.

[1537] 일부 구현예에서 상기 방법에 따라, (즉 친화도 성숙에 의한 항체를 생산하기 위하여) 제조된 항체를 제공하기 그리고 항체를 적어도 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 공-제형화하기를 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공된다. 약학적 조성물의 제조에서 사용된 항체는 임의의 및 모든 ADT1-4 및 ADT1-7 계통 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 변이체를 포함하는, G04, E07, C08, B07, C05, E04, F07, G06, G09, B09, G10 또는 E01의 친화도 성숙된 변이체일 수 있다. 이러한 방법에 의해 생산된 약학적 조성물은 다른 항-V δ 1 항체에 대하여 본원에 기재된 대로 본 발명의 치료 방법에서 사용될 수 있다.

[1538] 그러므로 본원에 개시된 항체의 친화도 성숙된 돌연변이체 또는 변이체인 항-V δ 1 항체 및 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 예를 들어, 일 구현예에서 G04, E07, C08, B07, C05, E04, F07, G06, G09, B09, G10 및 E01로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체의 친화도-성숙된 변이체가 제공된다. 일반적으로, 친화도 성숙된 돌연변이체는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠에 대하여 모체 항체 (돌연변이체가 유래되는 항체)보다 더 높은 친화도를 갖는다. 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙에 의해 수득가능한 또는 수득된 항체 및 이의 항원-결합 단편이 또한 본 발명에 의해 제공된다.

[1539] 친화도 성숙의 방법은 모체 서열의 특정한 파트에 우선적으로 유리한 돌연변이를 도입할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 변이체는 모체 항체의 특정 영역을 보유한다 (또는 본 발명의 방법은 모체 항체의 특정 영역에 돌연변이를 도입하지 않는다). 예를 들어, 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 변이체는 다음을 보유한다:

[1540] a) HCDR2, LCDR1 및 LCDR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)

[1541] b) HCDR1, HCDR2, LCDR1 및 LCDR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)

[1542] c) HFR2, HFR3, HFR4, LFR1 및 LFR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)

[1543] d) HFR1, HFR2, HFR3, HFR4, LFR2, LFR3 및 LFR4 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)

[1544] e) HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LFR1, LCDR1, LFR2 및 LCDR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체); 또는

[1545] f) HFR1, HCDR1, HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LCDR1, LFR2, LCDR2, LFR3 및 LFR4 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체).

[1546] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 카파 경쇄 가변 서열을 포함하지만 세린이 아닌 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기를 포함한다. 일반적으로, 이 잔기에서 아미노산은 자연 발생 아미노산 일 것이다. 일부 구현예에서, 이 위치에서 잔기는 비-극성 잔기 (예를 들어 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 임의의 아미노산)이고/거나 그 위치에서 비-인간 생식계열 잔기 (예를 들어 아르기닌, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신,

메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 이루어지는 군으로부터 선택된 임의의 아미노산)이다. 일부 구현예에서, 위치 74에서 아미노산 잔기는 류신이다.

- [1547] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 세린 이외의 아미노산 (예를 들어 그 위치에서 비-극성 및/또는 비-인간-생식계열 잔기, 예컨대 류신 잔기)으로 돌연변이되는 중인 LFR3 영역에서 위치 74를 제외하고 모체 항체 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)의 HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LFR1, LCDR1, LFR2, LCDR2 및 HFR3 서열을 보유한다.
- [1548] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 세린이 아닌 잔기 (예를 들어 위치 74에서 비인간-생식계열 및/또는 비-극성 잔기, 예를 들어 류신 잔기)로 돌연변이되는 중인 LFR3 영역에서 위치 74를 제외하고 모체 항체 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)의 HFR1, HCDR1, HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LCDR1, LFR2, LCDR2, LFR3 및 LFR4 서열을 보유한다.
- [1549] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 모체 서열과 비교하여 특정 퍼센트 동일성을 보유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함한다.
- [1550] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 변이체는:
- [1551] a) HCDR2, LCDR1 및 LCDR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)을 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하거나;
- [1552] b) HCDR1, HCDR2, LCDR1 및 LCDR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)을 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하거나;
- [1553] c) HFR2, HFR3, HFR4, LFR1 및 LFR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)을 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하거나;
- [1554] d) HFR1, HFR2, HFR3, HFR4, LFR2, LFR3 및 LFR4 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)을 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하거나;
- [1555] e) HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LFR1, LCDR1, LFR2 및 LCDR2 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)을 보유하고; 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하거나;
- [1556] f) HFR1, HCDR1, HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LCDR1, LFR2, LCDR2, LFR3 및 LFR4 서열 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)을 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함한다.
- [1557] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 세린이 아닌 잔기 (예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 잔기, 예를 들어 류신 잔기)로 돌연변이되는 중인 LFR3 영역에서 위치 74를 제외하고 모체 항체 (예를 들어, 제한되지 않아도, G04에서 유래된 항체)의 HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LFR1, LCDR1, LFR2, LCDR2 및 HFR3 서열, 및 항체를 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함한다.
- [1558] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 세린이 아닌 잔기 (예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 잔기, 예를 들어 류신 잔기)로 돌연변이되는 중인 LFR3 영역에서 위치 74를 제외하고 모체 항체 (예를 들어, 제한되지 않아도, E07에서 유래된 항체)의 HFR1, HCDR1, HFR2, HCDR2, HFR3, HFR4, LCDR1, LFR2, LCDR2, LFR3 및 LFR4 서열, 및 항체를 보유하고 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함한다.
- [1559] 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항체는 모체 항체 서열과 비교하여 최대 20, 예를 들어 최대 15, 예를 들어 최대 10개 아미노산 치환을 포함한다.
- [1560] 특정 방법은 친화도 성숙된 항체를 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 친화도 성숙된 항체는 특

정한 유리한 특징을 가진 친화도 성숙된 항체를 제공하는 것을 돕기 위해, 특정 선별 프로토콜에 따라 제조되었다. 구체적으로, 모든 항 Vd1 mAb는 일차 γ δ T 세포에 의해 발현된 천연 표적, γ δ TCR에의 결합에 대하여 분석되었다. γ δ T 세포에 항체의 결합은 고정된 농도의 정제된 항체를 3×10^5 피부 유래된 γ δ T 세포와 인큐베이션함으로써 테스트되었다. 이 인큐베이션은 Fc 수용체를 통해 항체의 비특이적 결합을 예방하기 위한 차단 조건 하에서 수행되었다. 검출은 인간 IgG1에 대해 이차, 형광성 염료-접합된 항체의 첨가에 의해 수행되었다. 음성 대조군의 경우, 세포는 a) 아이소타입 항체 (재조합 인간 IgG)만, b) 형광성 염료-접합 항-인간 IgG 항체만으로 제조되었다. 양성 대조군으로서 모체 클론 및 시판 항 Vd1 mAb 클론 TS8.2가 포함되었다. 대부분의 친화도 성숙된 항체는 시판 항 Vd1 도구 Ab와 비교하여 피부 유래된 γ δ T 세포 ii의 이중 집단에서 검출된 Vd1 세포의 % 및 신호 (MFI)의 크기에서의 증가에 의해 지시된 대로 천연 표적에 개선된 결합을 입증하였다.

[1561] 항 Vd1 mAb를 추가로 선별하기 위해, 모체 클론에 비해 가장 개선된 오프율 파라미터가 있는 각 라이브러리로부터 12개 항체는 ADT1-4 계통에 대하여 인간 및 사이노 항원 그리고 ADT1-7 계통에 대하여 인간 항원만으로 SPR에 의한 완전 KD 결정으로 진행되었다. ADT1-4 계통의 8개 클론 (ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-53, ADT1-4-2, ADT1-4-86, ADT1-4-112 및 ADT1-4-143) 및 ADT1-7 클론의 3개 클론 (ADT1-7-20, ADT1-7-3, ADT1-7-61)은 그 다음 기능적 특성규명으로 진행되었다. 이들 클론 (및 또한 ADT1-4-1, ADT1-4-6 및 ADT1-4-138)은 TCR 하향조절 검정에서 특성규명되어 모체 클론에 비해 표적 관여에서의 개선을 확인하였다. Vd1 세포의 활성화에서 친화도 성숙된 항체의 개선은 암 세포에 대한 피부 유래된 Vd1 γ δ T 세포의 세포독성을 증가시키는 그들의 능력에 대하여 영상 기반된 사멸 검정에서 CD107a 상향조절 검정으로 테스트되었다.

[1562] 따라서, 일부 구현예에서, 친화도 성숙된 항-Vd1 항체의 제조 방법은 하기 단계를 포함할 수 있다:

[1563] a) VH 영역 서열 및 VL 영역 서열을 갖는 모체 항-Vd1 항체를 제공하는 단계;

[1564] b) 하나 이상의 항체 변이체의 각각의 VH 영역이 모체 항체의 VH 영역과 적어도 약 96% 동일한 서열을 포함하고 하나 이상의 항체 변이체의 각각의 VL 영역이 모체 항체의 VL 영역과 적어도 약 96% 동일한 서열을 포함하는, 모체 항체에서 유래된 하나 이상의 항-Vd1 항체 변이체의 한 패널을 제공하는 단계;

[1565] c) 항체 변이체의 패널을 스크리닝하여 모체 항-Vd1 항체의 친화도보다 더 큰 인간 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 친화도를 갖는 항체 변이체를 식별하여 인간 및/또는 사이노 TRDV1에 대하여 모체 항체보다 더 큰 친화도를 갖는 항체 변이체의 하위-패널을 제공하는 단계. 이러한 스크리닝 단계는 일차 γ δ T 세포에 의해 발현된 γ δ TCR에 항체 변이체의 패널의 결합을 테스트함으로써 수행될 수 있다. 이러한 스크리닝 단계는 추가적으로 또는 대안적으로 패널에서, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 하나 이상의 항체 변이체의 KD 값 결정하기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 변이체는 인간 및/또는 사이노 TRVD1에 대하여 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 더 큰, 적어도 100%, 적어도 500% 또는 적어도 약 1000% 더 큰 친화도인 친화도를 이들이 갖는 때 하위-패널에 대하여 선택될 수 있다.

[1566] 제1 패널에서 모체 항체와 하나 이상의 항체 변이체 사이 서열에서의 변이는 가변 영역 서열에서 어느 곳이든 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 패널에서 모체 항체와 하나 이상의 항체 변이체 사이 서열에서의 변이는 CDR 영역에서 발생할 수 있다.

[1567] 본 방법은 추가로 다음을 포함할 수 있다:

[1568] d) 항체 변이체의 하위-패널을 기능적으로 스크리닝하기.

[1569] 항체 변이체의 하위-패널을 기능적으로 스크리닝하기는 다음을 유발하기 위하여 항체 변이체를 스크리닝하기를 포함할 수 있다:

[1570] i. Vd1 세포에서 TCR 하향조절;

[1571] ii. Vd1 세포에서 NCR 발현의 증가;

[1572] iii. Vd1 세포에서 4-1BB 발현의 증가;

[1573] iv. Vd1 세포에서 CD107a 상향조절; 및/또는

[1574] v. Vd1-세포 매개된 암 세포 사멸; 및 임의로

[1575] vi. Vd1-세포 고갈.

[1576] 본 방법은 추가로 다음을 포함할 수 있다:

- [1577] e) 항체 변이체의 하위-패널로부터 하나 이상의 항체 변이체를 선택하여 하나 이상의 친화도 성숙된 항-vd2 항체를 제공하기.
- [1578] 선택 기준은 다음일 수 있다:
- [1579] i. Vδ1 세포에서 TCR 하향조절 유발하기;
- [1580] ii. Vδ1 세포에서 NCR 발현의 증가 유발하기;
- [1581] iii. Vδ1 세포에서 4-1BB 발현의 증가 유발하기;
- [1582] iv. Vδ1 세포에서 CD107a 상향조절 유발하기; 및/또는
- [1583] v. Vδ1-세포 매개된 암 세포 사멸 유발하기; 및 임의로
- [1584] vi. Vδ1-세포 고갈 유발하지 않기.
- [1585] 일부 구현예에서, 본 방법은, 다음을 포함하는, 하나 이상의 친화도 성숙된 항-Vδ1 항체의 제공 방법일 수 있다:
- [1586] a) VH 영역 서열 및 VL 영역 서열을 갖는 모체 항-Vδ1 항체를 제공하기;
- [1587] b) 하나 이상의 항체 변이체의 각각의 VH 영역이 모체 항체의 VH 영역과 적어도 약 96% 동일한 서열을 포함하고 하나 이상의 항체 변이체의 각각의 VL 영역이 모체 항체의 VL 영역과 적어도 약 96% 동일한 서열을 포함하는, 모체 항체에서 유래된 하나 이상의 항-Vδ1 항체 변이체의 패널을 제공하기;
- [1588] c) 항체 변이체의 패널을 스크리닝하여 모체 항-Vδ1 항체의 친화도보다 적어도 500% 더 큰 인간 TRDV1에 대하여 친화도를 갖는 항체 변이체를 식별하여 항체 변이체의 하위-패널을 제공하기.
- [1589] d) 항체 변이체의 하위-패널을 기능적으로 스크리닝하여
- [1590] i. Vδ1 세포에서 TCR 하향조절을 유발;
- [1591] ii. Vδ1 세포에서 NCR 발현의 증가를 유발;
- [1592] iii. Vδ1 세포에서 4-1BB 발현의 증가를 유발;
- [1593] iv. Vδ1 세포에서 CD107a 상향조절을 유발; 및/또는
- [1594] v. Vδ1-세포 매개된 암 세포 사멸을 유발하는
- [1595] 하위-패널에서 항체 변이체를 식별하기
- [1596] e) 하나 이상의 친화도 성숙된 항-Vδ1 항체가
- [1597] i. Vδ1 세포에서 TCR 하향조절을 유발;
- [1598] ii. Vδ1 세포에서 NCR 발현의 증가를 유발;
- [1599] iii. Vδ1 세포에서 4-1BB 발현의 증가를 유발;
- [1600] iv. Vδ1 세포에서 CD107a 상향조절을 유발; 및/또는
- [1601] v. Vδ1-세포 매개된 암 세포 사멸을 유발하는,
- [1602] 하나 이상의 항체 변이체를 항체 변이체의 하위-패널로부터 선택하여 하나 이상의 친화도 성숙된 항-Vδ1 항체를 제공하기
- [1603] 일부 구현예에서, 본 방법은, 다음을 포함하는, 하나 이상의 친화도 성숙된 항-Vδ1 항체의 제공 방법일 수 있다:
- [1604] a) VH 영역 서열 및 VL 영역 서열을 갖는 모체 항-Vδ1 항체를 제공하기;
- [1605] b) 하나 이상의 항체 변이체의 각각의 VH 영역이 모체 항체의 VH 영역과 적어도 약 96% 동일한 서열을 포함하고 하나 이상의 항체 변이체의 각각의 VL 영역이 모체 항체의 VL 영역과 적어도 약 96% 동일한 서열을 포함하는, 모체 항체에서 유래된 하나 이상의 항-Vδ1 항체 변이체의 패널을 제공하기;

- [1606] c) 항체 변이체의 패널을 스크리닝하여 모체 항-V δ 1 항체의 친화도보다 적어도 500% 더 큰 인간 TRDV1에 대하여 친화도를 갖는 항체 변이체를 식별하기;
- [1607] d) 항체 변이체의 패널을 스크리닝하여 모체 항-V δ 1 항체의 친화도보다 적어도 500% 더 큰 사이노 TRDV1에 대하여 친화도를 갖는 항체 변이체를 식별하기;
- [1608] e) 항-V δ 1 항체 변이체의 하위-패널이 인간 및 사이노 TRDV1에 대하여 모체 항-V δ 1 항체의 친화도보다 적어도 500% 더 큰 친화도로 양쪽 인간 및 사이노 TRDV1에 결합하는 항-V δ 1 항체 변이체를 포함하는, 항-V δ 1 항체 변이체의 하위-패널을 제공하기;
- [1609] f) 항체 변이체의 하위-패널을 기능적으로 스크리닝하여
- [1610] i. V δ 1 세포에서 TCR 하향조절을 유발;
- [1611] ii. V δ 1 세포에서 NCR 발현의 증가를 유발;
- [1612] iii. V δ 1 세포에서 4-1BB 발현의 증가를 유발;
- [1613] iv. V δ 1 세포에서 CD107a 상향조절을 유발; 및/또는
- [1614] v. V δ 1-세포 매개된 암 세포 사멸을 유발하는
- [1615] 하위-패널에서 항체 변이체를 식별하기
- [1616] g) 하나 이상의 친화도 성숙된 항-V δ 1 항체가
- [1617] i. V δ 1 세포에서 TCR 하향조절을 유발;
- [1618] ii. V δ 1 세포에서 NCR 발현의 증가를 유발;
- [1619] iii. V δ 1 세포에서 4-1BB 발현의 증가를 유발;
- [1620] iv. V δ 1 세포에서 CD107a 상향조절을 유발; 및/또는
- [1621] v. V δ 1-세포 매개된 암 세포 사멸을 유발하는,
- [1622] 하나 이상의 항체 변이체를 항체 변이체의 하위-패널로부터 선택하여 하나 이상의 친화도 성숙된 항-V δ 1 항체를 제공하기.
- [1623] **사이노-교차 반응도**
- [1624] 적합하게, 항-V δ 1 항체 및 이의 항원-결합 단편은 양쪽 인간 TRDV1 서열번호: 272 (다형성 변이체 즉 서열번호: 306 포함) 및 사이노 TRDV1 (서열번호: 308)에 대한 교차-반응도를 나타낸다. 교차 반응도는 전임상 평가 동안 생체내 동물 연구에서 사용될 수 있는 항체를 제공하기에 분명히 유용하다.
- [1625] 본 발명자들은 항체, 예를 들어 항-V δ 1 항체 및 이의 항원-결합 단편의 증가된 결합을 사이노물구스 항원에 부여할 수 있는 프레임워크 돌연변이를 놀랍게도 식별하였다. 프레임워크 돌연변이는 항원의 상응하는 인간 버전에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도에 불리하게 영향을 미치지 않는다. 돌연변이는 카파 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에 세린 잔기의 세린이 아닌 잔기 (예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 잔기)로의 돌연변이이다. 비-극성 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 비-생식계열 아미노산은 아르기닌, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 비-극성 및 비-생식계열 아미노산 (즉 양쪽 비-극성 및 비-생식계열인 아미노산)은 글리신, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이는 카파 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에 세린 잔기의 류신 잔기로의 돌연변이이다. 돌연변이는쇄의 전반적 길이가 변화하지 않는 직접 치환이다. 그러므로, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린은 제거되고 또 다른 아미노산 (예컨대 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 아미노산, 예컨대 류신)으로 직접적으로 대체된다. 치환은 당업자에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 달성될 수 있다.
- [1626] 이것은 예를 들어 도 26에 의해 입증된다. 도 26은 카파 쇄 세린 74를 류신으로 돌연변이시킴으로써 부여된 현저한 효과를 입증한다. 카파 생식계열에 걸쳐, 위치 74는 단지 부분적으로 보존되고 흥미롭게는 다수의 상이한

극성/비-극성/하전된 아미노산은 상이한 카과쇄 생식계열 하위-부류에서 존재한다 (IMGT.org 참조). 하지만, 우리가 아는 한, 이것은 위치 74에서 류신이 있는 임의의 카과쇄의 제1 예이다. 상관없이, 이 연구는 결과적으로 이 단일 아미노산 위치를 돌연변이시킴으로써, 각각 대략 13-배수 및 5-배수 만큼 인간 및 사이노 V δ 1 TCR에 대하여 ADT1-4 모체 분자의 친화도를 향상시킬 수 있음을 입증한다. 이 발견을 추가로 검증하기 위해, 류신 74의 다시 시작 생식계열 세린으로의 복귀는 높은 친화도 예시 딸 분자 (ADT1-4-2)에 대하여 착수되었다. 상반되게, 이것은 다시 생식계열 세린으로의 복귀에 의해, 각각 대략 11-배수 및 23-배수 만큼 인간 및 사이노 V δ 1에 대하여 친화도를 감소시킬 수 있음을 입증하였다 (도 26d (i) 및 (ii) 참조). 이들 결과는 최대 가장 바람직한 100-배수 이상 만큼 양쪽 인간 및 사이노 V δ 1 TCR에 대한 ADT1-4의 친화도를 향상시키는 때 카과쇄 위치 74 변형과 조합된 CDR3 변형의 추가의, 단계적 증가하는 기여의 중요성을 세밀히 조사한다. 이들 발견은 (i) 모체 ADT1-4 분자의 친화도를 향상시키는 또는 (ii) (이 경우에 ADT1-4-2에 의해 예시된 대로) 높은 친화도 딸 분자의 친화도를 줄이는 방법의 비-소모적 예이다. 따라서, 이들 발견은 카과쇄 위치 74에서 특정 아미노산의 선택과 협력하여 중쇄 및 경쇄 CDR3에 대한 표적화된 조합형 변화에 의해 원해지는 대로 이 부류의 분자의 친화도를 늘리고 줄일 수 있음을 강조한다.

[1627] 본원에 세린이 아닌 IMGT 넘버링에 따라 위치 74에서 잔기를 포함하는 카과쇄 가변 서열을 포함하는 항체 지칭은 대안적으로 LFR1 영역, LCDR1 영역, LFR2 영역, LCDR2 영역, LFR3 영역, LCDR3 영역 및 LFR4 영역을 포함하는 경쇄 가변 서열을 포함하는 항체로서 정의될 수 있고, 여기서 LFR3 영역은 세린이 아닌 IMGT 넘버링에 따라 위치 74에서 잔기 (예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 아미노산, 예컨대 류신 잔기)를 포함한다. 이러한 대안적 정의는 세린이 아닌 IMGT 넘버링에 따라 위치 74에서 잔기 (예를 들어 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 아미노산, 예컨대 류신 잔기)를 포함하는 카과쇄 가변 서열을 포함하는 본원에 개시된 모든 항체에 적용가능하다.

[1628] 따라서, 본 발명은, 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 비-세린 (예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 아미노산, 예컨대 류신 잔기)인, 카과쇄 가변 서열을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기는 류신이다. 적합하게, 항체는 IgG 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgG1 항체일 수 있다.

[1629] 본원에 제공된 항-V δ 1 항체 및 이의 항원-결합 단편은 경쇄 가변 서열의 (IMGT 넘버링 시스템에 따라) 위치 74에서 치환으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-V δ 1 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 변이체는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린 이외의 잔기 (예를 들어 위치 74에서 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 아미노산, 예컨대 류신 잔기)를 포함하는 카과쇄 가변 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-V δ 1 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 변이체는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 류신 잔기를 포함하는 카과쇄 가변 서열을 포함할 수 있다. 카과쇄의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 돌연변이를 포함하는 구현예는, 돌연변이가 다른 항체에 똑같이 적용가능할 수 있어도, ADT1-4에서 유래된 항체에 특히 관련할 수 있다. 예를 들어, 경쇄 위치 74가 상이한 카과쇄/람다 경쇄 생식계열에 걸쳐 고도로 보존되지 않음이 관찰된다. 추가로 상이한 경쇄 생식계열이 비-극성 (예를 들면 알라닌) 내지 극성 중성 (예를 들면 세린)에서 음으로 또는 양으로 하전된 (예를 들면 아스파르테이트 또는 아스파라긴 각각) 범위의 이 위치에서 상이하게 극성화 및/또는 하전된 아미노산을 함유함이 주목된다. 임의의 주어진 위치에서 아미노산 극성/전하가 단백질 구조에 영향을 줄 수 있음이 잘 이해된다. 예를 들어, 극성 및 전하에서의 변화가 소수성 그리고 아미노산이 더욱 표면 노출되거나 더욱 매립되는 경향에 영향을 줄 수 있음이 잘 이해된다. 상관없이, 이 현저한 발견은 경쇄 위치 74에서의 비-보존적 아미노산 변화가 10-배수 초과 만큼 선택된 표적에 대한 친화도를 수정할 수 있음을 강조한다. 그러므로 본원에 개괄된 대로 친화도 개선하기 이외에, 이 지식의 사용은 친화도를 더욱 넓게 늘리거나 줄이기 위한 새로운 접근법을 제공할 수 있다. 예를 들어, 더욱 극성에서 비-극성으로, 또는 예를 들어 비-극성에서 더욱 하전된 것으로 위치 74에서 잔기를 변화시키는 것을 포함하는 방법은 임의의 주어진 항체에 대하여 친화도를 늘리거나 줄이는 것을 원하는 경우 복잡한/번거로운 돌연변이유발 방법 예컨대 포화 돌연변이유발 등보다 더욱 바람직할 수 있다.

[1630] 본 발명의 추가 구현예에서 IMGT 넘버링 시스템에 따라 경쇄 가변 서열의 위치 74에서 세린을 갖는 카과쇄를 포함하는 항체를 제공하기, 및 세린을 상이한 잔기, 예를 들어 비-인간-생식계열 및/또는 비-극성 아미노산, 예컨대 류신으로 돌연변이하기를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 돌연변이 방법이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 항체는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항체는 경쇄 가변 서열의 위치 74에서 돌연변이가 도입되기 전후 양쪽 서열번호: 1과 적어도 70%, 적어도 75%,

- [1640] 돌연변이가 도입되기 전후 양쪽 서열번호: 280의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1641] 돌연변이가 도입되기 전후 양쪽 서열번호: 281의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [1642] 돌연변이가 도입되기 전후 양쪽 서열번호: 312의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [1643] 일부 구현예에서, 항체는 다음을 포함하는 항체이다:
- [1644] 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1645] 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1646] 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1647] 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1648] 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1649] 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1650] 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1651] 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [1652] 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [1653] 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [1654] 이러한 방법에 의해 생산된 항체는, 위치 74에서 돌연변이를 제외하고, 특정된 VH 및 VL 서열과 100% 동일성을 갖는다.
- [1655] 일부 구현예에서, 위치 74에서 돌연변이는 상동 사이노몰구스 (사이노) 원숭이 항원에 대하여 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도를 증가시킨다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도의 증가는 돌연변이가 도입되기 전 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도에 상대적이다 (동일하거나 실질적으로 동일한 조건 하에서 측정된 때). 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 돌연변이가 도입되기 전후 $\gamma \delta$ T 세포 수용체 (TCR) (예를 들어 서열번호: 272 및/또는 306)의 인간 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 결합하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 항체는 돌연변이가 도입된 후 $\gamma \delta$ T 세포 수용체 (TCR) (예를 들어 서열번호: 308)의 사이노몰구스 원숭이 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 대하여 증가된 친화도를 갖는다.
- [1656] 임의의 구현예에서, 경쇄 가변 서열의 (IMGT 넘버링 시스템에 따라) 위치 74에서 아미노산에서는 바람직하게는 류신일 수 있다.
- [1657] **폴리뉴클레오타이드 서열 및 발현 벡터**
- [1658] 본 발명의 일 양태에서 본 발명의 항-V δ 1 항체 또는 다중-특이적 항체 또는 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다. 일 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 199 내지 222, 224 내지 247, 249 내지 259 또는 261 내지 271 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 199 내지 222, 224 내지 247, 249 내지 259 또는 261 내지 271 중 임의의 하나를 포함하거나

이로 이루어진다. 추가 양태에서 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 cDNA가 제공된다.

- [1659] 본 발명의 일 양태에서 인코딩된 번역글로불린쇄 가변 도메인의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3을 인코딩하는 서열번호: 199 내지 222, 224 내지 247, 249 내지 259 또는 261 내지 271 부분들 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.
- [1660] 본 발명의 일 양태에서 인코딩된 번역글로불린쇄 가변 도메인의 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 인코딩하는 서열번호: 199 내지 222, 224 내지 247, 249 내지 259 또는 261 내지 271의 부분들 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.
- [1661] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터 및 플라스미드를 제공한다. 일부 구현예에서, 발현 벡터는 (가변 중 영역을 인코딩)하는 서열번호: 199 내지 222 또는 249 내지 259 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 발현 벡터는 (가변 경 영역을 인코딩하는) 서열번호: 224 내지 247 또는 261 내지 271 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 이러한 발현 벡터는 본원에 개시된 본 발명의 항체를 제공하는 다양한 아미노산 서열의 페어링에 따라 중쇄 및 경쇄 가변 서열에 적합한 페어링인, 쌍으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 발현 벡터는 (가변 중 영역을 인코딩하는) 서열번호: 199 내지 222 또는 249 내지 259 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하고 추가로 (가변 경 영역을 인코딩하는) 서열번호: 224 내지 247 또는 261 내지 271 중 임의의 하나와 적어도 70%, 예컨대 적어도 80%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 99% 서열 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 재차, 서열은 본 발명의 항체를 인코딩하기 위해 본원에 기재된 대로 특정 쌍으로 제공될 수 있다.
- [1662] 본 발명은 또한, 하나 이상의 아미노산 치환을 임의로 포함하는 본원에 개시된 임의의 변이체 항체 서열을 포함하는, 본원에 개시된 항체 서열의 모두를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열 그리고 발현 벡터 및 플라스미드를 제공한다.
- [1663] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 및 발현 벡터는 인코딩된 아미노산 서열과 관련하여 또한 기재될 수 있다. 그러므로, 일 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 1 내지 505 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 인코딩하는 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [1664] 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 발현시키기 위해, 부분적 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는, 본원에 기재된 대로, 유전자가 전사적 및 번역적 제어 서열에 작동적으로 연결되도록 발현 벡터에 삽입된다. 그러므로, 본 발명의 일 양태에서 본원에 정의된 대로 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터가 제공된다. 일 구현예에서, 발현 벡터는 서열번호: 199 내지 222 또는 249 내지 259 중 임의의 하나의 VH 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 발현 벡터는 서열번호: 224 내지 247 또는 261 내지 271의 중 임의의 하나의 VL 영역을 포함한다.
- [1665] 본원에 기재된 뉴클레오타이드 서열이 번역, 정제 및 검출을 돕기 위해 아미노산 잔기를 인코딩하는 추가의 서열을 포함할 수 있지만, 대안적 서열이 사용된 발현 시스템에 따라 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 대안적 설계, 번역, 정제 또는 검출 전략이 채택되면 이들 임의적 서열은 제거, 변형 또는 치환될 수 있다.
- [1666] 돌연변이는 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 침묵하지만, 특정한 숙주에서 번역을 위하여 바람직한 코돈을 제공하는 폴리펩타이드를 인코딩하는 DNA 또는 cDNA에 실시될 수 있다. 예를 들면 *E. 콜리* 및 *S. 세레비시아에* (*cerevisiae*), 뿐만 아니라 포유류, 구체적으로 인간에서 핵산의 번역을 위하여 바람직한 코돈이 알려진다.
- [1667] 폴리펩타이드의 돌연변이는 예를 들어 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산에 대한 치환, 부가 또는 결실에 의해 달성될 수 있다. 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산에 대한 치환, 부가 또는 결실은 예를 들어 오류-취약한 PCR, 서플링, 올리고뉴클레오타이드-특이적 돌연변이유발, 조립 PCR, PCR 돌연변이유발, 생체내 돌연변이유발, 카세트 돌연변이유발, 반복적 양상불 돌연변이유발, 지수적 양상불 돌연변이유발, 부위-특이적 돌연변이유발, 유전자 재조합, 인공 유전자 합성, 유전자 부위 포화 돌연변이유발 (GSSM), 합성 결찰 재조합 (SLR) 또는 이들 방법의 조합을 포함하는, 많은 방법에 의해 도입될 수 있다. 핵산에 대한 변형, 부가 또는 결실은 또한 재조합, 반복적 서열 재조합, 포스포티오에이트-변형 DNA 돌연변이유발, 우라실-함유 템플레이트 돌연변이유발, 갭핑된 듀플렉

스 돌연변이유발, 포인트 미스매치 수선 돌연변이유발, 수선-결핍 숙주 균주 돌연변이유발, 화학적 돌연변이유발, 방사기원성 돌연변이유발, 결실 돌연변이유발, 제한-선택 돌연변이유발, 제한-정제 돌연변이유발, 양상불 돌연변이유발, 키메릭 핵산 다량체 창출, 또는 이들의 조합을 포함하는 방법에 의해 또한 도입될 수 있다.

[1668] 특히, 인공 유전자 합성은 사용될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드를 인코딩하는 유전자는, 예를 들어, 고체-상 DNA 합성에 의해 합성적으로 생산될 수 있다. 전체 유전자는 전구체 템플레이트 DNA에 대한 필요 없이 드 노 보 합성될 수 있다. 원하는 올리고뉴클레오타이드를 수득하기 위해, 빌딩 블록은 생산물의 서열에 의해 필요해진 순서대로 성장하는 올리고뉴클레오타이드 쇄에 순차적으로 커플링된다. 쇄 조립의 완료시, 생산물은 고체 상에서 용액으로 방출되고, 탈보호되고, 수집된다. 생산물은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분리되어 원하는 올리고뉴클레오타이드를 고 순도로 수득할 수 있다.

[1669] 발현 벡터는, 예를 들어, 플라스미드, 레트로바이러스, 코스미드, 효모 인공 염색체 (YAC) 및 엡스타인-바 바이러스 (EBV) 유래된 에피솜을 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 벡터 내에서 전사적 및 번역적 제어 서열이 폴리뉴클레오타이드의 전사 및 번역을 조절하는 그들의 의도된 기능을 수행하도록 벡터에 결합된다. 발현 및/또는 제어 서열은 프로모터, 인핸서, 전사 종결자, 코딩 서열에 대한 개시 코돈 (즉 ATG) 5', 인트론에 대한 스플라이싱 신호 및 중지 코돈을 포함할 수 있다. 발현 벡터 및 발현 제어 서열은 사용된 발현 숙주 세포와 호환성이도록 선정된다. 예를 들어, 서열은, (예를 들면 서열번호: 291을 인코딩하는) 합성 링커에 의해 연합된 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는, 항체 발명의 단일 쇄 가변 단편 버전을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터가 (임의로 링커를 포함하는) VH 영역, VL 영역 또는 양쪽을 포함할 수 있음이 이해될 것이다. 그러므로, VH 및 VL 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 별도 벡터에 삽입될 수 있고, 대안적으로 양쪽 영역을 인코딩하는 서열은 동일한 발현 벡터에 삽입된다. 폴리뉴클레오타이드 (들)는 표준 방법 (예를 들면 폴리뉴클레오타이드 및 벡터 상의 상보적 제한 부위의 결합, 또는 제한 부위가 존재하지 않는다면 평할 단부 결합)에 의해 발현 벡터에 삽입된다.

[1670] 편리한 벡터는, 본원에 기재된 대로, 임의의 VH 또는 VL 서열이 쉽게 삽입 및 발현될 수 있도록 조작된 적절한 제한 부위로, 기능적으로 완전한 인간 CH 또는 CL 면역글로불린 서열을 인코딩하는 것이다. 발현 벡터는 숙주 세포로부터 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)의 분비를 용이하게 하는 신호 펩타이드를 또한 인코딩할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 신호 펩타이드가 항체의 아미노 말단에 인-프레임 연결되도록 벡터에 클로닝될 수 있다. 신호 펩타이드는 면역글로불린 신호 펩타이드 또는 이중 신호 펩타이드 (즉 비-면역글로불린 단백질로부터 신호 펩타이드)일 수 있다.

[1671] 본 발명의 일 양태에서 본원에 정의된 대로 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터를 포함하는 세포 (예를 들면 숙주 세포, 예컨대 재조합 숙주 세포)가 제공된다. 세포가 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄를 인코딩하는 제1 벡터, 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄를 인코딩하는 제2 벡터를 포함할 수 있음이 이해될 것이다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 양쪽은 세포에 도입된 동일한 발현 벡터 상에서 인코딩하였다.

[1672] 일 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 세포의 세포외 표면 상에서 제시되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 융합된 막 앵커 또는 막관통 도메인을 인코딩한다.

[1673] 형질전환은 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입하기 위한 임의의 알려진 방법에 의할 수 있다. 이중 폴리뉴클레오타이드를 포유류 세포에 도입하는 방법은 당업계에 잘 알려지고 텍스트란-매개 트랜스펙션, 인산칼슘 침전, 폴리브렌-매개 트랜스펙션, 원형질체 융합, 전기천공, 리포솜내 폴리뉴클레오타이드(들)의 캡슐화, 바이올리스틱 주사 및 핵에 DNA의 직접 미세주사를 포함한다. 이밖에, 핵산 분자는 바이러스성 벡터에 의해 포유류 세포에 도입될 수 있다.

[1674] 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 포유류 세포주는 당업계에 잘 알려지고 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 이용가능한 많은 불멸화된 세포주를 포함한다. 이들은, 특히, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, NSO, SP2 세포, HeLa 세포, 아기 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포성 암종 세포 (예를 들면 Hep G2), A549 세포, 3T3 세포, 및 다수의 다른 세포주를 포함한다. 포유류 숙주 세포는 인간, 마우스, 랫트, 개, 원숭이, 돼지, 염소, 소, 말 및 햄스터 세포를 포함한다. 어떤 세포주가 높은 발현 수준을 갖는지 결정하기를 통해서 특정한 신호의 세포주가 선택된다. 사용될 수 있는 다른 세포주는 곤충 세포주, 예컨대 Sf9 세포, 양서류 세포, 박테리아성 세포, 식물 세포 및 진균성 세포이다. 항체 예컨대 scFv 및 Fv 단편의 항원-결합 단편은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 *E. 콜리*에서 분리 및 발현될 수 있다.

[1675] 항체는 숙주 세포에서 항체의 발현 또는, 더욱 바람직하게는, 숙주 세포가 성장되는 배양 배지에 항체의 분비를

허용하는데 충분한 시간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생산된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

- [1676] 본 발명의 항체 (또는 단편)는 예를 들어 Green and Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2012) 제4판 Cold Spring Harbour Laboratory Press에 개시된 기법을 사용하여 수득 및 조작될 수 있다.
- [1677] 단클론성 항체는, 조직 배양에서 성장하는 이의 능력 및 항체쇄 합성의 부재로 선택되는 골수종 (B 세포 암) 세포와 특이적 항체-생산 B 세포를 융합시킴으로써, 하이브리도마 기술을 사용하여 생산될 수 있다.
- [1678] 결정된 항원에 대한 단클론성 항체는, 예를 들어, 다음에 의해 수득될 수 있다:
- [1679] a) 하이브리도마를 형성하기 위해, 결정된 항원으로, 불멸 세포로 및 바람직하게는 골수종 세포로 이전에 면역화된 동물의 말초 혈액으로부터 수득된 림프구 불멸화하기,
- [1680] b) 형성된 불멸화된 세포 (하이브리도마)를 배양하기 그리고 원하는 특이성을 갖는 항체를 생산하는 세포를 회수하기.
- [1681] 대안적으로, 하이브리도마 세포의 사용은 필요 없다. 본원에 기재된 대로 표적 항원에 결합할 수 있는 항체는 일상적 실험을 통해, 예를 들어, 당업계에서 알려진 파지 디스플레이, 효모 디스플레이, 리보솜성 디스플레이, 또는 포유류 디스플레이를 사용하여 적합한 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 따라서, 단클론성 항체는, 예를 들어, 다음의 단계를 포함하는 과정에 의해 수득될 수 있다:
- [1682] a) (결정된 항원으로 적합하게 이전에 면역화된) 림프구 특히 동물의 말초 혈액 림프구로부터 벡터에, 특히 파지 및 더욱 특히 섬유상 박테리오파지, DNA 또는 cDNA 서열로 클로닝하기,
- [1683] b) 항체의 생산을 허용하는 조건에서 상기 벡터로 원핵 세포를 형질전환하기,
- [1684] c) 항체를 항원-친화도 선택에 적용하여 이들을 선택하기,
- [1685] d) 원하는 특이성을 갖는 항체를 회수하기.
- [1686] 임의로, 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 그리고 $\gamma\delta$ 의V δ 1쇄에 결합하는 단리된 폴리뉴클레오타이드는 또한 질환의 징후 또는 증상을 호전시키기 위한 약제로서 이용되기에 충분한 양을 만들기 위해 용이하게 제조될 수 있다. 이 방식으로 약제로서 이용된 때, 전형적으로 관심의 폴리뉴클레오타이드는 대상체 또는 환자에서 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 발현하도록 설계된 발현 벡터 또는 발현 카세트에 먼저 작동적으로 연결된다. 이러한 발현 카세트 및 폴리뉴클레오타이드의 전달 방법 또는 때때로 '핵 기반' 약제로 명명되는 것은 당업계에 잘 알려져 있다. 최근 검토를 위하여 Hollevoet 및 Declerck (2017) J. Transl. Med. 15(1): 131 참조.
- [1687] 세포 내부에서 플라스미드 또는 벡터의 인코딩 핵산 서열을 발현시키기 위한 조건 하에 세포 배양 배지에서 본 발명의 숙주 세포 배양하기를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체의 생산 방법이 또한 제공된다. 본 방법은 세포 배양 상청액으로부터 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체 수득하기를 추가로 포함할 수 있다. 수득된 항체는 그 다음 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 추가로, 본 발명의 플라스미드 또는 벡터로 상기 세포 형질감염시키기를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체를 발현시키는 세포의 생산 방법이 제공된다. 상기 세포는 그 다음 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 변이체의 생산을 위하여 배양될 수 있다.
- [1688] **약학적 조성물**
- [1689] 본 발명의 추가 양태에 따라, 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물이 제공된다. 이러한 구현예에서, 조성물은, 임의로 다른 부형제와 조합으로, 항체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가의 활성 제제 (예를 들면 본원에 언급된 질환을 치료하기에 적합한 활성 제제)를 포함하는 조성물이 또한 포함된다.
- [1690] 본 발명의 추가 양태에 따라, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께, 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 본 발명의 항체는 대상체에게 투여에 적합한 약학적 조성물에 편입될 수 있다. 전형적으로, 약학적 조성물은 본 발명의 항체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에 사용된 경우에, "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅물, 항균성 및 항진균성 제제, 등장성 및 흡수 지연 제제, 및 생리학적으로 상용성인 기타 등등을 포함한다. 약학적으로

허용가능한 담체의 예는 물, 식염수, 염, 인산염 완충된 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 및 기타 등등, 뿐만 아니라 이들의 조합 중 하나 이상을 포함한다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어, 당, 폴리알코올 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물에서 포함하는 것이 바람직할 것이다. 약학적으로 허용가능한 서브스틴스 예컨대 습윤제 또는 소량의 보조 서브스틴스 예컨대 습윤 또는 유화 제제, 방부제 또는 완충제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 저장 수명 또는 유효성을 향상시킨다.

[1691] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 투약 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들면 주사가 가능한 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포솜 및 좌약을 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여의 모드 및 치료적 적용에 의존한다. 전형적인 바람직한 조성물은 주사가 가능한 또는 주입가능한 용액의 형태이다.

[1692] 바람직한 투여의 모드는 비경구 (예를 들면 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 척수강내)이다. 바람직한 구현예에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.

[1693] 치료적 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에서 무균이고 안정해야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 분산액, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정돈된 구조로서 제형화될 수 있다.

[1694] 이러한 질환의 치료에서 일반적으로 사용된 다른 확립된 요법에 대한 부속물로서, 또는 이와 함께 본원에 기재된 대로 질환의 치료를 위한 치료적 방법에서 본 발명의 약학적 조성물을 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

[1695] 본 발명의 추가 양태에서, 항체, 조성물 또는 약학적 조성물은 적어도 하나의 활성 제제와 순차적으로, 동시에 또는 별도로 투여된다.

[1696] 치료 방법

[1697] 본 발명의 추가 양태에 따라, 약제로서 사용을 위한 본원에 정의된 대로 단리된 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 본원에 약제로서 또는 요법에서 "사용을 위한" 항체 또는 이의 항원-결합 단편 지칭은 대상체에게 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여로 제한된다.

[1698] 일 구현예에서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환의 치료에서 사용을 위한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은, 대상체에게 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기의 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애의 치료 방법이다. 다양한 구현예에서, 질환 또는 장애는 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환이다. 일 구현예에서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환의 치료에서 사용을 위한 것이고, 건강한 세포를 살리면서 병든 세포의 죽음을 유발한다. 추가 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암의 치료에서 사용을 위한 것이다.

[1699] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환의 치료에서 사용을 위한 것이다. 추가 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암의 치료에서 사용을 위한 것이다.

[1700] 본 발명의 추가 양태에 따라, 약제로서 사용을 위한 본원에 정의된 대로 약학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환의 치료에서 사용을 위한 것이다. 추가 구현예에서, 약학적 조성물은 암의 치료에서 사용을 위한 것이다.

[1701] 본 발명의 추가 양태에 따라, 본원에 정의된 대로 치료적으로 유효량의 단리된 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하기를 포함하는 조절을 필요로 하는 대상체에서 면역 반응의 조절 방법이 제공된다. 다양한 구현예에서, 대상체에서 면역 반응 조절하기는 $\gamma\delta$ T 세포 결핍하기 또는 표적화하기, $\gamma\delta$ T 세포 활성화하기, $\gamma\delta$ T 세포의 증식 유발하기 또는 증가하기, $\gamma\delta$ T 세포의 확장 유발하기 또는 증가하기, $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화 유발하기 또는 증가하기, $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸 활성 유발하기 또는 증가하기, 건강한 세포를 살리면서 $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸 활성 유발하기 또는 증가하기, $\gamma\delta$ T 세포독성 유발하기 또는 증가하기, 건강한 세포를 살리면서 $\gamma\delta$ T 세포독성 유발하기 또는 증가하기, $\gamma\delta$ T 세포 동원 유발하기 또는 증가하기, $\gamma\delta$ T 세포의 생존 증가하기, 또는 $\gamma\delta$ T 세포의 소진에 대한 저항성 증가하기를 포함한다. 대상체에서 면역 반응 조절하기는 추가로 제2 항원 결합하기 또는 표적화하기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제2 항원의 결합하기는, 특히 면역조절성 항원인 때, TRDV1에 다중특이적 항체의 결합을 통해 면역조절 이외에도 제2 항원을 통해 면역조절을 자극할 수 있다. 그러므로 면역 반응의 조절은 2개 상이한 신호전달 경로, TRDV1 항원 관여를 통해 조절된 제1 신호전달 경로 및 제2 면역조절성 항원의 관여를 통해 조절된 제2 신호전달 경로를 통해 조

질을 포함할 수 있다.

- [1702] 본 발명의 추가 양태에 따라, 본원에 정의된 대로 치료적으로 유효량의 단리된 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하기를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환의 치료 방법이 제공된다. 대안적으로, 치료적으로 유효량의 약학적 조성물이 투여된다.
- [1703] 본 발명의 추가 양태에 따라, 예를 들어 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환의 치료에서 약제의 제조를 위한 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 제공된다.
- [1704] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 대상체가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환에 걸린, 대상체에게 투여된다.
- [1705] 본 발명의 추가 양태에 따라, 약제로서 사용을 위한 본원에 정의된 대로 약학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은, 대상체가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환에 걸린, 대상체에게 투여된다.
- [1706] 본 발명의 추가 양태에 따라, 대상체가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환에 걸린, 대상체에게 본원에 정의된 대로 치료적으로 유효량의 단리된 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 방법이 제공된다. 대안적으로, 치료적으로 유효량의 약학적 조성물이 투여된다.
- [1707] 본 발명의 추가 양태에 따라, 대상체가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환에 걸린, 대상체에게 약제의 제조를 위한, 예를 들어 투여를 위한 본원에 정의된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 제공된다.
- [1708] 다양한 구현예에서, 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 암은, 비제한적으로 급성 림프아구성, 급성 골수양 백혈병, 부신피질 암종, 증수암, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 뇌종양, 뇌간 신경교종, 중추신경계 비정형 기형/형문성 종양, 중추 신경계 배아 종양, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 두개인두종, 상의모세포종, 상의세포종, 수모세포종, 수질상피종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 천막상 원시 신경외배엽 종양 및 송과체모세포종, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 뇌 및 척수 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 위장관 카르시노이드 종양, 중추신경계 비정형 기형/형문성 종양, 중추신경계 배아 종양, 중추신경계 림프종, 소뇌 성상세포종 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 자궁경부암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 식도암, 유잉과의 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 간외 담관암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 담낭암, 위의 (위) 암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질 종양 (gist), 생식 세포 종양, 임신 용모성 종양, 신경교종, 신경교종 뇌간, 신경교종 대뇌 성상세포종, 신경교종 시각 경로 및 시상하부, 털 세포 백혈병, 두경부암, 간세포성 (간) 암, 랑게르한스 세포 조직구종, 호지킨 림프종, 하인두암, 시상하부 및 시각 경로 신경교종, 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 신장 (신 세포) 암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수양 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 털 세포 백혈병, 구순암 및 구강암, 간암, 비-소 세포 폐암, 소 세포 폐암, 에이즈-관련 림프종, 버킷 림프종, 피부 T-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 증피종, 잠복 원발성 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비 신생물형성 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 진균증, 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 질환, 골수성 백혈병, 골수양 백혈병, 골수양 백혈병 급성, 다발성 골수종, 골수 증식성 장애, 비강암 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-소 세포 폐암, 구강암(oral cancer), 구강암(oral cavity cancer), 구강인두암, 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소 상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소 저 악성 잠재 종양, 췌장암, 췌장암, 유두종증, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체 모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 혈장 낭종 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신 세포 (신장) 암, 신우 및 요관, 염색체 15 상의 nut 유전자를 연루하는 기도 암종, 망막모세포종, 형문근육종, 침샘암, 육종, 유잉과의 종양, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁 육종, 세자리 증후군, 피부 암 (비흑색종), 피부암 (흑색종), 메르켈 세포 피부 암종, 소 세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 편평 경부암, 위 (위장)의 암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포 암, 임신 용모성 종양, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증 및 윌름스 종양을 포함한다. 다양한 구현예에서, 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 암은 건강한 세포를 살리면서 치료된다,
- [1709] 다양한 구현예에서, 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 염증성 질환은, 비제한적으로 이완불능증,

급성 파종 뇌척수염 (ADEM), 급성 운동 축삭 신경병증, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 에디슨병, 동통성 지방증, 성인 스틸병, 성인-발병 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 근위축성 측삭 경화증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항-N-메틸-D-아스파르테이트 (항-NMDA) 수용체 뇌염, 항인지질 증후군, 항인지질 증후군 (APS, APLS), 항합성효소 증후군, 항관 기저막 신염, 재생불량성 빈혈, 아토피성 알레르기, 아토피성 피부염, 자가면역 혈관부종, 자가면역 동반이환, 자가면역 자율신경실조증, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 장질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환 (AIED), 자가면역 림프증식성 증후군, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염 (AIP), 자가면역 말초 신경병증, 자가면역 다선 증후군 (APS) 1형, 자가면역 다선 증후군 (APS) 2형, 자가면역 다선 증후군 (APS) 3형, 자가면역 망막병증, 자가면역 혈소판감소성 자반증, 자가면역 갑상선염, 자가면역 두드러기, 자가면역 포도막염, 자가면역 혈관염, 측삭 및 뉴런성 신경병증 (AMAN), 발로 중심성 경화증, 발로병, 베체트병, 양성 점막 유착포창, 비커스태프 뇌염, 블라우 증후군, 수포성 유착포창, 캐슬만병 (CD), 셸리악병, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP), 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 재발성 다병소성 골수염 (CRMO), 처그-스트라우스 증후군 (CSS) 또는 호산구성 육아종증 (EGPA), 반흔성 유착포창, 코간 증후군, 한랭 응집소 질환, 보체 성분 2 결핍, 복합 부위 통증 증후군, 선천성 심장 차단, 결합 조직, 전신, 및 다기관, 접촉 피부염, 콕사키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 쿠싱 증후군, 피부 백혈구과피 혈관염, 데고병, 포진성 피부염, 피부근염, 데빅병 (시신경 척수염), 제1형 당뇨병, 소화기계, 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군, 약물-유발성 루푸스, 습진, 자궁내막증, 골부착염-관련 관절염, 호산구성 식도염 (EoE), 호산구성 근막염, 호산구성 위장염, 호산구성 육아종증 다발혈관염 (EGPA), 호산구성 폐렴, 후천성 수포성 표피박리증, 결절성 홍반, 태아 적모구증, 식도이완불능증, 원발 혼합 한랭글로불린혈증, 에반스 증후군, 외분비, 펠티 증후군, 진행성 골화성 섬유이형성증, 섬유근육통, 섬유성 폐포염, 위염, 위장 유착포창, 거대 세포 동맥염 (측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 육아종증 다발혈관염, 그레이브스 안병증, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 하시모토 뇌병증, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쑤라인 자반병 (HSP), 임신 포진 또는 천포창 양 임신 (PG), 화농성 한선염 (HS) (역성 여드름), 저감마글로불린혈증, 특발성 거대-세포 심근염, 특발성 염증성 탈수초성 질환, 특발성 폐 섬유증, IgA 신병증, IgA 혈관염 (IgAV), IgG4-관련 질환, IgG4-관련 경화성 질환, 면역 혈소판감소성 자반병 (ITP), 봉입체 근염 (IBM), 염증성 장 질환, 중간 포도막염, 간질성 방광염 (IC), 간질성 폐 질환, IPEX 증후군, 소아 관절염, 소아 당뇨병 (제1형 당뇨병), 소아 근염 (JM), 가와사키병, 램버트-이튼 증후군, 백혈구과피성 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선형 IgA 질환 (LAD), 루푸스, 루푸스 신염, 루푸스 혈관염, 만성 라임병, 마지드 증후군, 메니에르병, 현미경적 다발혈관염 (MPA), 혼합 결합 조직병 (MCTD), 무런 레양, 국소피부경화증, 무하-하버만병, 다초점 운동 신경병증 (MMN) 또는 MMNCB, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 심근염, 근염, 기면증, 신생아 루푸스, 신경계, 시신경 척수염, 신경근긴장증, 호중구 감소증, 안 반흔성 유착포창, 안구간대경련 근간대경련 증후군, 시신경염, 오르드 갑상선염, 오슈토란 증후군, 회문성 류머티즘 (PR), 신생물성 소뇌 변성 (PCD), 발작성 야간혈색소 요증 (PNH), 패리-롬버그 증후군, 파르소니지-터너 증후군, 평면부염 (말초 포도막염), 연쇄상구균과 연관된 소아 자가면역 신경정신병 장애 (PANDAS), 골반 염증성 질환 (PID), 천포창, 심상성 천포창, 말초 신경병증, 정맥주위 뇌척수염, 악성 빈혈 (PA), 급성 두창 태선모양 잔비늘증, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, 다선 증후군 I형, II형, III형, 류마티스성 다발근통, 다발근염, 심근경색 후 증후군, 심낭절개후 증후군, 원발성 담즙성 담관염 (PBC), 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 면역결핍증, 원발성 경화성 담관염, 프로게스테론 피부염, 진행성 염증성 신경병증, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성증 (PRCA), 괴저성 농피증, 라스무센 뇌염, 레이노 현상, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군 (RLS), 후복막 섬유증, 류마티스성 열, 류마티스성 관절염, 류마티스성 혈관염, 유육종증, 정신분열증, 슈미트 증후군, 슈니츨러 증후군, 공막염, 경피증, 혈청병, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역성, 척추관절병증, 강직 인간 증후군 (SPS), 아급성 세균성 심내막염 (SBE), 수삭 증후군, 스위트 증후군, 시텐함 무도병, 교감성 안염 (SO), 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 타카야수 동맥염, 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반증 (TTP), 갑상선, 톨로사-헌트 증후군 (THS), 횡단 척수염, 제1형 당뇨병, 궤양성 대장염 (UC), 미분화 결합 조직 질환 (UCTD), 미분화 척추관절병증, 두드러기성 혈관염, 두드러기, 포도막염, 혈관염, 백반증, 및 보그트-고야나기-하라다병을 포함한다. 다양한 구현예에서, 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 염증성 질환은, 건강한 세포는 살리면서, 치료된다.

[1710] 다양한 구현예에서, 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 감염성 질환은, 비제한적으로 아시네토박터 감염, 방선균증, 급성 이완성 척수염 (AFM), 아프리카 수면병 (아프리카 트리파노소마증), AIDS (후천성 면역결핍 증후군), 아메바 감염, 아메바증, 아나플라즈마 파고사이트필름 감염, 아나플라즈마증, 광동주혈선충증, 고

래회충증, 탄저병, 아르보바이러스성 질환, 신경침습성 및 비-신경 침습성, 용혈성 아카노박테리아균 감염, 아르헨티나 출혈열, 회충증, 아스페르길루스증, 아스트로바이러스 감염, 조류 인플루엔자, 바베시아증, 바실러스 세레우스 감염, 세균성 감염, 세균성 수막염, 세균성 폐렴, 세균성 질염, 박테로이데스 감염, 대장섬모충증, 바르토넬라증, 북미너구리회충 감염, BK 바이러스 감염, 흑색 털결절진균증, 블라스토씨스토시스증, 볼리비아 출혈열, 보툴리누스 중독증, 보툴리누스 중독증 (식중독), 보툴리누스 중독증 (유아), 보툴리누스 중독증 (기타), 보툴리누스 중독증 (상처), 브라질 출혈열, 브루셀라증, 가래뿔 흑사병, 부르크홀데리아 감염, 브루리 케양, 칼리시바이러스 감염 (노로바이러스 및 사포바이러스), 캘리포니아 혈청균 바이러스 질환, 캄필로박터, 캄필로박테리아증, 칸디다 아우리스, 임상, 칸디다증 (모닐리아증; 아구창), 모세혈관증, 카르바페넴분해효소 생산 카르바페넴-내성 장내세균 (CP-CRE), 카르바페넴-내성 감염 (CRE/CRPA), 캐리온병, 고양이-할킵병, 봉와직염, 샤가스병 (트리파노소마증), 연성하감, 대상포진, 치쿤구니아 바이러스 감염 (치쿤구니아), 클라미디아, 클라미디아 트라코마티스, 클라미도필라 뉴모니아 감염, 콜레라, 색소효모균증, 항아리곰팡이병, 시구아테라, 간흡충증, 클로스트리디움 디피실리 대장염, 클로스트리디움 디피실리 감염, 클로스트리디움 퍼프린젠스, 콕시디오이데스진균증 진균성 감염 (계곡 열), 콜로라도 진드기열 (CTF), 감기 (급성 바이러스성 비인두염; 급성 코감기), 선천성 매독, 결막염, COVID-19 (코로나바이러스 질환 2019), CP-CRE, 엔테로박터 spp., CP-CRE, 대장균 (E. 콜리), CP-CRE, 클레브시엘라 spp., 크로이츠펠트-야콥병, 전염성 해면양 뇌병증 (CJD), 크로이츠펠트-야콥병 (CJD), 크림-콩고 출혈열 (CCHF), 가피 욕, 크립토코쿠스증, 와포자충증 (크립토), 피부 유충 이행증 (CLM), 원포자충, 원포자충증, 낭미충증, 거대세포바이러스 감염, 뎅기 바이러스 감염, 뎅기, 1,2,3,4 (뎅기열), 뎅기-유사병, 데스모데스무스 감염, 설사병, 디엔트아메바증, 디프테리아, 디필로보트리아증, 드라쿤쿨리아증, E. 콜리, E. 콜리 감염, 시가 독소-생산 (STEC), 동부 말 뇌염 바이러스 질환, 에볼라 출혈열 (에볼라), 에키노코쿠스증, 에를리히아 샤펜시스 감염, 에를리히아 에윙기이 감염, 에를리히아증, 아나플라즈마증, 뇌염, 아르보바이러스성 또는 파라감염성, 요충증 (요충 감염), 장구구균 감염, 엔테로바이러스 감염, D68 (EV-D68), 엔테로바이러스 감염, 비-폴리오 (비-폴리오 엔테로바이러스), 발진티푸스, 엡스타인-바 바이러스 감염성 단핵구증 (모노), 감염성 홍반 (제5병), 돌발성 발진 (제6병), 간질증, 비대출증, 치명적 가족성 불면증 (FFI), 제5병, 사상충증, 독감 (계절성), 식중독, 클로스트리디움 퍼프린젠스에 의한 식중독, 자유-생활 아메바성 감염, 진균성 감염, 푸소박테리움 감염, 가스 괴저병 (클로스트리듐 근육괴사), 생식기 헤르페스, 생식기 사마귀, 지오트리쿰증, 독일 홍역, 게르스트만-슈트로이스러-샤잉커 증후군 (GSS), 편모충증, 마비저, 악구충증, 임질, 사타구니 욕아증, 사타구니 욕아증 (도너반증), A군 연쇄상구균 감염, A군 연쇄상구균, B군 연쇄상구균 감염, 구아나리토 바이러스, 헤모필루스 인플루엔자병, B형 (Hib 또는 H-플루), 헤모필루스 인플루엔자 감염, 수족구병 (HFMD), 한센병, 한타바이러스 감염, 한타바이러스 폐 증후군 (HPS), 하트랜드 바이러스 질환, 헬리코박터 파일로리 감염, 용혈성 요독 증후군 (HUS), 신 증후군 출혈열 (HFRS), 헨드라 바이러스 감염, A형 간염 (Hep A), B형 간염 (Hep B), C형 간염 (Hep C), D형 간염 (Hep D), E형 간염 (Hep E), 헤르페스, B형 헤르페스 바이러스, 단순 포진, 대상 포진, 대상포진 VZV (대상포진), Hib 질환, 히스토플라스마증 감염 (히스토플라스마증), 십이지장충 감염, HPV (인간 유두종바이러스), 인간 보카바이러스 감염, 인간 에윙기이 에를리히증, 인간 파렴구 아나플라즈마증 (HGA), 인간 면역결핍 바이러스/AIDS (HIV/AIDS), 인간 메타뉴모바이러스 감염, 인간 단핵구 에를리히증, 인간 유두종바이러스 (HPV) 감염, 인간 파라인플루엔자 바이러스 감염, 왜소조충증, 농가진, 인플루엔자 (독감), 인플루엔자 (계절성), 침습성 폐렴구균 질환, 동포자충증, 후닌 바이러스, 가와사키 증후군, 각막염, 킨젤라 킨개 감염, 쿠루, 라사열, 라사 바이러스, 레지오넬라증 (재향군인병), 리슈만편모충증, 나병 (한센병), 렙토스피라증, 리스테리아증 (리스트리아), 루요 바이러스, 라임병, 림프 사상충증 (상피증), 림프구성 맥락수막염 (LCMV), 성병성 림프욕아증 감염 (LGV), 마추포 바이러스, 말라리아, 마르부르크 바이러스 감염, 홍역, 유킵 (위트모어병), 수막염, 수막염 - 세균성, 수막염 - 바이러스성, 수막구균성 질환, 메타고니무스흡충증, 미포자충증, 중동 호흡기 증후군 (MERS), 물사마귀 (MC), 원숭이두창, 단핵구증, 모기-매개 질병, MRSA, 볼거리, 발진열 (풍토성 티푸스), 진균증, 마이코플라스마 체니탈리움 감염, 마이코플라스마 뉴모니아, 구더기 감염증, 수막구균성수막염, 신생아 결막염 (신생아 안염), 니파 바이러스 감염, 노카르디아증, 노로바이러스, 회선사상충증 (강변 실명), 고양이간흡충증, Orf 바이러스 (전염성 농창), 파라콕시디오이데스진균증 (남미 분아균증), 폐흡충증, 마비성 패류 중독 (마비성 패류 중독, 시구아테라), 파스튜렐라증, PEP, 기생충 감염, 백일해 (백일해(whooping cough)), 핑크 아이, 폐렴구균성 질환, 폐렴구균성 감염, 주폐포자충 폐렴 (PCP), 폐렴, 폐렴성 흑사병, 소아마비 (폴리오), 소아마비, 마비성, 폴리오바이러스 감염, 폰티악 열, 포와산 바이러스 질환, 프레보텔라 감염, 원발성 아메바성 수막뇌염 (PAM), 진행성 다초점 백질뇌증, 원생동물 감염, 앵무새병 (앵무새열), 농포성 발진병 (두창, 원숭이두창, 우두), 광견병, 너구리 회충, 서교증, 아이들 물놀이병, 재귀열, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 라이 증후군, 리노스포리툼증, 리노바이러스 감염, 리케차 감염, 리케차증 (록키산 홍반열), 리프트 계곡열 (RVF), 백선, 로타바이러스 감염, 풍진, 사비아 바이러스, 살모넬라, 살

모넬라 파라티피 감염, 살모넬라 티피 감염, 살모넬라증, SARS (중증 급성 호흡기 증후군), 옴, 성홍열, 주혈흡충증, 스콧브로이드, 패혈증, 패혈성 쇼크, 패혈성 흑사병, 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 시가 독소-생산 대장균, 시겔라, 시겔라증, 대상포진, 대상포진 (대상 포진), 천연두, 전염성 농창 (Orf 바이러스), 스포로트리쿰증, 반점 열 리케차증, 세인트루이스 뇌염 바이러스 질환, 포도상구균 감염, 포도상구균 감염(메티실린-내성 (MRSA)), 포도상구균 식중독, 포도상구균 감염 (반코마이신 중간체 VISA)), 연쇄상구균성 인두염, 연쇄상구균성 질환, A군 (침습성) (연쇄상구균성 A (침습성)), 연쇄상구균성 질환, B군 (연쇄상구균성-B), 연쇄상구균성 독성 쇼크 증후군, 분선충증, 아급성 경화성 범뇌염, 매독, 조충증, 파상풍 감염, 진드기매개 질환, 수염 백선, 두부 백선, 체부 백선, 사타구니 백선, 수부 백선, 흑색 백선, 족부 백선, 조갑 백선, 어루러기, 독성 쇼크 증후군, 톡소카리아증 (안구 유충 이행증 (OLM)), 톡소카리아증 (내장 유충 이행증 (VLM)), 톡소플라스마증, 트라코마, 선모충증, 트리코모나스증, 트리코모나스 감염 (선모충증), 편충증 (편충 감염), 결핵 (TB), 야토병 (토끼열), 장티푸스, 장티푸스, D군, 티푸스, 발진티푸스, 우레아플라즈마 우레아리티쿰 감염, 질염, 계곡열, 변이체 크로이츠펠트-야콥병 (vCJD, nvCJD), 수두 (수두(Chickenpox)), 베네수엘라 말 뇌염, 베네수엘라 출혈열, 비브리오펠레라 (콜레라), 비브리오파라헤몰리티쿠스 장염, 비브리오파니피쿠스 감염, 비브리오펠레라, 바이러스성 출혈열, 바이러스성 출혈열 (에볼라, 라사, 마르부르크), 바이러스성 출혈열 (VHF), 바이러스성 폐렴, 웨스트나일 바이러스 질환, 서부 말 뇌염 바이러스 질환, 백색 사모증 (백색 백선), 백일해, 황열병, 예르세니아 (예르시니아), 예르시니아 가성결핵 감염, 예르시니아증, 제아스포라, 지카열, 지카 바이러스, 지카 바이러스 질환, 선천성, 지카 바이러스 질환, 비-선천성, 지카 바이러스 감염 (지카), 지카 바이러스 감염, 선천성, 지카 바이러스 감염, 비-선천성, 및 접합진균증을 포함한다. 다양한 구현예에서, 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 감염성 질환은, 건강한 세포를 살리면서, 치료된다.

- [1711] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 적어도 하나의 $\gamma\delta$ T 세포의 활성화 방법이다.
- [1712] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포의 증식 유발 또는 증가 방법이다.
- [1713] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화 유발 또는 증가 방법이다.
- [1714] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포 사멸 활성 (예를 들면 T 세포 매개된 사멸 활성) 유발 또는 증가 방법이다. 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 건강한 세포를 살리면서, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포 사멸 활성 (예를 들면 T 세포 매개된 사멸 활성) 유발 또는 증가 방법이다.
- [1715] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포독성 유발 또는 증가 방법이다. 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 건강한 세포를 살리면서, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포독성 유발 또는 증가 방법이다.
- [1716] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포 동원 유발 또는 증가 방법이다.
- [1717] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포의 생존 증가 방법이다.
- [1718] 일 구현예에서, 본 발명은, 본원에 정의된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하기의 단계를 포함하는, 대상체에서 $\gamma\delta$ T 세포의 소진에 대한 저항성 또는 증가 방법이다.
- [1719] 본 발명의 추가 양태에 따라, 대상체에서 면역 반응의 자극 방법으로서, 면역 반응 자극하기에서 효과적인 양으로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여를 포함하는 방법이 제공된다.
- [1720] **항체 또는 이의 항원-결합 단편의 사용**
- [1721] 본 발명의 추가 양태에 따라, $\gamma\delta$ T 세포 (특히 V δ 1 T 세포)의 항원 인식, 활성화, 신호 전달 또는 기능을 연구하기 위해 본원에 기재된 대로 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 제공된다. 본원에 기재된 대로, 항체는 $\gamma\delta$ T 세포 기능을 조사하는데 사용될 수 있는 검정에서 활성인 것으로 나타났다. 이러한 항체는

또한 $\gamma \delta$ T 세포의 증식 유도하기에 유용할 수 있고, 그러므로 $\gamma \delta$ T 세포 (예컨대 V δ 1 T 세포) 확장 방법에서 사용될 수 있다.

[1722] V δ 1 세포에 결합하는 항체는 $\gamma \delta$ T 세포를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체는 검출가능한 표지 또는 리포터 분자로 표지될 수 있거나 샘플에서 V δ 1 T 세포를 선택적으로 검출 및/또는 분리하기 위해 포착 리간드로서 사용될 수 있다. 표지된 항체는 당업계에서 알려진 많은 방법, 예를 들어 면역조직화학 및 ELISA에서 사용된다.

[1723] 검출가능한 표지 또는 리포터 분자는 방사성동위원소, 예컨대 ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , 또는 ^{125}I ; 형광성 또는 화학발광성 모이어티 예컨대 플루오레세인 이소티오시아네이트, 또는 로다민; 또는 효소 예컨대 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다제, 고추냉이 과산화효소, 또는 루시페라제일 수 있다. 본 발명의 항체에 적용된 형광성 표지는 그 다음 형광-활성화 세포 분류 (FACS) 방법에서 사용될 수 있다.

[1724] 그래서 다양한 구현예에서, 본 발명은 $\gamma \delta$ T 세포의 생체내 조절 방법, $\gamma \delta$ T 세포의 결합 방법, $\gamma \delta$ T 세포의 표적화 방법, $\gamma \delta$ T 세포의 활성화 방법, $\gamma \delta$ T 세포의 증식 방법, $\gamma \delta$ T 세포의 확장 방법, $\gamma \delta$ T 세포의 검출 방법, $\gamma \delta$ T 세포 탈과립화의 유발 방법, $\gamma \delta$ T 세포 매개된 사멸 활성의 유발 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 방법으로서, 본원에 기재된 대로 대상체에게 항- $\gamma \delta$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기의 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[1725] **감마 델타 T 세포를 제형화하기 위한 약제**

[1726] 항-v δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 *제자리* (즉 *생체내*) 환자에서 델타 가변 1 체 (V δ 1) T 세포를 조절하는데 사용될 수 있거나 이를 조절하기에 유용할 수 있다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 목적으로 약제에 포함될 수 있다.

[1727] V δ 1 T 세포의 조절은 다음을 포함할 수 있다:

[1728] - 예를 들면 V δ 1 T 세포의 수를 선택적으로 증가하기 또는 V δ 1 T 세포의 생존의 촉진에 의한, V δ 1 T 세포의 확장;

[1729] - 예를 들면 V δ 1 T 세포 효력 증가하기, 즉 표적 세포 사멸 증가하기에 의한, V δ 1 T 세포의 자극;

[1730] - 예를 들면 V δ 1 T 세포의 지속성 증가하기에 의한, V δ 1 T 세포 소진의 예방;

[1731] - V δ 1 T 세포의 탈과립화;

[1732] - NCR 발현의 증가;

[1733] - 4-1BB 발현 증가

[1734] - 예를 들면 V δ 1 TCR 세포 표면 발현의 하향조절에 의한, 즉 V δ 1 TCR 내재화 또는 V δ 1 TCR 단백질의 감소된 발현 유발하기, 또는 결합으로부터 V δ 1 TCR 차단하기에 의한, V δ 1 T 세포의 면역조절; 및/또는

[1735] - TCR/CD3 복합체의 하향조절.

[1736] V δ 1 T-세포의 고갈에 초점을 맞춘 선행 기술의 항-V δ 1 항체와 달리, 본 발명의 항체는 TRDV1-결합 도메인을 통해 V δ 1 T-세포의 활성화에 유용하다. 이들이 결합하는 T-세포 상에서 TCR의 하향조절을 이들이 유발할 수 있어도, 이들은 V δ 1 T-세포 고갈을 유발시키지 않지만, 오히려 이들은 T-세포를 자극하고 그러므로 T-세포의 이구형의 활성화로부터 유익할 치료적 설정에서 유용할 수 있다. V δ 1 T-세포의 활성화는 TCR 하향조절, CD3 하향조절, 활성화 마커 예컨대 CD25 및 Ki67 그리고 탈과립화 마커 CD107a의 변화를 통해서 명백하다. V δ 1 T-세포의 활성화는 차례로 염증성 사이토카인 예컨대 INF γ 및 TNF α 의 방출을 촉발시켜 면역 라이센싱을 촉진시킨다.

[1737] **V δ 1+ 세포 상에서 면역 세포 마커를 조절하는 약제**

[1738] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에게 투여시 V δ 1+ 세포의 면역 세포 마커를 조절할 수 있다.

[1739] 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 $\gamma \delta$ T 조절을 측정함으로써 이의 치료적 용도를 위한 이의 적합성에 대하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 모델 시스템에서 V δ 1+ T-세포 또는 세포들 상에서 존재하는 CD25 또는 CD69 또는 CD107a의 수준에서의 변화를 측정함으로써. 이러한 마커는 림프구 조절 (예를 들면 증식 또는 탈과립화)의 마커로서 종종 사용되고 본원에 기재된 대로, 예를 들면 유세포 분석법에 의해 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적용 이후 측정될 수 있다. 놀랍게도, 이러한 평가 동안 (예를 들면 예를 들면 실시예 7,

17, 18 참조) 본원에 기재된 대로 항체가 표적 Vδ1+ T-세포 상에서 측정가능하게 더 높은 수준의 CD25 또는 CD69 또는 CD107a 수준을 부여했음이 관찰되었다. 임의로, 모델 시스템에서 테스트된 Vδ1+ 세포 또는 이의 집단의 표현형에서의 변화는 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 동등한 γδ T 세포에 적용된 때 표현형 (예를 들면 OKT-3, TS8.2, 등)에서의 변화와 비교될 수 있다.

[1740] 그러므로 본 발명의 일 양태에서, Vδ1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 Vδ1+ 세포의 표면 상에서 CD25 및/또는 CD69 및/또는 CD107a의 수준에 관한 효과 결정하기를 포함하는 치료적 용도를 위하여 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. CD25, CD69 및/또는 CD107a의 수준에 관한 효과는 일정 기간 동안 결정/측정될 수 있다. 상기 항체가 상기 세포에 동일한 기간 동안 적용되지 않는 때 Vδ1+ 세포의 표면 상에서 CD25 및/또는 CD69 및/또는 CD107a의 수준과 비교에서 효과가 측정될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명의 추가 양태에서 Vδ1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 상기 항체를 첨가하고 그 다음 상기 Vδ1+ 세포의 표면 상에서 CD25 또는 CD69 또는 CD107a의 수준 (또는 발현)을 측정함으로써 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1741] **Vδ1+ 세포의 성장 특성 또는 수를 조절하는 약제**

[1742] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에게 투여시 Vδ1+ 세포의 성장 특성을 조절할 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Vδ1+ 세포를 확장시킬 수 있다.

[1743] γδ T 증식 측정하기에 대한 대안적 접근법은 상기 세포를 함유하는 모델 시스템에 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 적용되는 때 시간 경과에 따라 Vδ1+ 세포의 상대 수에서의 변화 측정하기를 포함할 수 있다. 놀랍게도, 이러한 평가 동안 본원에 기재된 대로 상기 Vδ1+ T-세포의 수를 측정가능하게 증가시킬 수 있는 항체가 관찰되었다 (예를 들면 예를 들면 실시예 10, 17 및 18 참조), 임의로 수에서의 이 변화는 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 모델 시스템에 (예를 들면 항-OKT3) 적용되는 때 관찰된 수에서의 변화와 비교될 수 있다.

[1744] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, Vδ1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 집단에서 Vδ1+ 세포의 수에 관한 효과 결정하기를 포함하는 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 세포 수에 관한 효과는 일정 기간 동안 결정/측정될 수 있다. 상기 항체가 세포 집단에 동일한 기간 동안 적용되지 않는 때 관찰된 세포 수에 관한 효과와 비교하여 효과가 측정될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명의 추가 양태에서 Vδ1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 상기 항체를 적용하고 그 다음 상기 세포의 수를 시간 경과에 따라 측정함으로써 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1745] **Vδ1+ 세포의 증식적 능력 및 수를 조절하는 약제**

[1746] γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 이상적 치료적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *생체내* Vδ1+ 세포의 증식을 향상시킬 수 있는 것일 수 있다. 이러한 항체는 그 다음 대상체 또는 환자에서 Vδ1+ 세포 수를 특이적으로 증가시키도록 설계된 약제로서 이용될 수 있다. 예를 들어:

[1747] 앞:

[1748] Vδ1+ 세포의 수에서 상대적 증가는 많은 암에 대하여 개선된 성과와 연관된 양성 예후적 지표로서 보고되었다 (예를 들어 Gentles 등 (2015) Nature Immunology 21: 938-945; Wu 등 (2019) Sci. Trans. Med. 11(513): eaax9364; Catellani 등 (2007) Blood 109(5): 2078-2085). 일 구현예에서, 암 환자 내에서 *체자리* Vδ1+ 세포의 상대수 또는 절대수를 증가시킬 수 있는 약제가 본원에 제시된다.

[1749] 병원성/기생성/바이러스성 감염:

[1750] Vδ1+ 세포 풍부화는 수많은 획득된 병원성/기생성/바이러스성 감염에 대해 숙주 방어 동안 관찰된다. 최근 일반 검토를 위하여 Zhao 등 (2018) Immunol. Res. 2018:5081634 참조. 게다가, 증가된 수 Vδ1+는 또한 다양한 DNA 및 RNA 바이러스성 감염에 대해 보호적인 것으로 간주된다. 예를 들어, 증가된 수는 또한 동종이계 이식과 연관된 CMV 감염 동안 보호적인 것으로 간주된다 (van Dorp 등 (2011) Biology of Blood and Marrow Transplantation 17(2): S217). 추가적으로, Vδ+ 세포 수는 코로나바이러스 감염이 있는 환자에서 증가한다 (Poccia 등 (2006) J. Infect. Dis. 193(9): 1244-1249).

[1751] 또 다른 구현예에서, 병원성 감염을 갖는 대상체 또는 환자에서 Vδ1+ 세포의 상대수 또는 절대수를 증가시킬

수 있는 약제가 본원에 제시된다.

[1752] 줄기 세포 이식:

[1753] 증가된 수의 $V\delta 1+$ 세포는 일반적으로 조혈 줄기 세포 이식 동안 덜한 질환 재발, 더 적은 바이러스성 감염, 더 높은 전반적 및 무질환 생존 그리고 유리한 임상 성과와 또한 연관되었다 (예를 들어 Aruda 등 (2019) Blood 3(21): 3436-3448 참조 및 Godder 등 (2007) Bone Marrow Transplantation 39: 751-757 참조). 그러므로 본원에 제시된 또 다른 구현에는 줄기 세포 이식을 지원하는 치료 용법의 부분으로서 대상체에서 $V\delta 1+$ 세포의 상대 수 또는 절대수를 증가시킬 수 있는 약제이다.

[1754] 결과적으로, *제자리* $V\delta 1+$ 세포의 수를 우선적으로 또는 특이적으로 증가시킬 수 있는 약제는 매우 바람직하다.

[1755] **$V\delta 1+$ 세포 사이토카인 분비를 유지 또는 유발 또는 증가시키는 약제**

[1756] 사이토카인은 면역 시스템의 특정 세포에 의해 분비되는 단백질, 펩타이드 또는 당단백질의 큰 그룹이다. 이들은 면역성, 염증, 및 조혈을 매개하고 조절하는 신호전달 분자의 범주이다. 다수의 사이토카인은 종양 및 세포성 미세환경, 자가면역 조직 및 연관된 미세환경, 또는 바이러스성으로 감염된 조직 또는 세포성 환경의 직접 또는 간접 조절 어느 한쪽을 통해서 질환의 징후 및 증상 호전하기에 연루되었다. 예시적 전-염증성 사이토카인은 종양 괴사 인자-알파 ($TNF\alpha$) 및 인터페론-감마 ($IFN\gamma$)를 포함한다.

[1757] 하지만, 많은 이러한 사이토카인은 전신으로 투약된 때 바람직하지 않은 독성을 나타낸다. 예를 들어, $TNF\alpha$ 가 이식된 종양의 출혈성 괴사를 유발할 수 있고, 다른 화학치료적 약물과 조합된 때 상승작용적 항-종양 효과를 발휘한다고 보고되었지만, 전신 재조합 인간 $TNF\alpha$ (rh $TNF\alpha$)를 이용한 다양한 임상 시험은 저혈압, 경직, 정맥염, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증 및 간독성, 열, 피로, 메스꺼움/구토, 불쾌감 및 쇠약, 두통, 흉부 압박감, 요통, 설사 및 숨가쁨을 포함하는 상당한 용량 제한 부작용을 강조하였다.

[1758] 재조합 $IFN\gamma$ 의 사용은 또한 유사한 전신 독성 과정을 직면한다. 예를 들어, 암 설정에서 $IFN\gamma$ 가 항-종양 면역성을 자극하는 MHC 부류 I 및 II 상향조절, T-세포 침윤 증가하기, 항-혈관신생 효과 부여하기, 케모카인/사이토카인 분비 유발하기, 그리고 직접 암 세포 항-증식적 효과 발휘하기를 포함하는 유리한 다발성 효과를 발휘할 수 있지만, 불리한 부작용이 또한 관찰된다. 이들은 열, 두통, 오한, 피로, 설사, 메스꺼움, 구토, 식욕부진, 간 트랜스아미나제의 일시적 증가, 과립구 및 백혈구 카운트의 일시적 축소를 포함한다.

[1759] 전신 재조합 $TNF\alpha$ 및 $IFN\gamma$ 의 잠재력 및 제한 양쪽에 관한 최근 검토를 위하여 Shen 등 (2018) Cell Prolif. 51(4): e12441 참조.

[1760] 그러므로 이러한 사이토카인의 더욱 *제자리* 제어된, 더욱 국소화된, 더욱 조직 또는 세포 특이적 생산이 필요하다. 예를 들어, 전-염증성 사이토카인의 더욱 제어된 발현 또는 유도는 "냉" 종양이 "온"으로 변해질 수 있는 하나의 접근법으로서 제안된다. 온 종양은 또한 관찰된 $CD45+$ T-세포의 수 또는 밀도에서의 증가 때문에 또한 때때로 "T-세포-염증"으로 명명된다. 최근 검토를 위하여 Bonaventura 등 (2019) Front. Immunol. 10: 168 참조.

[1761] 이러한 이유로, $\gamma\delta$ TCR의 $V\delta 1$ 쇄에 결합하는 본원에 기재된 대로 이상적 치료적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *생체내* $V\delta 1+$ 세포에서 사이토카인의 분비를 유지 또는 향상 또는 유발할 수 있는 것일 수 있다. 이러한 항체는 그 다음 대상체 또는 환자에서 그리고 더욱 국소화된, 덜 전신적 방식으로 사이토카인을 특이적으로 증가 또는 유발하도록 설계된 약제로서 그리고 상기 대상체 또는 환자에서 $V\delta 1+$ 세포의 분포와 더 잘 상관관계가 있는 것으로서 이용될 수 있다.

[1762] 현저히, $\gamma\delta$ TCR의 $V\delta 1$ 쇄에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체가 $V\delta 1+$ 세포에 적용되는 때, 상당히 더 높은 수준의 분비된 사이토카인이 관찰된다. 더욱 특이적으로, 및 비-제한 예로서, 상당한 더 높은 수준의 $TNF\alpha$ 및 $IFN\gamma$ 가 관찰된다. 예를 들면 실시예 15 참조.

[1763] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, $V\delta 1+$ 세포를 포함하는 세포 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 세포 집단에 의해 생산된 적어도 하나의 사이토카인의 양 결정하기를 포함하는 $\gamma\delta$ TCR의 $V\delta 1$ 쇄에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 생산된 사이토카인의 양은 일정 기간 동안 결정/측정될 수 있고 상기 항체가 동일한 기간 동안 세포 집단에 적용되지 않는 때 관찰된 양과 임의로 비교될 수 있다. 일 구현예에서, 항체가 세포 집단에 투여되는 때 생산된 사이토카인의 관찰된 수준은 항체가 적용되지 않는 때 생산된 사이토카인의 수준에 비해 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 50% 초과, 약 100% 초과, 약 150% 초과, 약 200% 초과, 약 250% 초과, 약 300% 초과, 약 350% 초과, 약 400% 초과, 약 450% 초과,

약 500% 초과, 약 1000% 초과이다. 본 발명의 추가 양태에서, 사이토카인은 전-염증성 사이토카인이다. 본 발명의 추가 양태에서, 사이토카인은 TNF- α 사이토카인이다. 본 발명의 추가 양태에서, IFN- γ 사이토카인이다.

[1764] 본 발명의 추가 양태에서 V δ 1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 상기 항체를 적용하고 그 다음 생성된 적어도 하나의 사이토카인의 수준을 측정함으로써 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다. 본 발명의 추가 양태에서 측정된 사이토카인은 TNF- α 사이토카인 및/또는 IFN- γ 사이토카인이다.

[1765] 본 발명의 추가 양태에서, V δ 1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 적용하고 종양 또는 종양 미세환경에서 존재하는 CD45+ T-세포의 수 또는 밀도 및/또는 생산된 전염증성 사이토카인의 수량을 결정함에 의해 더 차가운 또는 냉 종양이 더 뜨거운 또는 온 종양이 되도록 조절하기에 관한 항체의 효과를 측정함으로써 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다.

[1766] **V δ 1+ 세포 그랜자임 B 활성을 유지 또는 유발 또는 증가하는 약제**

[1767] 그랜자임 B는 자연 살해 세포 (NK 세포) 및 세포독성 T 세포의 과립에서 일반적으로 발견된 세린 프로테아제이다. 이는 기공 형성 단백질 퍼포린과 함께 이들 세포에 의해 분비되어 표적 세포, 예컨대 병든 세포에서 세포자멸사를 매개한다.

[1768] V δ 1+ 세포가 모델 시스템에서 표적 병든 세포 (예컨대 암 세포)와 공-배양물에서 인큐베이션되는 때, 그랜자임 B 수준의 수준 및 활성은 용해 전에 표적 병든 세포에서 측정될 수 있다. 현저히 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 그 다음 이러한 모델 시스템에서 V δ 1+ 세포 및 암 세포의 이러한 공-배양물에 적용되는 때, 더 높은 그랜자임 B 수준 및 활성은 그 다음 세포사 전에 병든 암 세포에서 관찰된다 (예를 들면 실시예 16 참조).

[1769] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, V δ 1+ 세포 및 병든 세포 (예컨대 암 세포)를 포함하는 공-배양물에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 공-배양물에서 병든 세포에 의해 생산된 그랜자임 B의 양에 관한 효과 측정하기를 포함하는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 생산된 사이토카인의 양은 일정 기간 동안 결정/측정될 수 있고 상기 항체가 동일한 기간 동안 상기 공-배양물에 적용되지 않는 때 관찰된 양과 임의로 비교될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 항체가 상기 공-배양물에 적용되는 때 측정된 그랜자임 B의 수준은 상기 항체가 적용되지 않는 때 관찰된 그랜자임 B 수준에 비해 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 200% 초과이다.

[1770] 본 발명의 추가 양태에서 V δ 1+ 세포 및 병든 세포를 포함하는 공-배양물에 상기 항체를 적용하고 그 다음 병든 세포에서 그랜자임 B의 수량 또는 활성을 측정함으로써 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1771] **V δ 1⁺ T 세포 상에서 특이적으로 4-1BB (CD137)의 발현을 상향조절하는 약제**

[1772] TNFR 상과의 한 구성원인, 4-1BB (CD137)는 유도성 T-세포 공자극성 분자이다. 몇몇을 제외하고, 4-1BB의 발현은 활성화 의존적이다. 전형적으로, 4-1BB는 종래 ($\alpha\beta$) 휴식 T 세포 또는 연관된 T-세포주 상에서 덜 검출 가능하다. 하지만, 4-1BB는 종래 T 세포가, 어느 한쪽 단독으로 또는 APC와 조합으로, 다양한 작용제 예컨대 플레이트-결합 항-CD3, 콘카나발린 A, 피토헤마글루티닌, 인터류킨 (IL)-2, IL-4, 및 CD28, 뿐만 아니라 포르볼 미리스틱 아세테이트 및 이오노마이신에 의해 활성화되는 때 안정적으로 상향조절된다. 하지만, 이러한 체제가 보편적으로 T-세포를 상향조절할 수 있다고 알려지지만, 항-CD3 약제 및 기타 등등에 의해 종종 부여된 과자극을 피하기 위해 덜 슬레지해머-유사, 더욱 표적화된 접근법에 대한 필요성이 남아 있다. 게다가, 그리고 '종래' $\alpha\beta$ T 세포에서 4-1BB의 역할 및 기능이 잘 연구되었어도, $\gamma\delta$ T 세포에서 이의 역할은 덜 탐구되었다. 그럼에도 불구하고, 적어도 하나의 리포트에서, Lee et al 2013 (<https://doi.org/10.1002/eji.201242842>)는 4-1BB가 휴식 인간 말초 혈액 인간 $\gamma\delta$ T 세포 (완전히 정의되지 않은, 아마도 V γ 9V δ 2 우세한 하위-유형) 상에서 정상적으로 발현되지 않는 반면, 4-1BB 상향조절은 7-일 동안 IPP/IL-2 사이토카인의 존재 하에서 달성될 수 있음을 입증하였다. 추가로, 저자는 그 다음 휴식 $\gamma\delta$ T 세포가 입양 마우스 모델에서 *리스테리아* 감염을 예방하는데 더욱 효과적임을 입증하였다. 더욱 최근에, Park and Lee 2021 (<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00576-0>)는 적어도 말초 혈액 우성 세포 유형에 대하여 이들 관찰과 일치하였고, 여기서 이들은 4-1BB가 (역할 및 기전이 여전히 불분명하다는 점을 인정하면서) V γ 9V δ 2 T 세포를 향상시키는 것으로 알려짐을 말한다. 그러므로, 질환 또는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 호전시키기 위해 질환 또는 장애를 치료하는 $\gamma\delta$ T

세포에 관한 발현 4-1BB를 특이적으로 향상시키는 약제가 필요하다.. 이것은 특히 본원에 다른 곳에서 논의된 바와 같이 이러한 세포가 종종 '휴식'으로 간주된 조직 상주 Vδ1+ T 세포를 포함하는 제자리 시나리오의 경우이다. 그러므로 추가 구현예에서 Vδ1+ T-세포에서 4-1BB의 수준을 상당히 증가시킬 수 있는 높은 친화도 인간 항-Vδ1 항체의 한 부류가 본원에 제시된다 (도 64 참조). 그리고 더욱 추가 구현예에서, 조직-유래 Vδ1+ T-세포에서 4-1BB의 수준을 상당히 증가시킬 수 있는 높은 친화도 인간 항-Vδ1 항체의 부류의 한 부류가 본원에 제시된다. 상당한 증가는, 예를 들어, Sidak의 사후 테스트를 사용한 일반 일원 ANOVA에 의해 $p < 0.05$ 일 수 있다.

[1773] **Vδ1⁺ T 세포 상에서 자연 세포독성 수용체 (NCR)의 발현을 상향조절하는 약제**

[1774] 본원에 다른 곳에서 논의된 대로, 원하는 약제는 T 세포의 가장 원하는 하위집합을 특이적으로 표적화 및 활성화하는 것; 구체적으로, Vδ1+ T 세포를 표적화 및 활성화하는 것일 수 있다. 자연 세포독성 수용체 (NCR)를 통해 관여를 포함하는 감각 기전의 도움으로 스트레스 받거나 조절되지 않는 '자기' 시그니처 (예컨대 감염된 세포 또는 암성 세포 상에서 발견된 그들 시그니처)를 인식 및 구별하는 이러한 Vδ1+ T 세포의 능력을 감안하면, 이상적 약제는 Vδ1+ T 세포 상에서 NCR을 상향조절할 수 있는 것일 수 있다. 본원에 제시된 연구에서 (도 65 참조), 연구된 모든 친화도 성숙된 항-Vδ1+ 항체는 연장된 PBMC 배양 모델에서 Vδ1+ T 세포에 NCR 상향조절을 부여하였다.

[1775] **다클론성 Vδ1+ 세포 집단을 확장하는 약제**

[1776] 이상적 항체 약제는 또한 확장하는 Vδ1+ 세포가 추가변 CDR3 서열 수준에서 너무 클론적으로 집중되지 않음을 보장하도록 설계된 것일 수 있다. 그러므로 이상적 항체 약제는 특이적 또는 '사적' δ1+ CDR3 서열 파라토프에 결합함으로써 Vδ1+ 세포 증식 유발하기를 피하도록 설계될 수 있다. 오히려, 항체는, Vδ1+ 세포의 하위집합에만 제시된 서열에 결합하기보다는, 모든 Vδ1+ T 세포 수용체 상에서 존재하는 보존된 생식계열 서열을 통해 그리고 감마-쇄 독립적 방식으로 결합할 수 있다.

[1777] 그러므로 이상적 항체 약제는 확장 Vδ1+ 세포를 자극하여 CDR3 서열의 혼합물을 함유하는 복수의 Vδ1+ 세포를 생성할 수 있다. 이것은 차례로 델타 가변 1 쇠 상에서 상이한 CDR3 서열을 표시하는 Vδ1+ 세포의 생체내 확장된 이중 다클론성 집단을 초래할 것이다. 현저히, Vδ1+ 세포를 함유하는 면역 세포의 시작 집단에 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 첨가 방법에 의해 생성된 확장된 Vδ1+ 세포 집단의 분석 동안, 광범위한 다클론성은 추출된 RNA의 CDR3 추가변 영역을 통해서 서열에 설계된 RNAseq 기반된 방법론에 의해 관찰된다 (예를 들면 실시예 10 참조).

[1778] 따라서 일 양태에서, Vδ1+ 세포를 포함하는 세포 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 확장된 Vδ1+ 세포의 다클론성 결정하기를 포함하는 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 항체 약제가 복수의 Vδ1+ CDR3 서열을 함유하는 확장된 다클론성 집단을 생성하는 것이 바람직하다. 다클론성은 당업계에 알려진 방법을 사용하여, 예컨대 상기 Vδ1+ 세포의 Vδ1 쇠 추가변 CDR3 내용물을 분석할 수 있는 핵산 시퀀싱 접근법에 의해 결정될 수 있다.

[1779] **연장된 기간 동안 다클론성 Vδ1+ 세포를 확장시키는 약제**

[1780] 이상적 항체 약제는 생체내 이러한 세포를 소진시킴 없이 일차 Vδ1+ 세포의 증식을 향상 또는 촉진 또는 자극할 수 있다. 예를 들어, 그리고 비교로써, 항-CD3 약제 예컨대 OKT3 (예를 들면 무로노맵)는, CD3 양성 T-세포를 확장시킬 수 있으면서, 또한 아네르기를 소진 또는 유발시킬 수 있다. 본원에 기재된 대로 그리고 생존가능한 Vδ1+ 세포의 계속된 세포 분열을 구동하도록 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 항체의 능력을 평가하기 위해, 더욱 장기 증식 연구가 착수되었다. 현저히 이들 연구는 본원에 기재된 대로 그리고 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 항체가 40 일 초과 동안 생존가능한 및 여전히 기능적으로 세포독성 Vδ1+ 세포의 세포 분열/증식을 구동할 수 있음을 드러냈다 (예를 들면 실시예 10 참조).

[1781] 일 구현예에서, 세포 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 적용하기 및 Vδ1+ 세포 분열이 발생하는 기간 모니터링하기를 포함하는 γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 이상적으로, 항체는 5 내지 60 일, 예컨대 적어도 7 내지 45 일, 7 내지 21 일, 또는 7 내지 18 일의 기간 동안 Vδ1+ 세포 분열을 자극할 수 있다.

[1782] 추가 구현예에서, γδ TCR의 Vδ1 쇠에 결합하는 그리고 환자에게 투여된 때 숫자상으로 적어도 2-배수, 숫자상으로 적어도 5-배수, 숫자상으로 적어도 10-배수, 숫자상으로 적어도 25-배수, 숫자상으로 적어도 50-배수,

숫자상으로 적어도 60-배수, 숫자상으로 적어도 70-배수, 숫자상으로 적어도 80-배수, 숫자상으로 적어도 90-배수, 숫자상으로 적어도 100-배수, 숫자상으로 적어도 200-배수, 숫자상으로 적어도 300-배수, 숫자상으로 적어도 400-배수, 숫자상으로 적어도 500-배수, 숫자상으로 600-배수, 또는 숫자상으로 적어도 1,000-배수 만큼 수를 증가시키도록 V δ 1+ 세포 분열을 자극할 수 있는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.

[1783] 본 발명의 추가 양태에서 V δ 1+ 세포 또는 V δ 1+ 세포를 함유하는 혼합된 세포 집단에 상기 항체를 적용하고 그 다음 시간 경과에 따라 V δ 1+ 세포 수를 측정함으로써 γ δ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1784] **V δ 1+ 면역 세포 표적화를 통해서 비-V δ 1+ 면역 세포를 조절하는 약제**

[1785] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 또한 다른 면역 세포의 V δ 1+ 세포 매개된 조절을 측정함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 비- γ δ T 세포 '분획'에서 관찰된 변화는 면역 세포의 혼합된 집단을 포함하는 모델 시스템 예컨대 인간 조직 α β 세포 및 γ δ T 세포를 포함하는 것에 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적용 이후 측정될 수 있다. 추가로, 상기 모델에서 비- γ δ 세포 유형에 관한 효과는 유세포 분석법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, γ δ T 세포 및 비- γ δ T 세포를 포함하는 혼합된 배양물에 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 첨가시 CD8+ α β T 세포의 수에서의 상대 변화를 측정함으로써. 임의로, 비- γ δ T-세포 CD8+ 림프구 집단의 수 또는 표현형에서의 관찰된 변화는 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 혼합된 집단에 적용되는 때 (예를 들면 OKT-3) 수에서의 변화와 비교될 수 있다.

[1786] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, V δ 1+ 세포 및 V δ 1-음성 면역 세포를 포함하는 면역 세포 또는 조직의 혼합된 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 V δ 1-음성 면역 세포 상에서 효과 측정하기를 포함하는 γ δ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 효과는 일정 기간 동안 결정/측정될 수 있고 상기 항체가 동일한 기간 동안 적용되지 않는 때 V δ 1-음성 세포에서 관찰된 효과와 임의로 비교될 수 있다. 효과는 V δ 1-음성 면역 세포의 수에서 변화로서 측정될 수 있다. 예를 들어, 항체는, 상기 항체가 적용되지 않는 때 관찰된 수준에 비해, 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 500% 초과 만큼 V δ 1-음성 면역 세포 수를 증가시킬 수 있다.

[1787] 본 발명의 추가 양태에서 조절된 V δ 1-음성 세포는 CD45+ 세포이다. 본 발명의 추가 양태에서 조절된 세포는 α β T-세포이다. 본 발명의 추가 양태에서 조절된 α β T-세포는 CD8+ 림프구이다. 본 발명의 추가 양태에서 조절된 α β T-세포, 또는 이의 집단은 향상된 세포 분열의 증거를 나타낸다. 본 발명의 추가 양태에서 V δ 1+ 세포 및 V δ 1-음성 면역 세포를 포함하는 혼합된 면역 세포의 집단에 상기 항체를 투여하고 그 다음 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 조절된 V δ 1+ 세포에 의한 V δ 1-음성 세포 집단 상에서 부여된 효과를 측정함으로써 γ δ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1788] 임의로, 및 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 부여된 경우에 "V δ 1+ 세포 매개된 면역 시스템 조절" 동안, V δ 1+ 세포 수에서의 수반하는 증가가 또한 관찰된다. 그리고 이 이론에 의해 구속되지 않으면서, V δ 1+ 세포 수에서의 상기 증가가 공존하는 V δ 1-음성 면역 세포, 예컨대 α β T-세포의 수반하는 확장 구동하기에 원인이 될 수 있음이 가능하다. 대안적 가설은 V δ 1+ T 세포로부터 항체-유도 사이토카인 분비가 V δ 1-음성 면역 세포의 확장을 자극한다는 것일 수 있다.

[1789] 본 발명의 추가 양태에서 α β T-세포 CD8+ 림프구 집단에서의 관찰된 증가는 비교기 항체 예컨대 OKT3 항체 또는 대안적 항-V δ 1 항체와 비교된다. 본 발명의 추가 양태에서 V δ 1+ T-세포 및 α β T-세포를 포함하는 혼합된 면역 세포의 집단에 상기 항체를 적용하고 그 다음 시간 경과에 따라 CD8+ α β T-세포 림프구의 수를 측정함으로써 γ δ TCR의 V δ 1 쇠에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1790] **종양 침윤 림프구 (TIL)를 조절하는 약제**

[1791] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 모델 시스템에서 종양-침윤 집단 (TIL)에 부여된 효과를 측정함으로써 또한 평가될 수 있다. 놀랍게도 (예를 들면 실시예 18 참조) 이러한 평가 동안 본원에 기재된 대로 항체는 인간 종양에서 TIL 집단을 측정가능하게 조절하였다. 예를 들어, γ δ T 림프구 TIL 집단 또는 비- γ δ T 림프구 TIL 집단의 수 또는 표현형 어느 한쪽에서의 변화는 인간 종양 예컨대 인간 신 세포 암종에 본원에

기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적용 이후 측정된다. 임의로, $\gamma\delta$ 림프구 TIL 집단 또는 비- $\gamma\delta$ 림프구 TIL 집단 어느 한쪽의 수 또는 표현형에서의 관찰된 변화는 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 모델 시스템에 적용되는 때 (예를 들면 OKT-3) 관찰된 변화와 비교될 수 있다.

[1792] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, 인간 종양에 위치하는, 또는 이에서 유래된 TIL에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 TIL의 수에 관한 효과 결정하기를 포함하는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 효과는 일정 기간 동안 결정/측정될 수 있고 임의로 상기 항체가 동일한 기간 동안 적용되지 않는 때 관찰된 TIL 수와 비교될 수 있다. 효과는 TIL의 수에서 증가일 수 있다. 예를 들어, 항체는 상기 항체가 적용되지 않는 때 관찰된 TIL의 수에 비해 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과 TIL의 수를 증가시킬 수 있다. 추가 양태에서, 수가 관찰된 TIL은 $\gamma\delta$ 림프구 TIL 세포 및/또는 비- $\gamma\delta$ 림프구 TIL 세포이다.

[1793] 본 발명의 추가 양태에서 인간 종양에 위치한 또는 이에서 유래된 TIL 또는 TIL들에 상기 항체를 적용하고 그 다음 일정 기간 동안 TIL 또는 TIL들 세포의 수에서 변화를 측정함으로써 $\gamma\delta$ TCR 세포 항체의 V δ 1쇄에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1794] 인간 V δ 1+ 세포독성을 조절하는 약제

[1795] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 V δ 1+ 매개된 세포 세포독성에 부여된 효과를 측정함으로써 또한 평가될 수 있다. 놀랍게도, 본원에 기재된 대로 (예를 들면 예를 들면 실시예 19 및 27 참조) 항체의 이러한 평가 동안 측정가능하게 향상된 V δ 1+ 매개된 세포 세포독성은 관찰되었다. 예를 들어, 암 세포의 수에서 감소 또는 사멸된 암 세포의 수에서 증가는 V δ 1+ 세포 및 상기 암 세포를 포함하는 혼합된 배양물을 포함하는 모델 시스템에 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 적용 이후 관찰된다. 임의로, 암 세포의 수에서 감소 또는 사멸된 암 세포의 수에서 증가는 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 모델 시스템에 적용되는 때 (예를 들면 OKT-3) 성과와 비교될 수 있다.

[1796] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, V δ 1+ 세포 및 암 세포를 포함하는 세포의 혼합된 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 적용하기 및 암 세포에 대한 V δ 1+ 세포의 세포독성 측정하기를 포함하는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 세포독성은 일정 기간 동안 죽은 암 세포의 수에서 증가에 의해 측정될 수 있고, 임의로 상기 항체가 동일한 기간 동안 세포의 혼합된 집단에 적용되지 않는 때 관찰된 죽은 암 세포의 수와 비교될 수 있다. 예를 들어, 상기 항체가 적용되는 때 죽은 세포에서 관찰된 증가는, 상기 항체가 적용되지 않는 때 관찰된 죽은 세포의 수에 비해, 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 200% 초과, 약 500% 초과일 수 있다.

[1797] 본 발명의 추가 양태에서 인간 V δ 1+ 세포 및 암 세포를 포함하는 혼합된 면역 세포의 상기 집단에 상기 항체를 첨가하고 그 다음 시간 경과에 따라 죽은 암 세포에서 증가를 측정함으로써 $\gamma\delta$ TCR 세포의 V δ 1쇄에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1798] V δ 1+ 세포 표적-대-이펙터 세포 비 (T:E 비)를 조절하는 약제

[1799] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 표적 세포의 50% (EC50)가 모델 시스템에서 사멸되어 상기 항체를 잠재적 약제로서 평가하는 표적 세포 대 이펙터 세포 비를 결정함으로써 상기 항체가 V δ 1+ 매개된 암 세포 세포독성을 향상시키는 방법을 측정함으로써 또한 평가될 수 있다. 예를 들어, 혼합된 배양물은 표적 암 세포를 인간 V δ 1+ 이펙터 세포와 포함함. 놀랍게도, 이러한 평가 동안 (예를 들면 예를 들면 실시예 19 참조) 본원에 기재된 대로 항체는 모델 시스템에서 EC50 T:E 비를 유리하게 변형시킨다. 이러한 변형은 설정 시간 동안 암 세포의 50% 사멸을 관찰하는데 필요한 V δ 1+ 세포의 수로서 측정될 수 있다. 이것은 또한 상기 암 세포에 대한 세포독성에서 변화로서 또는 배수-개선으로서 또는 퍼센트-개선으로서 보고될 수 있다. 임의로, 본 발명의 항체에 의해 부여된 T:E 비는 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 모델 시스템에 적용되는 때 (예를 들면 OKT-3) T:E 비와 비교될 수 있다. 일부 시나리오에서, 본 발명의 다중특이적 항체는 단일특이적 항체와 비교하여 심지어 더 낮은 E:T 비에서 개선된 암 세포 세포독성에 기회를 제공한다.

[1800] 그러므로 본 발명의 또 다른 양태에서, 인간 V δ 1+ 세포 및 암 세포를 포함하는 세포의 혼합된 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 적용하기 및 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 V δ 1+ 세포의 수 측정하기를 포함하는 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1쇄에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 이것은 임의로 동일한 기간 동안 상기 항체의 적용 없이 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 V δ 1+ 세포 수에 비해 측정될 수 있다.

예를 들어, 상기 항체가 적용되는 때 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 Vδ1+ 세포의 수에서 감소는 상기 항체가 적용되지 않는 때 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 Vδ1+ 세포의 수에 비해 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 200% 초과, 약 500% 초과일 수 있다.

[1801] 본 발명의 추가 양태에서 Vδ1+ 세포 더하기 암 세포를 포함하는 세포의 상기 집단에 상기 항체를 첨가하고 그 다음 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 Vδ1+ 세포의 수를 측정함으로써 Vδ1 세포에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1802] **Vδ1+ 세포 EC50 세포독성을 향상시키는 약제**

[1803] 인간 Vδ1+ 세포 또는 이의 집단의 관찰된 향상된 세포독성을 측정하는 대안적 식은 조건 A (예컨대 시작 대조군)에서 설정 기간 동안 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 세포의 수를 측정하고 이것을 조건 B (예컨대 본원에 기재된 대로 본 발명의 항체의 적용시)에서 설정 기간 동안 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요한 세포의 수와 비교하는 것이다.

[1804] 이러한 파라미터를 측정하는 다양한 식이 있음이 인식되어도, 하기 비-제한 가설적 예가 개괄될 것이다:

[1805] 가설적으로, 이펙터 세포 세포독성 향상은 다음과 같이 측정될 수 있다:- 조건 A (대조군 치료)에서 1000개 Vδ1+ 세포가 설정 기간 (예를 들면 5 시간) 동안 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요함이 관찰된다. 조건 B (예를 들면 본원에 기재된 본 발명의 항체의 적용)에서 500개 Vδ1+ 세포가 동일한 기간 동안 암 세포의 50%를 사멸하는데 필요함이 관찰된다. 그러므로 이 예에서, 항체의 적용은 Vδ1+ 세포의 집단의 세포독성을 200% 향상시켰다:

[1806] $(1000/500) \times 100 = 200\%$

[1807] 예를 들어 (예를 들면 실시예 19 내지 21 참조), 놀랍게도 이러한 백분율 향상은 본원에 기재된 대로 본 발명의 항체에 대하여 관찰되었다.

[1808] 본 발명의 추가 양태에서 Vδ1+ 세포 및 암 세포를 포함하는 혼합된 면역 세포의 상기 집단에 상기 항체를 첨가하고 세포들의 상기 혼합물에 상기 항체의 적용이 없는 동등한 또는 대조군 실험에 대한 세포독성에서의 상대 또는 퍼센트-변화를 결정함으로써 γδ TCR의 Vδ1 세포에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다.

[1809] **건강한 세포를 살리면서 Vδ1+ 세포 병든-세포 특이성을 향상시키는 약제**

[1810] 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 평가하는 또 다른 접근법은 상기 항체가 병든-세포 특이적 세포독성을 조절하는 방법을 측정하는 것이다. 놀랍게도 이러한 연구 동안, 이러한 항체가 건강한 또는 비-병든 세포를 살리면서 병든-세포 예컨대 암 세포 (예를 들면 실시예 19 및 27 참조)의 Vδ1+ 세포 특이적 사멸을 특이적으로 향상시킬 수 있음이 발견되었다. 암의 증상을 호전시키기 위해 환자에게 투여된 이상적 항체 약제는 건강한 세포를 살리면서 병든 세포에 대해 특이적으로 향상된 세포독성을 부여할 것이다. 그리고 병든 세포, 예컨대 암 세포에 대해 특이적으로 이펙터 세포 세포독성을 향상시키는 약제는 상기 병든 세포에 대해 특이적으로 이펙터 세포 세포독성을 선택적으로 향상시키지 않는 약제보다 향상된 치료적 지수 (TI)를 나타낸다고 말해질 수 있다. 치료적 지수는 또한 치료적 비로서 지칭되고 약물의 상대적 안전성의 정량적 측정이다. 치료적 효과를 야기시키는 치료적 제제의 양 대 예를 들면 관련된 또는 관련한 건강한 세포 집단에서 바람직하지 않은 죽음을 부여함으로써 독성을 야기시키는 양의 비교이다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 대로 모델 시스템에서 건강한 세포보다 및 그 위에 병든 세포를 선택적 사멸시키는 Vδ1+ 세포 능력을 변화 또는 향상 또는 배수-개선하는 이의 능력을 측정함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 상기 모델 시스템은 Vδ1+ 이펙터 세포, 암 세포, 및 대조군 세포 (예컨대 건강한 세포)를 포함할 수 있다. 임의로, 본 발명의 항체에 의해 부여된 선택적 병든-세포 사멸에서 배수-개선은 그 다음 대안적 비교기 항체가 상기 모델 시스템에 적용되는 때 (예를 들면 OKT-3) 관찰된 배수-개선과 비교될 수 있다.

[1811] Vδ1+ 세포의 병든-세포 특이성 및 병든-세포 특이성-향상은 Vδ1+ 세포, 병든 세포, 및 건강한 세포를 포함하는 배양물에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 병든 세포에 대한 Vδ1+ 특이성은 Vδ1+ 세포에 의해 사멸된 암 세포의 수를 관찰하고 그 다음 Vδ1+ 세포에 의해 사멸된 건강한 세포의 수를 비교함으로써 측정될 수 있다. 이러한 비교는 Vδ1+ 세포를 또한 함유하는 모델 시스템 예를 들면 "삼중배양물"에서 병든 세포 및 건강한 세포의 동등한 수를 포함함으로써 제어될 수 있다. 대안적 비교 방법론은 또한 고려될 수 있다 - 예를 들어 분석적 또

는 장비 제한이 (Vδ1+ 세포, 병든 세포, 및 비-병든 세포를 포함하는) 단일 검정에서 병렬로 모든 3개 이상 세포 유형을 구별하고 추적하는 능력이 감소하는 때. 상기 경우에, 하나의 실험에서 병든 세포에 대한 Vδ1+ 세포 세포독성 비교하기 및 그 다음 별도 동등한 실험에서 건강한 세포에 대한 Vδ1+ 세포 세포독성 비교하기는 이러한 연구에 대한적 접근법을 제공한다.

[1812] 본 발명의 또 다른 양태에서, Vδ1+ 세포 및 표적 세포를 포함하는 세포 집단에 항체 또는 이의 항원-결합 단편 투여하기 및 표적 세포에 대한 세포 세포독성 특이성 측정하기를 포함하는 $\gamma\delta$ TCR의 Vδ1쇄에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평가 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 제1 표적 세포 유형에 대한 세포 세포독성 특이성은 제2 표적 세포 유형에 대해 관찰된 세포독성과 비교될 수 있으므로, 본 방법은 상이한 표적 세포 유형을 사용하여 반복될 수 있다. 본 발명의 추가 양태에서 제1 표적 세포 유형은 병든 세포이고 제2 표적 세포 유형은 대조군 세포 예컨대 건강한 세포 또는 제1 표적 세포 유형에 대한 상이한 질환이 있는 세포이다.

[1813] 본 발명의 추가 양태에서 (i) 제1 세포 유형 및 (ii) 제2 세포 유형에 대한 Vδ1+ 세포 세포독성에 관해 상기 항체에 의해 부여된 효과가 측정 및 비교되는 $\gamma\delta$ TCR의 Vδ1쇄에 결합하는 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 선택 또는 특성규명 또는 비교 방법이 제공된다. 본 발명의 추가 양태에서 이로써 제2 세포 유형에 대한 것보다 제1 세포 유형에 대한 특이적 세포독성을 향상시키는 항체가 선택된다. 본 발명의 추가 양태에서 제1 세포 유형은 병든-세포이고 제2 세포 유형은 건강한 세포이다.

[1814] 본원에 기재된 대로, 검정에서 사용된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표면, 예를 들어 세포, 예컨대 Fc 수용체를 포함하는 세포의 표면 상에서 제시될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (아메리칸 타이프 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 이용가능한) THP-1 세포, 예컨대 TIB-202™ 세포의 표면 상에서 제시될 수 있다. 대안적으로, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검정에서 직접적으로 사용될 수 있다.

[1815] 이러한 기능적 검정에서, 출력은 "EC50" 또는 "50 퍼센트에서 유효 농도"로서 또한 지칭된 절반 최대 농도를 계산함으로써 측정될 수 있다. 용어 "IC50"은 억제성 농도를 지칭한다. 양쪽 EC50 및 IC50은 당업계에 알려진 방법, 예컨대 유세포 분석법 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 경우에, EC50 및 IC50은 동일한 값이거나 동등한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 특정 세포 유형의 50%를 억제 (예를 들면 사멸)하는데 필요한 이펙터 세포의 유효 농도 (EC)는 또한 50% 억제성 농도 (IC)로 간주될 수 있다. 의심을 피하기 위해, 본 출원에서 EC50의 값은 항체를 지칭하는 때 IgG1 형식화된 항체를 사용하여 제공된다. 이러한 값은 다음과 같이 동등한 값에 대하여 항체 형식의 분자량에 기반하여 쉽게 전환될 수 있다:

[1816] $(\mu\text{g/ml}) / (\text{kDa 단위의 MW}) = \mu\text{M}$

[1817] 본원에 기재된 모체 클론에 대하여 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ TCR의 하향조절에 대한 EC50은 0.50 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 예컨대 0.40 $\mu\text{g/ml}$, 0.30 $\mu\text{g/ml}$, 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 0.15 $\mu\text{g/ml}$, 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 또는 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ TCR의 하향조절에 대한 EC50은 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 미만이다. 특히, 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ TCR의 하향조절에 대한 EC50은 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 예컨대 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 또는 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 수 있다. 특히, 상기 EC50 값은 항체가 IgG1 형식에서 측정되는 때이다. 예를 들어, EC50 $\gamma\delta$ TCR 하향조절 값은 (예를 들면 실시예 6 및 27의 검정에 예를 들면 기재된 대로) 유세포 분석법을 사용하여 측정될 수 있다.

[1818] 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화에 대한 EC50은 0.050 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 예컨대 0.040 $\mu\text{g/ml}$, 0.030 $\mu\text{g/ml}$, 0.020 $\mu\text{g/ml}$, 0.015 $\mu\text{g/ml}$, 0.010 $\mu\text{g/ml}$ 또는 0.008 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 수 있다. 특히, 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화에 대한 EC50은 0.005 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 예컨대 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화에 대한 EC50은 0.007 $\mu\text{g/ml}$ 미만이다. 특히, 상기 EC50 값은 항체가 IgG1 형식으로 측정되는 때이다. 예를 들어, $\gamma\delta$ T 세포 탈과립화 EC50 값은 (예를 들면 실시예 7의 검정에서 기재된 대로) 유세포 분석법을 사용하여 CD107a 발현 (즉 세포 탈과립화의 마커)을 검출함으로써 측정될 수 있다. 일 구현예에서, CD107a 발현은 항-CD107a 항체, 예컨대 항-인간 CD107a BV421 (클론 H4A3) (BD Biosciences)을 사용하여 측정된다.

[1819] 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ T 세포 사멸에 대한 EC50은 0.50 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 예컨대 0.40 $\mu\text{g/ml}$, 0.30 $\mu\text{g/ml}$, 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 0.15 $\mu\text{g/ml}$, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 또는 0.07 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ T 세포 사멸에 대한 EC50은 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 미만이다. 특히, 항체 (또는 단편) 결합시 $\gamma\delta$ T 세포 사멸에 대한 EC50은 0.060 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 예컨대 0.055 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 특히 0.020 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 수 있다. 특히, 상기 EC50 값은 항체가 IgG1 형식으로 측정되는 때이다. 예를 들어, EC50 $\gamma\delta$ T 세포 사멸 값은

(예를 들면 실시예 8의 검정에서 기재된 대로) 항체, $\gamma \delta$ T 세포 및 표적 세포의 인큐베이션 이후 유세포 분석법을 사용하여 (즉 세포 생존력 염료를 사용하여) 죽은 세포의 분율을 검출함으로써 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 표적 세포의 죽음은 생존력 염료 eFluor™ 520 (ThermoFisher)인 세포 생존력 염료를 사용하여 측정된다.

[1820] 이들 양태에 기재된 검정에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포, 예컨대 THP-1 세포, 예를 들어 TIB-202™ (ATCC)의 표면 상에서 제시될 수 있다. THP-1 세포는 염료, 예컨대 CellTracker™ Orange CMTMR (ThermoFisher)로 임의로 표지된다.

[1821] **V δ 1 TCR과 연관된 CD3 분자를 하향조절하는 약제.**

[1822] T-세포/CD3 복합체를 상이하게 관여시키는 항체가 본원에 제시된다. 특히적으로, 이들 항체는 V δ 1+ 세포 상에서만 발현된 V δ 1 TCR의 TRDV1 도메인을 통해 관여할 수 있다. 그렇게 함으로써 이러한 약제는 상이하게 기능한다. 차례로 이 관여 이벤트는 TCR-연관 CD3 분자 복합체를 하향조절할 수 있다. 이러한 CD3 하향조절은 T-세포 활성화와 동의어일 수 있다. 하지만, 이 식으로 TRDV1 도메인을 통해 T-세포/CD3 복합체를 관여시킴으로써, V δ 1 TCR과 연관된 CDR3 분자만이 그 다음 하향조절된다. 이 기전은 도 55에 명확하게 도시된다.

[1823] 그러므로 일 구현예에서 항체로 세포의 표면 상에서 TRDV1-함유 V δ 1 TCR 및 연관된 CD3 분자 복합체를 하향조절하는 방법, 및 이 목적을 위한 이러한 항체의 용도가 제공된다.

[1824] 일부 구현예에서, 또한 TRDV1 도메인을 통해 T-세포/CD3 복합체를 관여시킬 수 있는 다중특이적 TCE가 본원에 제시된다. 현행 다중특이적 TCE-형식화된 약제는 전형적으로 CD3 결합 이벤트를 통해 T-세포를 관여 및 활성화시킨다. 이것은 T-세포의 표면으로부터 CD3 분자 복합체의 하향조절을 초래할 수 있다. 하지만, TCE가 또한 이러한 관여 및 하향조절을 통해 T-세포를 과-자극할 수 있음이 또한 잘 이해된다. CD3 분자 복합체는 T-세포의 1개 부류에 특이적이지 않으므로 겨냥하기 위한 정밀한 표적이 아니다. CD3을 통해 모든 T-세포 (주로 $\alpha \beta$ 아형) 자극하기는 차례로 사이토카인의 과생산을 초래하여, 급성 사이토카인 플레어 (소위 사이토카인 폭풍)로 이어질 수 있다. 추가적으로, CD3을 통해 모든 T-세포를 관여 및 활성화시키는 비-표적화된 접근법에서, 역설적으로 T 세포는 과활성화되어 만성 T-세포 소진 및/또는 T-세포사로 이어질 수 있다. 정말로, 이 비-특이적 범 T 세포 활성화는 양쪽 이펙터 및 조절성 T 세포의 활성화로 이어지고 반면 현재 제시된 접근법은 이펙터 집단과 특이적으로 상호작용한다.. 이 '슬레지-해머' 접근법은 그러므로 선택적 T-세포만을 상향조절하기를 원할 수 있는 때 이상과는 거리가 멀다.

[1825] 대조적으로, T-세포/CD3 복합체를 상이하게 관여시키는 다중특이적 항체, 특히 T-세포 인게이지가 본원에 제시된다. 구체적으로, 이들 TCE는 V δ 1+ 세포 상에서만 발현된 V δ 1 TCR의 TRDV1 도메인을 통해 관여할 수 있다. 그렇게 함으로써 이러한 TCE-기반 약제는 상이하게 기능한다. 먼저, 이들 TCE는 TRDV-1 에피토프 관여시킴을 통해 TCR을 하향-조절할 수 있다. 차례로 이 관여 이벤트는 TCR-연관 CD3 분자 복합체를 하향조절한다. 이러한 CD3 하향조절은 T-세포 활성화와 동의어일 수 있다. 하지만, 이 식으로 TRDV1 도메인을 통해 T-세포/CD3 복합체를 관여시킴으로써, V δ 1 TCR과 연관된 CDR3 분자만이 그 다음 하향조절된다. V δ 1 세포 특이적으로 표적화 및 활성화의 이 접근법은 많은 상기 과제 (사이토카인 폭풍, T-세포 소진/고갈 및 ADCC, 예를 들어)가 피해지도록 한다. 재차, 이 기전은 도 55에 명확하게 도시된다.

[1826] CD3 '슬레지-해머' 접근법을 통해 T-세포의 자극은 Fc 감마 수용체 구동된 기전, 예컨대 ADCC를 통해 T-세포의 고갈에 또한 기여할 수 있다. 그러므로, 임상 실무에서 현재 대다수의 CD3-표적화 이중특이적 항체는 Fc γ R에 감소된 결합 활성이 있는 Fc 도메인을 갖거나 Fc 영역 없이 의도적으로 이중특이적 단편이다. CD3-표적화 요법은 또한 T-세포 수용체 복합체 결합 아암의 감소된 결합 친화도를 가질 수 있다.

[1827] 친화도에서 이 감소는 TCE 설계 및 기능성의 측면에서 감소된 효능 및 덜한 임의성을 초래할 수 있다. 예를 들어, 이러한 TCE에서 결합 도메인의 친화도는 생체내 분포 프로파일을 구동하는 것으로 알려진다. 구체적으로, TCE 분포가 이의 최고 친화도 표적에 대해 편향됨이 전형적으로 관찰된다. 그러므로, T-세포 복합체에 TCE 결합 도메인의 친화도를 감소시킴으로써, 그 다음 T-세포; 이러한 TCE의 효능을 구동시키는데 필요한 바로 그 세포에서 떨어져서 분포를 편향시키는 것이 전형적이다. TCE 치료적 윈도우가 '엄청나게 좁은'이라고 불리는 것이 부분적으로 이러한 이유 때문이다.

[1828] 여기에 제시된 접근법은 v δ 1 세포를 특이적으로 표적화 및 활성화하여, Fc 기능을 없애거나 친화도를 감소시킬 필요가 없다.

[1829] 추가적으로, 여기에 제시된 접근법에서, 항체는 v δ 1 세포의 TCR 상에서 관여하지만 전체 활성화는 종양 세포가

또한 존재하지 않는 한 발생하지 않는다. TCR 상에서 현재 제시된 항체의 완전한 관여는 부분적 하향조절로 이어지고 현재 제시된 항체로만 결합된 $\gamma\delta 1$ 세포는 완전히 활성화되고 종양 미세환경에서 세포독성이 된다. 표적 외 세포독성이 감소되고 $\gamma\delta 1$ 세포를 활성화하기 위한 본 항체의 완전한 효능이 종양 세포의 존재 하에서 단지 풀어지므로, 이것은 현재 접근법에 대하여 또 다른 중요한 안전성 이점을 나타낸다.

[1830] $\gamma\delta T$ 세포가 종양 세포 상에서 스트레스 신호를 검출할 수 있는 이면에 하나의 기전은 이들이 발현하는 NCR (자연 세포독성 수용체) 때문인 것으로 믿어진다. NCR은 종양 세포 상에서 NCR 리간드를 관여시킬 수 있다. 활성화의 이중 기전은 그러므로 이용되고, 여기서 $\gamma\delta T$ 세포는 TCR 자극을 통해 활성화되고 NCR은 종양 세포를 감작시켜 완전한 활성화 및 세포독성을 가능하게 한다.

[1831] 이것은 CD3을 통해 $\alpha\beta T$ 세포의 자극과 대조적이고, 여기서 모든 자극은 TCR을 통해 이루어진다. 이러한 세포는 그러므로 이들이 NCR을 통해 종양 세포의 이 항원 제시 독립적 감작을 갖지 않을 수 있기 때문에 건강한 또는 형질전환된 세포들 사이 거의 무차별적이다. 그러므로, CD3 항체가 Fc 가능하면, 이들은 예측할 수 없고 바람직하지 않은 이벤트 예컨대 사이토카인 폭풍, 소진 및 심지어, 예를 들어, T 세포 등을 사멸하는 NK 세포로 이어지는 면역 세포의 과활성화의 캐스케이드를 촉발시킬 수 있는 다른 면역 세포를 끌어들이는 것이다. 본 접근법에서, 현재 제시된 항체를 이용한 $\gamma\delta T$ 세포의 자극이 이러한 염려로 이어지지 않는 것은 양쪽 $\gamma\delta T$ 세포 (및 다른 면역 세포 예컨대 NK 세포)가 그들의 NCR 감작 기전을 통해 포함하는 건강한 세포와 종양 세포 사이를 구별할 수 있으므로 선택적으로 이 병든 세포 특이성으로 인해 스트레스받은 세포 예컨대 암 세포 또는 바이러스성으로 감염된 세포를 사멸시키기 때문이다.

[1832] 예를 들어, 양쪽 인간 및 사이노 $\gamma\delta 1$ 항원 (예를 들면 서열번호: 272 및 서열번호: 308 각각)에 특이성을 가진, 본원에 제시된 항- $\gamma\delta 1$ Fc-가능해진 다중특이적 항체를 이용한 초기 사이노물구스 연구에서, 측정된 모든 파라미터에 의한 용량-단계상승, 반복 용량 *생체내* 연구에서 안전하고 양호한 내약성인 것으로 밝혀졌다. T 세포 활성화와 전형적으로 연관된 부작용, 예컨대 사이토카인 방출 또는 중량 감소의 어느 것도 관찰되지 않았다.

[1833] 이들 발견은 또한 본원에 기재된 접근법의 또 다른 이점을 강조한다. 구체적으로, 그리고 CD3 인게이지 및 기타 등등에 의해 전형화된 TCE와 달리, 본 발명의 TCE 이중특이체는, 예를 들어 VL-CL 형식을 가진 동족 경쇄와 VH-CH1-CH2-CH3 형식을 가진 중쇄를 포함하는 전장 항체로서 임의로 설계될 수 있다. 더 작은 이중특이적 형식 (예를 들면 70 KDa 미만)과 달리, 이러한 전장 이중특이적 형식은 생체내 더 긴 반감기를 나타낼 수 있고 이로써 덜 빈번한 투약 용법이 필요할 수 있다. 이러한 형식에 의해 관찰된 더 긴 반감기는 이러한 형식이 신장 (사구체 공극 크기 컷오프 60-70KDa)에 의해 여과되지 않음을 의미하는 증가된 크기 (>70KDa)를 포함하는 다양한 이유에 대한 것이다. 일 구현예에서, 다중특이적 항체는 약 70KDa 초과일 수 있고, IMGT에 의해 열거된 대로 인간 IGHC 서열 (예를 들면 IGHA, IGHD, IGHE, IGHM, IGHG 서열)을 포함할 수 있다. 이러한 IgG1 형식은 또한 FcRn 기전에 의해 재활용될 수 있다. 특히 TCE 이중특이체에 대하여 이러한 전장 항체 형식의 분명한 불리한 점은 이러한 형식이 제거율 감소, 증가되고 더 많은 만성 노출로 인해 바람직하지 않은 안전성 프로파일을 나타낸다는 것이다.

[1834] 그러므로, 본 접근법은 표적의 효과, 예컨대 $\gamma\delta T$ 세포를 사멸하는 NK 세포 또는 그 반대의 임의의 염려 없이 Fc 기능성의 가능성을 허용한다. 본 접근법은 그러므로 종양 환경 외부에서 부차적 손상을 제한하기 위해 차선책 예컨대 CD3 친화도 감소하기, Fc 기능 제거하기 등의 필요성에 의해 방해받는 CD3 지시된 접근법보다 우수하다. 여기에 제시된 다중특이적 항체, 특히 T-세포 인게이지는 임의의 손상 잠재력 없이 $\gamma\delta 1$ 세포에 결합할 수 있고 완전한 활성화 및 세포독성 향상은 $\gamma\delta 1$ 세포가 종양 세포와 밀접하게 접촉하는 때 단지 관여된다.

[1835] 그러므로 일 구현예에서 TCE 다중특이적 항체로 세포의 표면 상에서 TRDV1-함유 $\gamma\delta 1$ TCR 및 연관된 CD3 분자 복합체를 하향조절하는 방법, 및 이 목적을 위한 이러한 다중특이적 항체의 용도가 제공된다.

[1836] 본 발명의 다른 속성 및 이점은 본원에 제공된 설명으로부터 명백할 것이다. 하지만, 다양한 변경 및 수정이 당업자에게 명백할 것이므로, 본 발명의 바람직한 구현예를 나타내면서 설명 및 구체적 예가 단지 예시로서 주어지는 것이 이해되어야 한다. 본 발명은 이제 하기 비-제한 실시예를 사용하여 설명될 것이다:

[1837] **실시예**

[1838] **실시예 1. 물질 및 방법**

[1839] **인간 항체 발견**

[1840] 인간 파지 디스플레이를 본원에 기재된 대로 인간 항-인간 가변 $\gamma\delta 1+$ 도메인 항체를 생성하는데 이용하였다.

라이브러리를 Schofield 등 (*Genome biology* 2007, 8(11): R254)에 기재된 대로 작제하였고 ~400억 인간 클론의 단일 쇠 단편 가변 (scFv) 디스플레이 라이브러리를 포함하였다. 이 라이브러리를 본원에 기재된 대로 항원, 방법, 선택, 선택해제, 스크리닝, 및 특성규명 전략을 사용하여 스크리닝하였다.

[1841] 항원 제조

[1842] 아래 실시예에서 사용된 TCR α 및 TCR β 불변 영역을 포함하는 가용성 $\gamma\delta$ TCR 헤테로이량체의 설계를 Xu 등 (2011) *PNAS* 108: 2414-2419에 따라 생성하였다. $V\gamma$ 또는 $V\delta$ 도메인, 이어서 류신 지퍼 서열 또는 Fc 서열, 및 히스티딘 태그/링커를 막관통 도메인이 결합된 TCR α 또는 TCR β 불변 영역에 인-프레임 융합하였다.

[1843] 발현 작제물을 (헤테로이량체에 대하여 단일 또는 공-형질감염으로서 어느 한쪽) 포유류 EXPI HEK293 현탁 세포에서 일시적으로 형질감염하였다. 분비된 재조합 단백질을 회수하였고 친화도 크로마토그래피에 의해 배양 상청액으로부터 정제하였다. 단량체 항원의 양호한 회수를 보장하기 위해, 샘플을 분취형 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 사용하여 추가로 정제하였다. 정제된 항원을 SDS-PAGE에 의해 순도 그리고 분석적 SEC에 의해 응집 상태에 대하여 분석하였다.

[1844] 항원 기능적 검증

[1845] 델타 가변 1 ($V\delta 1$) 쇠를 함유하는 항원의 특이성을 DELFIA 면역검정 (Perkin Elmer)에서 그리고 REA173-Miltenyi Biotec 항- $V\delta 1$ 항체를 사용하는 $\gamma\delta$ T 세포와 경쟁하는 유동-기반 검정에서 확인하였다.

[1846] 해리-항상된 판단측 형광 면역검정 (DELFA)

[1847] 항원의 특이성의 확인을 위하여, DELFIA 면역검정을 플레이트에 직접적으로 코팅된 항원 (밤새 4 °C에 50 μ L PBS 중 3 μ g/mL의 항원 (Nunc #437111) 그리고 300nM에 시작하는 일차 항체의 연속 회색으로 수행하였다. 검출을 위하여 DELFIA Eu-N1 항-인간 IgG (Perkin Elmer # 1244-330)를 MPBS (PBS + 3 % (w/V) 탈지유 분말)의 3 %의 50 μ L 중 1/500 회색으로 이차 항체로서 사용하였다. 개발은 50 μ L의 DELFIA 항상 용액 (Perkin Elmer #4001-0010)으로 이루어졌다.

[1848] 관심 항체의 친화도 순위결정을 항체가 플레이트 상에서 코팅된 단백질 G를 통해 포착되었고 가용성 비오티닌화된 L1 (DV1-GV4) 항원이 50 μ L (3MPBS) 중 5nM로 첨가된 DELFIA 면역검정을 사용하여 수행하였다. 검출을 위하여 50 μ L의 스트렙타비딘-Eu (검정 완충액 중 1:500, Perkin Elmer)를 사용하였고 신호는 DELFIA 항상 용액으로 개발되었다. (England 등 (1999) *J. Immunol.* 162: 2129-2136에 기재된) D1.3 hIgG1을 음성 대조군으로서 사용하였다.

[1849] 파지 디스플레이 선택 출력을 scFv 발현 벡터 pSANG10으로 서브클로닝하였다 (Martin 등 (2006) *BMC Biotechnol.* 6: 46). 가용성 scFv를 발현하였고 직접적으로 부동화된 표적에 관한 DELFIA에서의 결합에 대하여 스크리닝하였다. 히트를 3000 형광 단위 위의 DELFIA 신호로서 정의하였다.

[1850] 항체 제조

[1851] 선택된 scFv를 상업적으로 이용가능한 플라스미드를 사용하여 IgG1 프레임워크로 서브클로닝하였다. expi293F 현탁 세포를 항체 발현을 위하여 상기 플라스미드로 형질감염하였다. 편의상, 달리 언급되지 않는 한, 이들 실시예에서 특성규명된 항체는 scFv로서 파지 디스플레이로부터 선택된 IgG1 형식화된 항체를 지칭한다. 하지만, 본 발명의 항체는 이전에 논의된 대로 임의의 항체 형식일 수 있다.

[1852] 항체 정제

[1853] IgG 항체를 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 상청액으로부터 배치 정제하였다. 농축된 단백질 A 용출액을 그 다음 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 사용하여 정제하였다. 정제된 IgG의 품질을 ELISA, SDS-PAGE 및 SEC-HPLC를 사용하여 분석하였다.

[1854] $\gamma\delta$ T 세포 제조

[1855] 풍부화된 $\gamma\delta$ T 세포의 집단을 W02016/198480 (즉 혈액-유래 $\gamma\delta$ T 세포) 또는 W02020/095059 (즉 피부-유래 $\gamma\delta$ T 세포)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 간략히, 혈액-유래 $\gamma\delta$ T 세포의 경우 PBMC를 혈액으로부터 수득하였고 $\alpha\beta$ T 세포에 자기적 고갈시켰다. $\alpha\beta$ -고갈 PBMC를 그 다음 7 일 동안 OKT-3 (또는 각각의 항- $V\delta 1$ 항체), IL-4, IFN- γ , IL-21 및 IL-1 β 의 존재 하에 CTS OpTmiser 배지 (ThermoFisher)에서 배양하였다. 배양의 7 일째에, 배지를 추가 4 일 동안 OKT-3 (또는 각각의 항- $V\delta 1$ 항체), IL-21 및 IL-15로 보충하였다. 배양

의 11 일째에, 배지를 추가 3 일 동안 OKT-3 (또는 각각의 항-V δ 1 항체) 및 IL-15로 보충하였다. 배양의 14 일째에, 배지의 절반을 신선한 완전 OpTmiser로 대체되었고 OKT-3 (또는 각각의 항-V δ 1 항체), IL-15 및 IFN- γ 로 보충하였다. 배양의 17 일째 이후부터, 배양물을 매 3 내지 4 일 OKT-3 (또는 각각의 항-V δ 1 항체) 및 IL-15로 보충하였고; 배지의 절반을 매 7 일 신선한 배지로 대체하였다.

[1856] 피부-유래 $\gamma\delta$ T 세포의 경우, 피부 샘플을 피하 지방을 제거함으로써 제조하고 3mm 생검 펀치를 여러 펀치를 만드는데 사용한다. 펀치를 탄소 매트릭스 그리드 상에 배치하고 G-REX6 (Wilson Wolf)의 웰에서 배치한다. 각 웰을 AIM-V 배지 (Gibco, Life Technologies), CTS 면역 혈청 대체 (Life Technologies), IL-2 및 IL-15를 함유하는 완전 단리 배지로 채운다. 배양의 첫 7 일 동안, 암포테리신 B (Life Technologies)를 함유하는 완전 단리 배지를 사용하였다 ("AMP"). 상부 배지를 부드럽게 흡인하고 2X 완전 단리 배지 (AMP 없이)로 대체하여, 플레이트 또는 생물반응기의 최하부에서 세포를 방해하지 않도록 노력함으로써 배지를 매 7 일 변화시켰다. 배양물에서 3 주 지나서, 생성된 탈출 세포를 그 다음 수확 전에 신선한 조직 배양 용기 및 신선한 배지 (예를 들면 AIM-V 배지 또는 TexMAX 배지 (Miltenyi)) 더하기 제조할 IL-2, IL-4, IL-15 및 IL-21로 계대시킨다. 임의로, 배양물 내에 또한 존재하는 $\alpha\beta$ T 세포를 그 다음 $\alpha\beta$ T 세포 고갈 키트 및 연관된 프로토콜, 예컨대 Miltenyi에 의해 제공된 것들의 도움으로 제거한다. 추가 검토를 위하여 W02020/095059 참조.

[1857] **$\gamma\delta$ T 세포 결합 검정**

[1858] $\gamma\delta$ T 세포에 항체의 결합을 고정된 농도의 정제된 항체를 250000개 $\gamma\delta$ T 세포와 인큐베이션함으로써 테스트 하였다. 이 인큐베이션을 Fc 수용체를 통해 항체의 특이적이지 않은 결합을 예방하기 위한 차단 조건 하에서 수행하였다. 검출을 인간 IgG1에 대해 이차, 형광성 염료-접합 항체의 첨가에 의해 수행하였다. 음성 대조군의 경우, 세포를 a) 아이소타입 항체만 (제조할 인간 IgG), b) 형광성 염료-접합된 항-인간 IgG 항체만 및 c) a) 및 b)의 조합으로 제조하였다. 완전히 염색되지 않은 세포의 대조군 웰을 또한 제조 및 분석하였다. 양성 대조군으로서, 정제된 무린 단클론성 IgG2 항-인간 CD3 항체 및 정제된 무린 단클론성 IgG1 항-인간 TCR V δ 1 항체를 2 개 상이한 농도로 사용하였고 형광성 염료-접합 염소 항-마우스 이차 항체로 염색하였다. FITC 채널에서 더 낮은 농도 양성 대조군의 평균 형광 강도가 가장 높은 음성 대조군의 적어도 10배 만큼 높았다면 검정을 허용하였다.

[1859] **SPR 분석**

[1860] 아민 고용량 칩이 있는 MASS-2 기기 (독일, Sierra Sensors로부터 양쪽)를 SPR 분석을 수행하는데 사용하였다. 15 nM IgG를 단백질 G를 통해 아민 고용량 칩 (TS8.2의 경우 100nM)에 포착하였다. L1 (DV1-GV4) 항원을 하기 파라미터로 2000 nM에서 15.625 nM까지 1:2 희석 시리즈로 세포 위에 유동시켰다: 180 초 결합, 600 s 해리, 유속 30 μ L/분, 운용 완충액 PBS + 0.02 % Tween 20. 모든 실험을 MASS-2 기기 상에 실온에서 수행하였다. 정상 상태 맞춤화를 소프트웨어 Sierra Analyzer 3.2를 사용하여 Langmuir 1:1 결합에 따라 결정하였다.

[1861] **비교기 항체**

[1862] 본 발명의 항체를 기재된 대로 테스트 검증에서 상업적으로 이용가능한 항체와 비교하였다.

항체	출처	카탈로그 번호
Ultra-LEAF™ 정제된 항-인간 CD3 항체 (OKT3), 기능적	Biolegend	317326
Ultra-LEAF™ 정제된 항-인간 IgG2a 항체 (OKT3에 대하여 아이소타입 대조군)	Biolegend	400264
인간 TCR Vδ1 정제된 mAb (기능적 TS8.2)	ThermoFisher	TCR1730
Ultra-LEAF™ 정제된 마우스 IgG1, TS8.2에 대하여 κ 아이소타입 대조군 항체	Biolegend	400166
항-인간 CD107a BV421 (클론 H4A3)	BD Biosciences	562623
BV421 마우스 IgG1, κ 아이소타입 대조군 클론 X40 (RUO)	BD Biosciences	562438
항-TCR Vδ1-PE-Vio770, 인간 (유동, 중단됨)	Miltenyi	130-100-540
세독시답	자체	-
D1.3 HEL (항-닭 리소자임; 마우스 VH-VL + 인간 IgG1 Fc).	자체	-
항-RSV (일명 모타비주답)	자체	-

[1863]

[1864] γ δ TCR 하향조절 및 탈과립화 검증

[1865] 테스트 항체로 로딩된 또는 로딩되지 않은 THP-1 (TIB-202™, ATCC) 표적 세포를 CellTracker™ Orange CMTMR (ThermoFisher, C2927)로 표지되었고 CD107a 항체 (항-인간 CD107a BV421 (클론 H4A3) BD Biosciences 562623)의 존재 하에서 2:1 비로 γ δ T 세포와 인큐베이션하였다. 2 시간의 인큐베이션후, γ δ T 세포 상에서 (TCR 하향조절을 측정하기 위한) γ δ TCR의 표면 발현 및 (탈과립화를 측정하기 위한) CD107a의 발현을 유세포 분석법을 사용하여 평가하였다.

[1866] 사멸 검증 (예를 들면 도 6의 경우)

[1867] 감마 델타 T 세포 사멸 활성 및 γ δ T 세포의 사멸 활성에 관한 테스트 항체의 효과를 유세포 분석법에 의해 접근하였다. γ δ T 세포 및 (항체로 로딩된 또는 로딩되지 않은) CellTracker™ Orange CMTMR (ThermoFisher, C2927) 표지된 THP-1 세포의 20:1 비로 4 시간의 시험관내 공-배양후 생존력 염료 eFluor™ 520 (ThermoFisher, 520 65-0867-14)로 염색되어 살아있는 및 죽은 표적 THP-1 세포 사이를 구별하였다. 샘플 획득 동안, 표적 세포를 CellTracker™ Orange CMTMR 양성물에 관해 게이팅하였고 생존력 염료의 흡수에 기반된 세포 사에 대하여 시험하였다. CMTMR 및 eFluor™ 520 이중 양성 세포를 죽은 표적 세포로서 인식하였다. γ δ T 세포의 사멸 활성을 죽은 표적 세포의 %로서 제시하였다.

[1868] 에피토프 맵핑

[1869] 에피토프 맵핑에 사용된 모든 단백질 샘플 (항원 L1 (DV1-GV4) 및 항체 1245_P01_E07, 1245_P02_G04, 1252_P01_C08, 1251_P02_C05 및 1141_P01_E01)을 고정량 MALDI를 사용하여 단백질 무결성 및 응집 수준에 대하여 분석하였다.

[1870] 고해상도로 L1(DV1-GV4)/1245_P01_E07, L1(DV1-GV4)/1245_P02_G04, L1(DV1-GV4)/1252_P01_C08, L1(DV1-GV4)/1251_P02_C05, 및 L1(DV1-GV4)/1141_P01_E01 복합체의 에피토프를 결정하기 위해, 단백질 복합체를 중수 소화된 가교제와 인큐베이션하였고 트립신, 키모트립신, Asp-N, 엘라스타제 및 서모리신을 사용하여 다중-효소적 단백질분해하였다. 가교된 펩타이드의 풍부화후, 샘플을 고해상도 질량 분석법 (nLC-LTQ-Orbitrap MS)에 의

해 분석하였고 생성된 데이터를 XQuest 및 Stavrox 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1871] **SYTOX-유동 사멸 검정**

[1872] SYTOX 검정은 유세포 분석법을 사용하여 표적 세포의 T 세포 매개된 세포용해의 정량화를 허용한다. 죽은/죽어 가는 세포를 손상된 원형질막으로 세포에 단지 침투하지만 건강한 세포의 온전한 세포막을 가로지를 수 없는 죽은 세포 염색 (SYTOX® AADvanced™, Life Technologies, S10274)에 의해 검출한다. NALM-6 표적 세포를 CTV 염료 (Cell Trace Violet™, Life Technologies, C34557)로 표지하였고 그래서 표지되지 않은 이펙터 T 세포로부터 구별가능하였다. 죽은/죽어가는 표적 세포를 죽은 세포 염료 및 세포 추적 염료의 이중 염색을 통해서 식별한다.

[1873] 표시된 이펙터-대-표적 비 (E:T, 1:1 또는 10:1)로 이펙터 및 CTV 표지된 표적 세포의 16 시간 시험관내 공-배양후 세포를 SYTOX® AADvanced™으로 염색하였고 FACSLytic™ (BD) 상에서 획득하였다. 사멸 결과를 첨가된 이펙터 세포 (최대 카운트) 없이 대조군 웰에서 살아있는 표적 세포보다 테스트 샘플에서 살아있는 표적 세포의 수 (샘플 카운트)를 고려함으로써 계산되는 % 표적 세포 감소로서 제시한다:

[1874] $\% \text{ 표적 감소} = 100 - ((\text{샘플 카운트} / \text{최대 카운트}) \times 100)$

[1875] **실시예 2. 항원 설계**

[1876] 감마 델타 ($\gamma \delta$) T 세포는 CDR3 다클론성이 있는 다클론성이다. (CDR3 서열이 TCR 클론에서 TCR 클론까지 상이할 것임에 따라) 생성된 항체가 CDR3 서열에 대해 선택될 상황을 피하기 위해, 항원 설계는 상이한 형식으로 일관된 CDR3을 유지하는 것을 포함하였다. 이 설계는, 생식계열 인코딩되고 그러므로 모든 클론에서 동일한, 가변 도메인 내에서 서열을 인식하는 항체를 생성하는 것을 겨냥하고, 그래서 $\gamma \delta$ T 세포의 더 넓은 하위집합을 인식하는 항체를 제공한다.

[1877] 항원 제조 과정의 또 다른 중요한 양태는 단백질로서 발현에 적합한 항원을 설계하는 것이었다. $\gamma \delta$ TCR은쇄간 및쇄내 디설피드 결합이 있는 헤테로이량체를 포함하는 복합체 단백질이다. 류신 지퍼 (LZ) 형식 및 Fc 형식을 파지 디스플레이 선택에서 사용되도록 가용성 TCR 항원을 생성하는데 사용하였다. 양쪽 LZ 및 Fc 형식은 양호하게 발현하였고 TCR (특히 헤테로이량체성 TCR, 예를 들면 V δ 1V γ 4)을 성공적으로 표시하였다.

[1878] $\gamma \delta$ TCR에 대하여 공공 데이터베이스 항목으로부터 CDR3 서열이 단백질로서 양호하게 발현하였음을 밝혀냈다 (RCSB 단백질 데이터뱅크 항목: 3OMZ). 이것을 그러므로 항원 제조를 위하여 선택하였다.

[1879] 델타 가변 1쇄를 함유하는 항원을 헤테로이량체로서 (즉 상이한 감마 가변쇄 - "L1", "L2", "L3"과 조합하여) LZ 형식으로 및 어느 한쪽 헤테로이량체 ("F1", "F2", "F3")로서 또는 호모이량체로서 (즉 또 다른 델타 가변 1쇄 - "Fc1/1"과 조합하여) Fc 형식으로 발현하였다. 항원의 모든 델타 가변 1쇄는 3OMZ CDR3을 함유하였다. 유사한 형식을 사용하는 또 다른 시리즈의 $\gamma \delta$ TCR 항원을 상이한 델타 가변쇄 (예컨대 델타 가변 2 및 델타 가변 3)를 함유하여 설계하였고 비-특이적 또는 표적외 결합 ("L4", "F9", "Fc4/4", "Fc8/8")이 있는 항체를 선택해제하는데 사용하였다. 이들 항원을 CDR3 영역에서 항체 결합이 또한 선택해제됨을 보장하기 위해 3OMZ CDR3을 포함하도록 또한 설계하였다.

[1880] 항원 기능적 검증을 설계된 항원이 항-TRDV1 (TCR 델타 가변 1) 항체를 생성하는데 적합할 것임을 확인하기 위해 수행하였다. 검출을 δ 1 도메인을 함유하는 항원으로만 보였다 (도 1).

[1881] **실시예 3. 파지 디스플레이**

[1882] 파지 디스플레이 선택을, 양쪽 라운드에서 헤테로이량체성 LZ TCR 상에서 선택해제가 있는, 라운드 1 및 2에서 어느 한쪽 헤테로이량체성 LZ TCR 형식을 사용하여 인간 scFv의 라이브러리에 대해 수행하였다. 또는 라운드 1을 인간 IgG1 Fc 상에서 선택해제가 있는 호모이량체성 Fc 융합 TCR을 사용하여 수행하였고 이어서 라운드 2를 헤테로이량체성 LZ TCR 상에서 선택해제가 있는 헤테로이량체성 LZ TCR 상에서 수행하였다 (표 7 참조).

표 7. 파지 디스플레이 선택 개요

표적	라운드 1 선택	라운드 1 선택해제	라운드 2 선택	라운드 2 선택해제
DV1	bt-L1 (DV1-GV4)	L4 (DV2-GV4)	bt-L3 (DV1-GV8)	L4 (DV2-GV4)
DV1	bt-Fc1/1 (DV1-DV1)	Fc	bt-L1 (DV1-GV4)	L4 (DV2-GV4)

bt = 비오틴.

선택을 100 nM 비오틴화된 단백질을 사용하여 용액상에서 수행하였다. 선택해제를 1 μ M 비-비오틴화된 단백질을 사용하여 수행하였다.

파지 디스플레이 선택의 성공을 다클론성 파지 ELISA (DELFA)에 의해 분석하였다. 모든 DV1 선택 출력은 표적 Fc 1/1, L1, L2, L3, F1 및 F3에 원하는 결합을 보여주었다. 비-표적 L4, F9, Fc 4/4, Fc 8/8 및 Fc에 결합의 가변하는 정도를 검출하였다 (도 2a 및 b 참조).

실시예 4. 항체 선택

실시예 3에서 수득된 히트를 (당업계에 알려진 표준 방법을 사용하여) 시퀀싱하였다. 130개 고유한 클론을 식별하여, VH 및 VL CDR3의 고유한 조합을 보여주었다. 이들 130개 고유한 클론 중, 125개는 고유한 VH CDR3을 보여주었고 109개는 고유한 VL CDR3을 보여주었다.

고유한 클론을 재배열하였고 특이성을 ELISA (DELFA)에 의해 분석하였다. TRDV2 (L4)가 아닌 TRDV1 (L1, L2, L3, F1, F2, F3)을 결합시키는 94개 고유한 인간 scFv 결합체의 패널을 선택으로부터 식별하였다.

선택된 결합체의 친화도 순위결정을 향후 클론의 선정을 돕기 위해 포함하였다. 다수의 결합체는, 25 내지 100 nM 비오틴화된 항원과 반응하는, 나노몰 범위에서 친화도를 보여주었다. 소수의 결합체는, 가능한 한 자릿수 나노몰 친화도를 나타내는, 5 nM 항원과 강한 반응을 보여주었다. 일부 결합체는, 마이크로몰 범위에서 친화도를 나타내는, 100 nM 항원과 반응 없음을 보여주었다.

IgG 전환으로 진행하기 위한 클론 선택의 경우, 목적은 가능한 한 많은 생식계열 계통 및 가능한 한 많은 다양한 CDR3을 포함하는 것이었다. 추가로, 글리코실화, 인테그린 결합 부위, CD11c/CD18 결합 부위, 페어링하지 않은 시스테인 같은 서열 결합을 회피하였다. 이밖에도, 다양한 친화도를 포함하였다.

선택된 클론을 상이한 기증자로부터 수득된 피부 유래된 $\gamma \delta$ T 세포를 사용하여 자연, 세포-표면 발현된 $\gamma \delta$ TCR에의 결합에 대하여 스크리닝하였다. IgG로 보존되기 위해 선정된 클론을 표 8에 나타낸다.

표 8.1qG 전환을 위한 DV1 결함체

클론 ID	중 CDR1	서열 번호	중 CDR2	서열 번호	중 CDR3	서열 번호	경 CDR1	서열 번호	경 CDR2	서열 번호	경 CDR3	서열 번호	100 nM L1
1245_P02_G04	GDVS/SKSA	51	TYYSR/SKWS	53	TWSGYVDV	54	QDINDW	79	DAS	80	QQSYSTPQVT	81	5896
1245_P01_E07	GFTFSDYY	130	ISSSGSTI	131	VDYADAFDI	132	QSIGTY	144	VAS	145	QQSYSTLLT	146	162591
1252_P01_C08	GFTVSSNY	317	IYSGGST	318	PIELGAFDI	319	NIQSQS	347	YDS	348	QWWDSSDHVV	349	1977
1245_P01_B07	GFTFSDYY	320	ISSSGSTI	321	ENYLNAFDI	322	QSLSNY	350	AAS	351	QQSYSTPLT	352	64271
1251_P02_C05	GFTFSSYA	323	ISGGGGTT	324	DSGVAFDI	325	QNIRTW	353	DAS	354	QQFKRYPT	355	65269
1139_P01_E04	GDVS/SSNSAA	326	TYYSRSKWYN	327	SWNDAFDI	328	QSISTW	356	DAS	357	QQSYSTPLT	358	23786
1245_P02_F07	GDVS/SSNSAA	329	TYYSRSKWYN	330	DYYSMDV	331	QSISSW	359	DAS	360	QQSHSHPT	361	10450
1245_P01_G06	GFTFSDYY	332	ISSSGSTI	333	HSWNDAFDV	334	QSISSY	362	AAS	363	QQSYSTPDT	364	22474
1245_P01_G09	GDVS/SSNSAA	335	TYYSRSKWYN	336	DYYSMDV	337	QSISTW	365	DAS	366	QQSYSTPVT	367	18430
11138_P01_B09	GFTFSDYY	338	ISSSGSTI	339	HSWSDAFDI	340	QDISNY	368	DAS	369	QQSYSTPLT	370	29193
1251_P02_G10	GFTFSDYY	341	ISSSGSTI	342	HSWNDAFDI	343	QSISSH	371	AAS	372	QQSYSTLLT	373	17053
1141_P01_E01	GYST/SW	344	YPGDSIT	345	HQVDTRTADY	346	RSDVGGYNY	374	EVS	375	SSYSTSTLV	376	136780

실시예 5: 항체 SPR 분석

제조된 IgG 항체를 γ 6 세포 결합 검정에 통과하였고, 5개를 추가 기능적 및 생물물리학적 특성규명을 위하여 선택하였다. SPR 분석을 평형 해리 상수 (K_D)를 결정하기 위해 수행하였다. (이용가능한 경우) 정상 상태 맞춤과 함께, 분석물과 테스트된 항체의 상호작용의 센서그램을 도 3에 제시한다. 결합을 칩에서 포착된 80 RU의 IgG로 TS8.2에 대하여 검출하지 않았다. 결과를 표 9에 요약한다.

표 9. IgG 포착의 결과

분석물	클론 ID	K _D (nM)	K _D (M)
L1 (DV1-GV4)	1245_P01_E07	12.4	1.24e-08
L1 (DV1-GV4)	1252_P01_C08	100	1.00e-07
L1 (DV1-GV4)	1245_P02_G04	126	1.26e-07
L1 (DV1-GV4)	1245_P01_B07	341	3.41e-07
L1 (DV1-GV4)	1251_P02_C05	1967*	1.97e-06
L1 (DV1-GV4)	1139_P01_E04	251	2.51e-07
L1 (DV1-GV4)	1245_P02_F07	193	1.93e-07
L1 (DV1-GV4)	1245_P01_G06	264	2.64e-07
L1 (DV1-GV4)	1245_P01_G09	208	2.08e-07
L1 (DV1-GV4)	1138_P01_B09	290	2.90e-07
L1 (DV1-GV4)	1251_P02_G10	829	8.29e-07
L1 (DV1-GV4)	TS8.2 (상업적 항-Vδ1 항체)	44	4.40e-08

* 1252_P02_C05의 결합은 포화에 도달하지 않았고, 그러므로 데이터를 외삽하였다

실시예 6: TCR 관여 검정

본 발명자들은 선택된 항체의 기능적 특성규명에 사용되도록 여러 검정을 설계하였다. 제1 검정은 항체 결합시 $\gamma \delta$ TCR의 하향조절을 측정함으로써 $\gamma \delta$ TCR 관여를 평가하였다. 선택된 항체를 양성 대조군으로서 사용된 상업적 항-CD3 및 항-Vδ1 항체에 대해 또는 (1139_P01_E04, 1245_P02_F07, 1245_P01_G06 및 1245_P01_G09에 대하여) 양성 대조군으로서 1252_P01_C08에 대해 테스트하였다. 상업적 항-범 $\gamma \delta$ 를 음성 대조군으로서 사용한 것은 가변 쇄의 각각의 모든 $\gamma \delta$ T 세포를 인식하는 범 $\gamma \delta$ 항체이고, 그러므로 상이한 작용의 모드를 가질 가능성이 있기 때문이다.

검정을 3개 상이한 기증자 샘플 (94%, 80% 및 57% 순도를 가진 샘플)로부터 수득된 피부-유래 $\gamma \delta$ T 세포를 사용하여 수행하였다. 결과를 도 4에 도시한다. EC50 값을 아래, 표 10에 요약한다.

실시예 7: T 세포 탈과립화 검정

제2 검정은 $\gamma \delta$ T 세포의 탈과립화를 평가하였다. $\gamma \delta$ T 세포가 세포자멸사의 퍼포린-그랜자임-매개 활성화에 의해 표적 세포 사멸을 매개할 수 있다고 생각된다. $\gamma \delta$ T 세포의 세포질 내에서 용해성 과립을 T 세포 활성화 시 표적 세포를 향해 방출시킬 수 있다. 그러므로, CD107a에 항체로 표적 세포 표지하기 및 유세포 분석법에 의해 발현 측정하기를 탈과립화 $\gamma \delta$ T 세포를 식별하는데 사용할 수 있다.

실시예 6에 관해서, 선택된 항체를 양성 대조군으로서 상업적 항-CD3 및 항-Vδ1 항체에 대해 또는 (1139_P01_E04, 1245_P02_F07, 1245_P01_G06 및 1245_P01_G09에 대하여) 양성 대조군으로서 1252_P01_C08에 대해 테스트하였다. IgG2a, IgG1 및 D1.3 항체를 음성 대조군으로서 사용하였다. 검정을 3개 상이한 기증자 샘플 (94%, 80% 및 57% 순도를 가진 샘플)로부터 수득된 피부-유래 $\gamma \delta$ T 세포를 사용하여 수행하였다. 결과를 도 5에 도시한다. EC50 값을 아래, 표 10에 요약한다.

실시예 8: 사멸 검정

제3 검정은 표적 세포를 사멸하기 위해 선택된 항체로 활성화된 $\gamma \delta$ T 세포의 능력을 평가하였다.

실시예 6에 관해서, 선택된 항체를 양성 대조군으로서 상업적 항-CD3 및 항-Vδ1 항체에 대해 또는 (1139_P01_E04, 1245_P02_F07, 1245_P01_G06 및 1245_P01_G09에 대하여) 양성 대조군으로서 1252_P01_C08 및 음성 대조군으로서 항-범 $\gamma \delta$ 에 대해 테스트하였다. IgG2a, IgG1 및 D1.3 항체를 아이소타입 대조군으로서 또한 사용하였다. 검정을 2개 기증자 (94% 및 80% 순도)로부터 수득된 피부-유래 $\gamma \delta$ T 세포를 사용하여 수행하였고 결과를 도 6에 도시한다.

[1905] 실시예 6-8에서 테스트된 3개 기능적 검정으로부터 결과를 표 5에 요약한다.

표 10. 기능적 검정으로부터 수득된 결과의 요약

클론 ID	TCR 하향조절 (EC50 $\mu\text{g/ml}$ - 3 개 기증자)	T 세포 탈과립화 (EC50 $\mu\text{g/ml}$ - 3 개 기증자)	사멸 검정 (EC50 $\mu\text{g/ml}$ - 2 또는 3 개 기증자)
1245_P01_E07	0.04-0.11	0.007-0.004	0.06
1252_P01_C08	0.02-0.03	0.001-0.0006	0.02
1245_P02_G04	0.01-0.05	0.002	0.10
1245_P01_B07	양성; 0.35 (1 기증자 단독)	양성; 0.1 (1 기증자 단독)	0.13
1251_P02_C05	양성; N/D	양성; N/D	N/D*
1139_P01_E04	0.027-0.057	0.005	0.005-0.019
1245_P02_F07	0.032-0.043	0.001-0.002	0.006-0.018
1245_P01_G06	0.042-0.055	0.001	0.007-0.051
1245_P01_G09	0.029-0.040	0.001	0.003-0.008
1138_P01_B09	0.078-0.130	N/D	0.055-0.199
1251_P02_G10	0.849; N/D	N/D	N/D**
OKT3 (항-CD3 항체)	0.03-0.04	0.001-0.008	0.05
TS8.2 (항-V δ 1 항체)	0.48-0.8	0.07-0.16	N/D*

N/D: 결정될 수 없음; N/D*: 결정될 수 없음, 적정 곡선은 안정기에 도달하지 않았음; N/D**:

감소된 사멸 프로파일, EC50 확립되지 않음

[1906]

[1907]

실시예 9: 에피토프 맵핑

[1908]

고해상도로 항원/항체 복합체의 에피토프를 결정하기 위해, 단백질 복합체를 중수소화된 가교제와 인큐베이션되었고 다중-효소적 절단하였다. 가교된 펩타이드의 풍부화후, 샘플을 고해상도 질량 분석법 (nLC-LTQ-Orbitrap MS)에 의해 분석하였고 생성된 데이터를 XQuest (버전 2.0) 및 Stavrox (버전 3.6) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1909]

중수소화된 d0d12로 단백질 복합체 L1(DV1-GV4)/1245_P01_E07의 트립신, 키모트립신, Asp-N, 엘라스타제 및 서모리신 단백질을 분해후, nLC-orbitrap MS/MS 분석은 L1(DV1-GV4)과 항체 1245_P01_E07 사이 13개 가교된 펩타이드를 검출하였다.

[1910]

중수소화된 d0d12로 단백질 복합체 L1(DV1-GV4)/1252_P01_C08의 트립신, 키모트립신, Asp-N, 엘라스타제 및 서모리신 단백질을 분해후, nLC-orbitrap MS/MS 분석은 L1(DV1-GV4)과 항체 1252_P01_C08 사이 5개 가교된 펩타이드를 검출하였다.

[1911]

중수소화된 d0d12로 단백질 복합체 L1(DV1-GV4)/1245_P02_G04의 트립신, 키모트립신, Asp-N, 엘라스타제 및 서모리신 단백질을 분해후, nLC-orbitrap MS/MS 분석은 L1(DV1-GV4)과 항체 1245_P02_G04 사이 20개 가교된 펩타이드를 검출하였다.

[1912]

중수소화된 d0d12로 단백질 복합체 L1(DV1-GV4)/1251_P02_C05의 트립신, 키모트립신, Asp-N, 엘라스타제 및 서모리신 단백질을 분해후, nLC-orbitrap MS/MS 분석은 L1(DV1-GV4)과 항체 1251_P02_C05 사이 5개 가교된 펩타이드를 검출하였다.

[1913]

또 다른 항체, 클론 ID 1141_P01_E01과의 에피토프 결합을 또한 테스트하였다. 중수소화된 d0d12로 단백질 복합체 L1(DV1-GV4)/1141_P01_E01의 트립신, 키모트립신, Asp-N, 엘라스타제 및 서모리신 단백질을 분해후, nLC-orbitrap MS/MS 분석은 L1(DV1-GV4)과 항체 1141_P01_E01 사이 20개 가교된 펩타이드를 검출하였다.

[1914] 에피토프 맵핑 결과의 요약은 표 11에 제시한다.

표 11. 항원/항체 복합체를 위한 에피토프 맵핑의 결과

클론 ID	에피토프 맵핑, 서열번호: 272의 아미노산 넘버링
1245_P01_E07	5, 9, 16, 20, 62, 64, 72, 77
1252_P01_C08	50, 53, 59, 62, 64
1245_P02_G04	37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73, 77
1251_P02_C05	59, 60, 68, 72
1141_P01_E01	3, 5, 9, 10, 12, 16, 17, 62, 64, 68, 69

[1915]

[1916] 실시예 10: V δ 1 T 세포의 확장

[1917] 단리된 $\gamma\delta$ T 세포의 확장을 선택된 항체 및 비교기 항체의 존재 하에서 조사하였다. 비교기 항체를 양성 대조군으로서 OKT3 항-CD3 항체, 음성 대조군으로서 항체 없음 또는 아이소타입 대조군으로서 IgG1 항체로부터 선택하였다. 상업적으로 이용가능한 항-V δ 1 항체, TS-1 및 TS8.2를 비교를 위하여 또한 테스트하였다.

[1918] 실험 1:

[1919] 초기 조사를 실시예 1의 혈액-유래 $\gamma\delta$ T 세포를 위한 " $\gamma\delta$ T 세포 제조"에서 기재된 대로 완전 옵티마이저 및 사이토카인으로 70,000 세포/웰을 씨딩함으로써 실행하였다. 선택된 및 비교기 항체를 4.2 ng/ml 내지 420 ng/ml 범위의 다양한 농도에서 테스트하였다. 이 실험을 플라스틱에 항체의 결합/부동화를 허용하는 조직 배양 플레이트를 사용하여 실행하였다.

[1920] 세포를 7, 14 및 18 일째에 수확하였고 총 세포 카운트를 세포 계수기 (NC250, ChemoMetec)를 사용하여 결정하였다. 결과를 도 7에 도시한다. V δ 1 T 세포의 세포 생존력을 각 수확에서 또한 측정하였고 모든 항체는 실험 내내 세포 생존력을 유지하는 것으로 나타났다 (데이터 표시되지 않음). 18 일째에, V δ 1 T 세포의 백분율, 세포 카운트 및 배수 변화를 또한 분석하였다. 결과를 도 8에 도시한다.

[1921] 도 7에서 보여질 수 있는 바와 같이, 항체가 있는 배양물에서 생산된 세포의 총 수는 배양 내내 점진적으로 증가하였고 상업적 항-V δ 1 항체와 비교가능하거나 보다 양호하였다. 18 일째에, 테스트된 대부분의 농도에서 1245_P02_G04 ("G04"), 1245_P01_E07 ("E07"), 1245_P01_B07 ("B07") 및 1252_P01_C08 ("C08") 항체의 존재 하에서 V δ 1 양성 세포의 분율은 OKT3, TS-1 또는 TS8.2 대조군 항체가 존재하였던 배양물에서 더 컸다 (도 8a 참조).

[1922] 실험 2:

[1923] 후속 실험을 실시예 1의 " $\gamma\delta$ T 세포 제조"에서 기재된 대로 사이토카인이 있는 배양 용기에서 단리된 세포 상에서 수행하였다. 실험 1과 비교하여, 표면이 항체 결합/부동화를 용이하게 하지 않는 상이한 배양 용기를 사용하였다. 선택된 및 비교기 항체를 42 pg/ml 내지 42 ng/ml 범위의 다양한 농도에서 테스트하였다. 실험 2 동안, 결과를 삼중으로 운용된 실험으로부터 획득하였다.

[1924] 세포를 7, 11, 14 및 17 일째에 수확하였고 총 세포 카운트를 이전처럼 세포 계수기를 사용하여 결정하였다. 결과를 도 9에 도시한다. 17 일째에, V δ 1 T 세포의 백분율, 세포 카운트 및 배수 변화를 또한 분석하였다. 결과를 도 10에 도시한다.

[1925] 비-V δ 1 세포를 포함하는 세포 조성물을 실험 2 동안 또한 측정하였다. 17 일째 세포를 수확하였고 V δ 1, V δ 2 및 $\alpha\beta$ TCR의 표면 발현에 대하여 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 각 배양물에서 각 세포 유형의 분율을 도 11에서 그래프로 도시하고 백분율 값을 표 12에 제공한다.

표 12. 17 일째에 세포 조성 - 각 하위집합의 살아있는 세포의 백분율

	$\alpha\beta$ - $\gamma\delta$ -	V δ 1	V δ 2	비 V δ 1/V δ 2	$\alpha\beta$
AB 없음	63.00	18.17	0.86	7.10	0.37
OKT-3	25.63	50.43	0.25	20.13	1.13
IgG1	65.77	15.59	1.11	6.91	0.42
TS8.2 42ng/ml	30.60	53.57	3.59	7.46	0.14
TS-1 42ng/ml	18.77	65.90	0.91	9.51	0.12
C08 42ng/ml	0.79	96.43	0.08	2.51	0.05
C08 4.2ng/ml	1.91	94.67	0.18	2.63	0.05
C08 420pg/ml	8.47	80.57	0.28	8.42	0.04
C08 42pg/ml	35.97	25.93	3.04	19.50	0.31
B07 42ng/ml	0.94	95.57	0.46	2.73	0.05
B07 4.2ng/ml	1.79	94.10	0.40	3.28	0.01
B07 420pg/ml	3.08	91.80	0.29	3.94	0.02
B07 42pg/ml	17.93	62.90	0.85	9.16	0.07
E07 42ng/ml	2.29	85.13	0.19	11.65	0.04
E07 4.2ng/ml	2.15	91.23	0.13	5.77	0.04
E07 420pg/ml	9.25	73.90	0.42	13.05	0.02
E07 42pg/ml	49.23	18.67	2.17	7.70	0.43
G04 42ng/ml	1.90	88.53	0.47	8.09	0.05
G04 4.2ng/ml	4.25	89.67	0.93	3.98	0.02
G04 420pg/ml	25.97	50.60	1.45	12.72	0.11
G04 42pg/ml	44.00	13.77	2.33	26.30	0.32
C05 42ng/ml	25.00	42.03	3.75	13.67	1.32
C05 4.2ng/ml	46.87	22.03	2.58	16.46	0.38
C05 420pg/ml	33.53	44.60	2.23	11.13	0.22
C05 42pg/ml	36.83	25.23	6.16	18.00	0.30

[1926]

[1927]

이들 결과로부터 보여질 수 있는 바와 같이, V δ 1 양성 세포의 분율은 OKT3, TS-1 또는 TS8.2 대조군과 비교하여 존재하는 B07, C08, E07 및 G04가 있는 배양물에서 더 크다. 그러므로, 테스트된 항체는, 배양물에서 낮은 농도로 존재하는 때조차, 상업적으로 이용가능한 항체보다 더욱 효율적으로 V δ 1 양성 세포를 생산 및 확장한다.

[1928]

실험 2의 17 일째부터 세포를 CD3-CD56+를 포함하는 추가의 세포 마커에 대하여 또한 분석하여 CD27을 발현하는 (즉 CD27+) 자연 살해 (NK) 세포 및 V δ 1 T 세포의 존재를 식별하였다. 결과를 표 13에 요약한다.

표 13. 세포 17 일째 세포 조성 - NK 및 CD27+ 세포의 백분율

	% CD56+CD3-		Vδ1 의 %CD27+	
	평균	SEM	평균	SEM
AB 없음	66.33	8.49	92.43	1.58
OKT-3	7.90	1.04	99.03	0.14
IgG1	70.67	6.41	87.87	0.81
TS8.2 42ng/ml	31.63	1.99	66.73	5.55
TS-1 42ng/ml	22.97	1.75	94.40	1.14
C08 42ng/ml	1.00	0.15	98.17	0.31
C08 4.2ng/ml	2.06	0.07	95.07	1.23
C08 420pg/ml	8.63	1.64	88.43	3.65
C08 42pg/ml	45.10	3.44	91.50	2.50
B07 42ng/ml	1.40	0.39	95.47	1.37
B07 4.2ng/ml	1.70	0.16	96.70	0.43
B07 420pg/ml	3.47	0.38	95.17	0.86
B07 42pg/ml	22.03	4.66	88.03	3.00
E07 42ng/ml	2.59	0.93	92.27	2.10
E07 4.2ng/ml	1.98	0.09	95.77	0.52
E07 420pg/ml	8.72	1.33	92.43	0.14
E07 42pg/ml	67.73	1.23	93.60	1.16
G04 42ng/ml	2.20	0.32	93.80	0.36
G04 4.2ng/ml	3.53	0.51	91.63	1.80
G04 420pg/ml	30.53	5.00	81.37	3.11
G04 42pg/ml	51.13	8.90	94.20	0.93
C05 42ng/ml	37.17	6.53	93.80	0.87
C05 4.2ng/ml	52.27	8.16	85.40	4.46
C05 420pg/ml	37.93	1.57	90.83	2.01
C05 42pg/ml	43.40	8.64	92.17	2.02

SEM: 평균의 표준 오차

실시예 11: Vδ1 T 세포의 기능성

선택된 항체의 존재 하에서 확장된 Vδ1 T 세포를 CDR3 영역의 다클론성 레퍼토리를 보유하고 SYTOX-유동 사멸 검정을 사용하여 기능성에 대하여 또한 테스트하였다. 결과를 10:1 이펙터-대-표적 (E:T) 비로 세포를 사용하여 14 일째에 실험 1 동안 수득된 세포에 대하여 (도 12a) 그리고 1:1 및 10:1 E:T 비로 세포를 사용하여 (냉동-해동 이후) 17 일째에 실험 2 동안 수득된 세포에 대하여 (도 12b) 제시한다.

도 12에서 보여질 수 있는 바와 같이, 모든 항체의 존재 하에서 확장된 Vδ1 양성 세포는 표적 세포를 효과적으로 용해시켜, 이들이 세포의 냉동 및 해동 후조차 기능적임을 나타냈다.

실시예 12: 저장 후 세포의 기능성

냉동 및 그 다음 해동의 저장 단계후 세포의 기능성을 또한 조사하였다. 세포의 한 부분을 실험 2의 17 일째에 배양물로부터 제거하였고 냉동시켰다. 세포를 그 다음 해동시켰고 IL-15를 이용한 배양에서 추가로 확장시켰다. 도 13은 냉동 전에 B07, C08, E07, G04 또는 OKT-3 항체와 접촉된 배양물에 대하여 냉동-해동후 7 일의 세포 배양후 총 세포 카운트를 도시한다. 모든 배양물은 저장후 증식하는 능력을 보여주었다. 배양하기를 42 일째까지 계속하였고 총 세포 카운트를 이 기간 동안 모니터링하였다 (결과를 도 14에 도시함). 총 세포 수를 선택된 항체에 이전에 노출된 배양물에서 유지 또는 증가시켰다.

실시예 13: 변형된 항-Vδ1 항체에 관한 결합 동등성 연구

ELISA-기반 항원 적정 결합 연구를 HEK에서 제작된 1245_P02_G04 항체를 CHO에서 제작된 이의 서열 및 글리코실화 변이체와 비교하기 위해 착수하였다. 구체적으로, 프레임워크, 알로타입, 힌지-매개 이펙터 기능성, Asn 297 글리코실화에 대한 변형, 및/또는 제작 방법을 착수하였고 그 다음 이 연구에 포함하였다. 검정 ELISA 설정은 다음과 같았다: 항원 L1을 포함한 항원 (TRDV1/TRGV4); 차단 완충액 - 2% Marvel/PBS; 5 µg/ml에서 시작하는

1/2 희석 시리즈에서 희석된 mAb; ELISA 플레이트 중 항원-항체 인큐베이션 - 1 시간; 비-특이적 결합을 제거하기 위한 세척 - 3 x PBS-Tween, 그 다음 3 x PBS; 이용된 이차 항체 - 1/500 희석으로 DELFIA Eu 표지된 항-인간 IgG (PerkinElmer; Cat #: 1244-330; 50 µg/ml); 그 후 1시간 인큐베이션 그 다음 DELFIA 항상 용액 (PerkinElmer, 지시에 따라 사용됨)의 첨가; 시간-분해 형광측정법 (TRF)에 의한 측정. CHO에서 만들어진 항체의 경우, 중쇄 및 경쇄 카세트를 함유하는 표준 발현 벡터를 음이온 교환 크로마토그래피에 기반된 저-내독소 조건 하에 제조하였다. DNA 농도를 260 nm의 파장에서 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 서열을 Sanger 시퀀싱으로 (cDNA의 크기에 따라 플라스미드당 최대 2개 시퀀싱 반응으로.) 검증하였다 (원래 ATCC에서 왔고 현탁 배양물에서 무혈청 성장에 적응된) 현탁-적응된 CHO K1 세포를 제조에 이용하였다. 씨드 세포를 화학적으로 정의된, 동물-구성요소 없는, 무혈청 배지에서 성장시켰다. 세포를 그 다음 벡터 및 형질감염 시약으로 형질감염 시켰고, 세포를 추가로 성장시켰다. 상청액을 원심분리 및 후속 여과 (0.2 µm 필터)에 의해 수확하였고 항체를 MabSelect™ SuRe™를 사용하여 정제한 다음 제형화하였다. 예시 탈푸코실화된 항체를 생성하기 위해, von Horsten HH 등 (2010) Glycobiology 20(12):1607-18에 의해 먼저 기재된 프로토콜을 위에 기재된 CHO 발현 플랫폼에 그리고 발현 및 정제 전에 도입하였다. 일단 제조 및 정제되면, mAb 탈푸코실화를 MS-기반 분석에 의해 확인하였다.

[1937] 이 연구의 결과를 도 15에 요약한다. 그 안에 y-축은 ELISA 신호를 나타내고 x-축은 이용된 Vδ1 항원 농도 (ug/ml)를 나타낸다. 이 특정 연구에 포함된 항체를 개괄하고 더 자세히 설명하기 위해, RSV = 항-RSV 대조 mAb 대조군 (CHO에서 제조됨). G04 = 1245_P02_G04 (HEK에서 제조됨). AD3 = 변이체 G04 (CHO에서 제조됨). AD4 = 힌지 변형된 AD3 (CHO에서 제조됨). AD3gly = 조작된 CHO에서 만들어진 탈푸코실화된 AD3. 모든 특정 하에서, 동등한 항원 결합을 모든 변이체에 대하여 관찰하였다.

[1938] **실시예 14: 인간 생식계열 Vδ1 항원 및 이의 다형성 변이체에 관한 항-Vδ1 항체 결합 동등성 연구.**

[1939] ELISA-기반 결합 연구 비교를 IMGT 데이터베이스에 따라 인간 생식계열 Vδ1 항원 (서열번호: 272 참조)에 항-Vδ1 항체 결합 대 다형성 인간 생식계열 Vδ1 항원 (서열번호: 306)에 결합을 연구하기 위해 착수하였다. 구체적으로, (정규 TRDV1/TRGV4 생식계열 서열을 함유하는) 항원 L1 및 L1AV (상기 TRDV1 생식계열 다형성을 포함하는 변이체 TRDV1/TRGV4)와 항체 결합 및 교차-반응도의 비교를 수행하였다. 결과를 도 16에 제시한다. 항체를 다음과 같이 나타냈다: G04 = 1245_P02_G04; G04 LAGA = 힌지 Fc 변형이 있는 G04 (L235A, G237A EU 넘버링). E07 LAGA = L235A, G237A가 있는 1245_P01_E07. C08 LAGA = L235A, G237A가 있는 1252_P01_C08, D1.3 = 대조군. 상기 항원에 대한 각 항체의 연속 희석을 수행하였고 모든 희석물에서, 각 항체 변이체에 대하여, 양쪽 항원에 동등한 결합을 관찰하였다. 상기 시리즈에서 하나의 예시 희석물 (1nM 항체)에 대하여 관찰된 동등한 결합을 보여준다.

[1940] **실시예 15: 항-Vδ1 항체 결합은 Vδ1+ 세포 사이토카인 분비에서 증가를 부여하였다**

[1941] 간략히, 모든 항체를 10 µg/ml로 희석하였고 밤새 인큐베이션되어 항체를 플레이트에 결합한 다음, 세정하였다. 2개 상이한 피부 기증으로부터 피부-유래 γδ T 세포를 본원에 다른 곳에 개괄된 대로 제조하였다 (실시예 1; 구체적으로, 피부-유래 γδ T 세포 제조에 관한 섹션 참조). 이들 피부 세포를 그 다음 지시된 대로 결합된 항체를 함유하는 조직 배양 플레이트 (100,000 세포 / 웰)에 첨가하였다. 세포를 그 다음 1 일 동안 방치한 다음 상청액을 수확하고 -80°C에 저장하였다. 상청액의 사이토카인 분석을 위하여, MSD U-PLEX 인간 검정: K151TTK-1, K151UCK-1을 이용하였다 (Mesoscale Diagnostics, Maryland). 이 연구에서 이용된 항체는 IgG1 (비-Vδ1-결합 대조군), B07 (1245_P01_B07), E07 (1245_P01_E07), G04 (1245_P02_G04; 1245), 및 C08 (1252_P01_C08)을 포함하였다. 이 연구의 결과를 도 17에 제시한다. 구체적으로, 도 17 (a) 및 (b) 각각은 피부 유래 γδ T 세포 인 때 상청액에서 검출된 TNF-알파 및 IFN-감마의 수량 그리고 지시된 대로 항-Vδ1 항체를 적용하는 때 관찰된 더 높은 수준을 개괄한다.

[1942] **실시예 16: 항-Vδ1 항체는 Vδ1+ 세포 그랜자임 B 수준/활성에서 증가를 부여하였다**

[1943] 피부-유래 γδ T 세포를 본원에 다른 곳에 개괄된 대로 제조하였다 (실시예 1; 피부-유래 γδ T 세포 제조에 관한 섹션 참조). THP-1 세포를 GranToxiLux 프로브 (세포 투과성, 형광발생 기질은 표적 세포에서 그랜자임 B 활성을 검출하도록 설계됨)로 그리고 제조업체의 지침 (OncoImmune, Inc. Gaithersburg, US)에 따라 먼저 로딩하였다. THP-1 세포를 그 다음 10 µg/ml로 도 18에서 지시된 대로 항체로 펄스화한 다음 1:20의 표적/이펙터 비에서 피부-유래 γδ T와 혼합하였다. 공-배양물을 그 다음 신속 접합체 형성을 보장하기 위해 간략히 원심한 다음 1 시간 동안 공-배양하였고 GranToxiLux 프로토콜에 따라 후속 유동 분석하였다. 이 연구에 이용된 항체는 IgG1 (비-Vδ1-결합 대조군), B07 (1245_P01_B07), E07 (1245_P01_E07), G04 (1245_P02_G04; 1245), 및 C08

(1252_P01_C08)을 포함하였다. 결과를 도 18에 제시하고 지시된 대로 항-V δ 1 항체를 이 V δ 1+/THP-1 공-배양 모델 시스템에 적용하는 때 관찰된 표적 암 세포에서 그랜자임 B의 더 높은 수준을 강조한다.

[1944] **실시예 17: 항-V δ 1 항체는 인간 조직에서 면역 세포의 조절 및 증식을 부여하였다.**

[1945] (5명 상이한 기증자로부터) 인간 피부 편치-생검을 지시된 대로 항체가 있는 배양물에서 21-일 동안 인큐베이션 하였다. 피부 샘플을 본원에 다른 곳에 기재된 대로 피하 지방 등을 제거함으로써 제조하였다 (실시예 1; 피부-유래 γ δ T 세포 제조에 관한 섹션 참조). 각 기증으로부터 복제 편치를 그 다음 G-REX6 (Wilson Wolf)의 웰에서 배치한 그 다음 탄소 매트릭스 그리드 상에 배치하였다. 각 웰을 본원에 다른 곳에 또한 기재된 대로 완전 배지로 채웠다. 상이한 항체의 효과를 조사 및 비교하기 위해, 이들을 100ng/ml의 작업 농도로 0, 7, 14 일째에 첨가하였다. 배양물에서 21 일후 세포를 수확하였고 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 상기 연구의 결과를 도 19에 제시하고 상이한 항체의 조절성 효과에서 현저한 차이를 구체적으로 강조한다: 왼쪽에서 오른쪽 순서: Vd1 TS8.2 = TS8.2 (Thermo Fisher); OKT-3 (Biolegend); C08 IgG1 =1252_P01_C08; E07 =1245_P01_E07; G04 = 1245_P02_G04. 도 19 (a)는 배양의 끝에 관찰된 생존가능한 범- γ δ TCR 양성 세포의 평균 수량을 강조하고; 결과는 유세포 분석법에 의해 분석된 경우에 총 살아있는 세포 집단의 게이팅된 분획 (퍼센트 평균 + 표준 편차)으로서 제시하였다. 범- γ δ 함량 분석의 경우 다음과 같은 유동 게이팅 전략: 단일체 > 살아있는 세포> 범- γ δ 항체 (Miltenyi, 130-113-508). 도 19 (b)는 배양의 끝에 관찰된 생존가능한 V δ 1+ TCR 양성 세포의 평균 수량을 강조하고; 결과는 유세포 분석법에 의해 분석된 경우에 총 살아있는 세포 집단의 게이팅된 퍼센트 분획 (퍼센트 평균 +표준 편차)로서 제시하였다. V δ 1+ 세포 함량 분석의 경우, 다음과 같은 유동 게이팅 전략: 단일체 > 살아있는 세포> 범 γ δ (Miltenyi, 130-113-508) > V δ 1 (Miltenyi, 130-100-553). 도 19 (c)는 배양의 끝에 관찰된 생존가능한 이중 양성 V δ 1+ CD25+ 세포의 수를 강조하고; 결과는 총 살아있는 세포 집단의 게이팅된 분획 (퍼센트 평균 +표준 편차)으로서 제시하였다. CD25+ V δ 1+ 세포 함량 분석의 경우, 다음과 같은 유동 게이팅 전략: 단일체 > 살아있는 세포> 범 γ δ (Miltenyi, 130-113-508) > V δ 1 (Miltenyi, 130-100-553) > CD25 (Miltenyi, 130-113-286. 이 연구의 조합된 결과는 비교기 항체 TS8.2 및 OKT3에 비해 본원에 기재된 대로 본 발명의 항체의 차등적 효과를 요약한다. 그리고 이 이론에 의해 구속되지 않으면서, TS8.2 또는 OKT3에 의해 V δ 1+ 세포 상에서 부여된 덜 유리한 효과에 대하여 하나의 가능성은 이 모델 시스템에서 시간 경과에 따라 면역 세포 기능에 관해 이들 비교기 분자에 의해 부여된 해로운 효과에 기인될 수 있다.

[1946] **실시예 18: 항-V δ 1 항체는 TIL에서 면역 세포의 조절 및 증식을 부여하였다.**

[1947] 항-V δ 1 항체가 인간 종양 침윤 림프구 (TIL)의 조절 및 증식을 부여하였는지 탐구하기 위해 연구를 착수하였다. 이들 연구를 위하여, 인간 신 세포 암종 (RCC) 종양 생검을 신선하게 배송하였고 수령시 처리하였다. 구체적으로, 조직을 ~2mm² 측정하는 조각으로 세절하였다. 최대 1g의 조직을 관련 세포 표면 분자의 절단을 방지하기 위해 0.2 x 농도로 사용된 효소 R을 제외하고 제조업체에 의해 권장된 농도로 Miltenyi의 종양 해리 키트로부터 4.7ml RPMI 및 효소와 함께 각 Miltenyi C 튜브에 배치하였다. C-튜브를 히터가 있는 gentleMACSTM 옥토 해리기 상에 배치하였다. 연성 종양의 해리를 위한 프로그램 37C_h_TDK_1을 선택하였다. 소화물을 그 다음 70mM 필터를 통해 여과하여 단일 세포 현탁액을 생성하였다. 10% FBS를 함유하는 RPMI를 소화물에 첨가하여 효소적 활성을 소멸시켰다. 세포를 RPMI/10%FBS로 2 x 세정하고 계수를 위하여 재현탁하였다. 유래된 세포를 그 다음 웰당 2.5x10e6으로 TC 웰 (24-웰 G-REX, Wilson Wolf)에 씨딩하였다. 세포를 그 다음 사이토카인 유무에 관계없이 그리고 항체 유무에 관계없이 18 일 동안 인큐베이션하였다. 연구에 포함된 항체를 도 20에 개괄한다. 이들은 OKT3 (50ng/ml까지) 및 1252_P01_C08 일명 본원에 "C08" (500ng/ml까지) 포함한다. 포함된 때, 이들 항체의 볼루스 첨가를 0, 7, 11 및 14 일째에 첨가하였다. 상기 인큐베이션 동안, 배지를 11 및 14 일째에 신선한 배지로 대체하였다. 유세포 분석법 분석을 0 일째 및 18 일째에 수행하여 림프구 표현형 뿐만 아니라 세포 수에서의 배수 변화를 결정하였다. 세포는 살아있는 CD45+ 세포 상에서 먼저 게이팅되었고 그 다음 지시된 바와 같았다. 재조합 사이토카인이 포함된 아암에서 이들을 다음과 같이 첨가하였다. 0 일째: IL-4, IFN- γ , IL-21, IL-1 β . 추가의 IL-15를 7, 11, 14 일째에 포함하였다. 추가의 IL-21 및 IFN- γ 를 7 일째 및 14 일째에 각각 포함하였다. 도 20 (a)는 지시된 경우 사이토카인 지원 (CK) 유무에 관계없이 C08 또는 OKT3의 존재 하에서 18 일 배양 이후 TIL V δ 1+ 세포에서 배수-증가를 도시한다.. 이들 결과는, 항체 또는 사이토카인 단독과 비교된 경우에, 사이토카인의 존재 하에서 어느 한쪽 C08 또는 비교기 OKT3 항체의 적용으로 TIL V δ 1+ 세포에서 실질적 배수 증가를 보여준다. 도 20 (b)는 수확 이후에 총 V δ 1 세포 수에서 증가를 도시한다. 이들 결과는, 항체 또는 사이토카인 단독과 비교된 경우에, 사이토카인의 존재 하에서 C08 또는 비교기 OKT3 항체로 배양 이후 TIL V δ 1+ 세포 수에서 실질적 증가를 보여준다. 도 20 (c)는 세포의 유세포 분석적 분석에서 사용된 예시 게이팅 전략을 제시한다. 살아있는 CD45+ 세포 집단으로부터 세포를 (나타나지 않은) 그들의 전방 및 측면 산란 특성에

기반된 림프구 상에서 게이팅하였고, $\gamma \delta$ T 세포를 그 다음 T 세포 수용체에 대하여 염색함으로써 $\alpha \beta$ T 세포로부터 분리하였다. 마지막으로, 총 $\gamma \delta$ T 세포 집단 내에서 V δ 1 세포의 분율을 결정하였다. 18 일째에 대하여 예시 데이터를 지시된 대로 2개 조건에 대하여 나타낸다 (+/-1252_P01_C08): 64.3% 세포는 CD45+이었고, 이들 CD45+ 세포 중, 53.1%는 $\gamma \delta$ +이었고, $\gamma \delta$ 세포 중, 89.7%는 V δ 1+이었다. **도 20 (d)**는 수확에 TIL V δ 1+ 세포의 세포-표면 표현형적 프로파일을 제시한다. CD69의 더 높은 수준을 C08 항체를 이용한 배양 이후 관찰하였다. **도 20 (e)**는 수확에 살아있는 CD45-양성 게이트 내에서 TIL $\gamma \delta$ -음성, CD8-양성 림프구 분획의 분석을 제시한다. 요약하면, 조합된 결과는 TIL 집단에 관해 본원에 기재된 본 발명의 항-V δ 1 항체에 의해 부여된 조절성 효과를 강조한다.

[1948] **실시예 19: 항-V δ 1 항체는 V δ 1+ 세포 매개된 세포독성 및 병든-세포-특이적 세포독성의 향상을 부여하였다.**

[1949] 세포독성/효력-검정 및 연구를 본원에 기재된 대로 V δ 1+ 이펙터 세포, THP-1 단핵구성 암 세포, 및 건강한 일차 단핵구 +/- 항-V δ 1 항체 (1245_P02_G04; 1245_P01_E07; 1252_P01_C08)의 삼중배양물을 포함하고 **도 21**에 지시된 대로 대조군 (mAb 또는 D1.3 없음)을 포함하는 모델 시스템에서 착수하였다. 간략히, 모든 항체를 PBS 중 10 μ g/ml로 희석하였고 밤새 4°C에 384-웰 울트라 이미징 검정 플레이트 (Perkin Elmer)에서 인큐베이션시켜 항체를 플레이트에 결합시킨 다음, PBS로 세정하였다. 건강한 대조군 단핵구를 자기적 활성화된 세포 분류 (MACS; Miltenyi Biotec)를 사용하는 음성 선택에 의해 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC; Lonza)로부터 단리시켰다. 단핵구 및 배양된 THP-1 세포 (ATCC)를 [0.5 μ M] CellTrace Violet 및 CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료 각각으로 20 분 동안 염색한 다음 1:1 비로 혼합하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 $\gamma \delta$ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착시켰고 시리얼 희석하여 THP1:단핵구 세포 현탁액에 첨가하기 전에 다양한 이펙터 대 표적 비 (E:T)를 생성하였다. 세포 현탁액을 384-웰 검정 플레이트에 씨딩하여 웰당 1,000개 THP-1 세포, 웰당 1,000개 단핵구, 및 다양한 $\gamma \delta$ T-세포 (60:1의 최상부 E:T 비)의 최종 세포 씨딩 밀도를 제공하였다. 24 시간후 살아있는 THP-1 및 건강한 대조군 단핵구의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고용량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 살아있는 세포 염색의 크기, 형태, 질감, 및 강도에 기반하여 정량화하였다. 결과를 **도 21**에 제시한다. **도 21 (a)**는 지시된 대로 플레이트-결합 mAb 또는 대조군의 존재 하에서 $\gamma \delta$ T-세포와 삼중 공-배양에서 24 시간후 THP-1 및 단핵구 세포 수를 제시한다. 세포 수를 살아있는 세포 이미지를 사용하는 고용량 공초점 현미경검사를 사용하여 계산하였다. **도 21 (b)**는 24 시간 공-배양후 최상부 E:T 비 (60:1)에서 병든-세포 특이적 사멸과 비-병든 건강한 세포 살리기 사이 원도우를 강조하도록 설계된 막대 차트 표시를 제시한다: 왼쪽 막대 차트; 병든-세포 (THP-1)의 사멸 대 비-병든 세포 (일차 인간 단핵구)의 사멸에서 배수-증가. 오른쪽 막대 차트; 대조군에 대한 동일한 데이터 그러나 퍼센트 향상된 사멸로서 표시됨. **도 21 (c)**는 **도 (a)**로부터 계산된 경우에 무 mAb 대조군과 비교하여 V δ 1 mAb의 존재 하에서 THP-1 표적 세포를 사멸하는 V δ 1 $\gamma \delta$ T-세포의 효력에서 퍼센트 개선을 요약하는 표로 만들어진 결과를 제시한다. **도 21 (d)**는 50% THP-1 세포 사멸을 부여하는데 필요한 $\gamma \delta$ T-세포 수로서 표시된 **도 (A)**로부터 계산된 경우에 EC50 값의 표로 만들어진 결과를 제시한다. **도 21**에 개괄된 대로 조합된 결과 및 발견은 V δ 1+ 세포의 세포독성 및 병든-세포 특이성을 향상시키는 본원에 기재된 항체의 능력을 강조한다.

[1950] **실시예 20: 다중-특이적 항체는 V δ 1+ 이펙터 세포 매개된 세포독성의 향상; 조직-중심 질환 연관된 항원 표적화를 부여하였다.**

[1951] 세포독성/효력-검정 연구를 V δ 1+ 이펙터 세포 및 A-431 암 세포의 공-배양물에 관한 다중-특이적 항체의 효과를 탐구하기 위해 착수하였다. A-431 (EGFR⁺⁺; ATCC) 표적 세포를 1,000 세포/웰로 384-웰 이미징 플레이트 (Perkin Elmer)에서 씨딩하였고 37°C에 밤새 DMEM (10% FCS)에서 인큐베이션하였다. 지시된 대로 항체 및 다중-특이적 항체를 10 μ g/ml로 희석하였고 검정 플레이트 (2 μ g/ml 최종 검정 농도) 첨가하였다. 확장된 피부-유래 V δ 1 $\gamma \delta$ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착하였고 시리얼 희석하여 검정 플레이트에 첨가하기 전에 다양한 E:T 비 (60:1의 최상부 E:T 비)를 제공하였다. A-431 세포를 30°C, 5% CO₂에 항체 또는 대조군의 존재 하에서 V δ 1 $\gamma \delta$ T-세포와 인큐베이션하였다. 24 시간 인큐베이션후, Hoechst 33342 (ThermoFisher)를 염색 세포 (2 μ M 최종)에 첨가하였다. 살아있는 A-431 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고용량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 살아있는 세포 염색의 크기, 형태, 질감, 및 강도에 기반하여 정량화하였다. 표적 세포의 50%가 지시된 대로 모델 시스템 +/- 대조군, 비교기, 항체 및 다중-특이적 항체에서 사멸되는 ET 비를 결정하기 위한 이펙터/표적 (E:T) 시간 경과 연구. 결과를 **도 22**에 제시한다.

[1952] 첫째, **도 22 (a-d)**는 V δ 1+ / A-431 공-배양물이 항-V δ 1 x 항-TAA (EGFR) 이중특이적 결합 모이어티를 포함하

는 연구 +/- 다중-특이적 항체인 예시 공-배양 결과를 제시하고 여기서 (제1 표적에 대한) 항-V δ 1 VL+VH 결합 도메인을 (제2 표적에 대한) 항-EGFR 결합 모이어티의 CH1-CH2-CH3 도메인과 조합시킨다. 지시된 대로 이용된 대조군 및 비교기; 왼쪽에서 오른쪽으로: mAb 없음 = 추가된 항체 없음; D1.3 = D1.3 대조군; D1.3 IgG LAGA = D1.3 + L235A,G237A; D1.3 FS1-67 = EGFR 결합 불변 도메인 더하기 L235A, G237A를 가진 D1.3 가변 도메인; 세톡시맵 (자체 생성됨). 더욱 구체적으로, **도 22 (a)**는 상기 언급된 대조군, 비교기, 및 하기 시험품으로 5-시간 공-배양물에 대한 결과를 제시한다: C08-LAGA = L235A,G237A를 가진 1252_P01_C08; C08 FS1-67 =L235A,G237A를 함유하는 EGFR 결합 도메인과 조합된 1252_P01_C08. **도 22 (b)**는 상기 언급된 대조군, 비교기, 및 하기 시험품으로 5-시간 공-배양물의 동등한 데이터를 제시한다: G04-LAGA = L235A,G237A를 가진 1245_P02_G04; G04 FS1-67 = L235A,G237A를 함유하는 EGFR 결합 도메인과 조합된 1245_P02_G04. **도 22 (c)**는 대조군, 비교기, 및 하기 시험품으로 5-시간 공-배양물의 동등한 데이터를 제시한다: E07-LAGA = L235A,G237A를 가진 1245_P01_E07; E07 FS1-67 = L235A,G237A를 함유하는 EGFR 결합 도메인과 조합된 1245_P01_E07. **도 22 (d)**는 5, 12 및 24 시간 동안 대조군, 비교기, 및 시험품의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포의 세포독성에서 퍼센트 개선을 요약하는 표를 제시한다. 450% 초과 향상을 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 다중-특이적 형식으로 제시하는 때 관찰할 수 있다.

[1953] 둘째, **도 22 (e-h)**는 V δ 1+ / A-431 공-배양물이 항-V δ 1 x 항-TAA (EGFR) 이중특이적 결합 모이어티를 포함하는 연구된 +/- 다중-특이적 항체인 예시 결과를 제시하고 여기서 (제1 표적에 대한) 항-V δ 1 결합 도메인은 (제2 표적에 대한) 항-EGFR scFv 결합 모이어티와 전장 항체 (VH-CH1-CH2-CH3/VL-CL)를 포함하고 그 다음 조합하였다. 지시된 대로 이용된 대조군 및 비교기; 왼쪽에서 오른쪽으로: mAb 없음 = 첨가된 항체 없음; D1.3 = 대조군; D1.3 IgG LAGA = D1.3 + L235A,G237A; D1.3 LAGA 세톡시맵 = L235A, G237A 더하기 C-말단 세톡시맵-유래 scFv를 가진 D1.3; 세톡시맵 (자체 생성됨). 더욱 구체적으로, **도 22 (e)**는 상기 언급된 대조군, 비교기, 및 하기 시험품으로 5-시간 공-배양물을 제시한다: C08-LAGA = L235A,G237A를 가진 1252_P01_C08; C08 LAGA 세톡시맵 =L235A,G237A 및 C-말단 세톡시맵-유래 scFv를 가진 1252_P01_C08. **도 22 (f)**는 상기 언급된 대조군, 비교기, 및 하기 시험품으로 5-시간 배양물을 제시한다: G04-LAGA = L235A,G237A를 가진 1245_P02_G04; G04 LAGA 세톡시맵 = L235A,G237A 및 C-말단 세톡시맵-유래 scFv를 가진 1245_P02_G04. **도 22 (g)**는 대조군, 비교기, 및 하기 시험품으로 5-시간 배양물을 제시한다: E07-LAGA = L235A,G237A를 가진 1245_P01_E07; E07 LAGA 세톡시맵 = L235A,G237A 및 C-말단 세톡시맵-유래 scFv를 가진 1245_P01_E07. **도 22 (h)**는 5, 12 및 24 시간 동안 대조군, 비교기, 및 시험품의 존재 하에 V δ 1 γ δ T-세포의 효능에서 퍼센트 개선을 요약하는 표를 제시한다. 300% 초과 향상을 본원에 기재된 대로 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 다중-특이적 형식으로 제시하는 때 관찰할 수 있다.

[1954] 셋째, **도 22 (i 및 j)**는 데이터 표시하기에 대한 예시 대안적 접근법을 개괄한다. 지시된 대로 모든 구성요소 부분 및 비교기에 비해 24-시간 시점에 EGFR+ 세포에 대해 V δ 1+ 이펙터 세포 세포독성에 관한 다중-특이적 항체 E07 FS1-67 (**i**) 또는 C08 FS1-67 (**j**)에 의해 부여된 백분율 개선을 구체적으로 도시한다.

[1955] **실시예 21: 다중-특이적 항체는 V δ 1+ 매개된 세포독성 및 병든-세포-특이적 세포독성의 향상; 조혈성-중심 질환 연관된 항원 표적화를 부여하였다.**

[1956] 세포독성/효력-검정 및 연구를 이중특이적 형식으로 종양 연관된 항원 (TAA) 연결된 V δ 1 단클론성 항체가 특이적 표적 세포의 V δ 1 γ δ T-세포 사멸을 향상시킬 수 있는지 여부를 결정하기 위해 삼중배양물 V δ 1+ 이펙터 세포, 및 Raji 암 세포, 및 항-V δ 1 x 항-TAA (CD19) 다중-특이적 항체를 포함하는 건강한 일차 단핵구 +/- 다중-특이적 항체를 포함하는 모델 시스템에서 착수하였다. 구체적으로, Raji 세포 (CD19++; ATCC)를 V δ 1 x CD19 다중-특이적 항체의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포와 인큐베이션하였다. 모든 항체를 4 μ g/ml (최종 검정 농도 1 μ g/ml)로 희석하였고 384-웰 이미징 플레이트 (Perkin Elmer)에 첨가하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착시켰고 시리얼 희석하여 다양한 이펙터 대 표적 비 (E:T)를 제공하였다. Raji 세포를 적정된 V δ 1 γ δ T-세포와 1:1 비로 혼합하기 전에 [0.5 μ M] CellTrace Far Red로 염색하였다. 세포 현탁액을 384-웰 검정 플레이트에 씨딩하여 웰당 1,000개 Raji 세포, 및 다양한 γ δ T-세포 (30:1의 최상부 E:T 비)의 최종 세포 씨딩 밀도를 제공하였다. 24 시간후 살아있는 Raji의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고품량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 살아있는 세포 염색의 크기, 형태, 질감, 및 강도에 기반하여 정량화하였다. 결과를 **도 23**에 포착한다. 그 안에 이용된 항체 및 비교기는 지시된 바와 같다. 구체적으로, RSV IgG = 모타비주맵 비-결합 대조군, G04 = 1245_P02_G04; E07= 1245_P01_E07; D1.3 VHVL = 중-쇄 C-말단 항-CD19 scFv를 가진 D1.3 HEL (이용된 scFv 결합 모듈에 대하여 서열번호: 314 참조); G04 VHVL = 중쇄 C-말단 항-CD19 scFv를 가진

1245_P02_G04 LAGA (서열번호: 315, 또는 서열번호: 421 및 서열번호: 422); E07 VHVL = 중쇄 C-말단 항-CD19 scFv를 가진 1245_P01_E07 LAGA (서열번호: 316, 서열번호: 423 및 서열번호: 424). 도 23 (a) (i) 50% Raji 세포 사멸을 유도하는데 필요한 $\gamma \delta$ T-세포 수 또는 E:T 비로서 표시된 계산된 EC50을 요약하는 표, 및 (ii) 무 mAb 대조군과 비교하여 EC50에서 백분을 개선. 도 23 (b) V δ 1-CD19 다중-특이적 항체의 존재 하에서 Raji 표적 세포의 50%를 용해하는 $\gamma \delta$ T-세포의 능력에서 백분을 개선을 표시하는 막대 차트.

[1957] 실시예 22. 포유류 디스플레이

[1958] 2개 클론을 친화도 성숙을 위하여 선택하였다. 클론 ADT1-4 (G04) 및 클론 ADT1-7 (E07)에서 유래된 친화도 성숙된 클론의 제조 및 특성규명을 이제 제시할 것이다.

[1959] 인간 항- V δ 1 단클론성 항체의 친화도 성숙

[1960] 모체 항V δ 1 단클론성 항체를 생성하는데 이용된 파지 디스플레이는, 상기 기재된 대로, 12nM-1 μ M 범위의 친화도를 가진 항체를 산출하였다. 모체 항체 클론 ADT1-4 (G04) 및 클론 ADT1-7 (E07)을 그 다음 시험관내 친화도 성숙시켜 우수한 표적 관여에 대하여 100배수 개선된 친화도를 놀랍게도 달성하였다. 모체 항체의 시험관내 친화도 성숙을 2개-단계 과정을 통해 성취하였다: 표적화된 CDR3 돌연변이유발을 사용하는 모체 항체 서열의 다양화 및 그 다음 파지 및 포유류 디스플레이 플랫폼을 사용하는 친화도 개선된 항체의 선택적 풍부화. 클론 ADT1-4 및 ADT1-7을 위한 VH 및 VL CDR3 2-mer 라이브러리를 Kunkel 돌연변이유발 (Kunkel 등, 1987; Sidhu and Weiss, 2004) 및 RCA 증폭을 사용하여 창출하였다. VH 및 VL CDR3에서 특정된 위치에 모든 단일 및 이중 아미노산 치환의 조합을 Agilent 프라이머 합성 기술을 사용하여 편입하였다. 특정된 위치에 편입될 상이한 아미노산의 수를 특정하였다. 시스템인 및 메티오닌을 생략하였다. 클론의 CDR에서 만들어진 변화는 표 14에 아래 요약된다.

[1961] 표 14. CDR3 위치 및 특정된 잔기 변화

E07 (V3-11/V κ 1-39)	POS	아미노산(들)	POS	아미노산(들)
G04 (VH6-1/V κ 1-5)	V	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,W,Y	Q	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,R,S,T,V,W,Y
	D	A,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	S	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,T,V,W,Y
	Y	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W	Y	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W
	A	D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	S	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,T,V,W,Y
	D	A,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	T	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,V,W,Y
	A	D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	L	A,D,E,F,G,H,I,K,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y
	F	A,G,H,I,L,N,P,S,T,V,Y	L	A,D,E,F,G,H,I,K,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y
	D	A,G,N,S,T	R'	A,G,Q,S,T,V
	I	G,S,V,Y		
	POS	아미노산(들)	POS	아미노산(들)
	T	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,V,W,Y	S	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,T,V,W,Y
	W	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,Y	Y	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W
	S	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,T,V,W,Y	S	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,T,V,W,Y
	G	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	T	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,V,W,Y
	Y	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,V,W	P	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y
	V	A,F,G,H,I,L,N,P,S,T,Y	Q	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,R,S,T,V,W,Y
	D	A,G,N,S,T	V	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,T,W,Y
	V	G,I,S,Y	Q'	A,G,R,S,T,V

[1962] 각 라이브러리의 크기를 표 15에 나타낸다.

[1963] 표 15. 라이브러리 크기

ADT1-7	5.4 x10 ⁹
ADT1-4	5.5 x10 ⁹

[1964] 돌연변이유발된 VH 및 VL CDR3 라이브러리의 생성

[1965] 돌연변이유발된 라이브러리를 라이브러리 구성원의 적절한 과량을 포함하는 적합한 배양 부피로부터 제조하였다. 친화도 성숙을 용액상 선택을 사용하는 Schofield 등 (2007)에 기재된 대로 파지 디스플레이 기술을 사용하여 수행하였다. 선택을 인간 및 사이노 항원을 사용하는 용액에서 수행하였다 (인간 TRDV1 서열을 포함하는 인간 항원, 사이노 항원은 리더를 뺀 서열번호: 308을 포함한다). 더 높은 친화도를 가진 돌연변이체 라이브러리로부터 결합제를 단리시키기 위해 항원 농도를 제어하여 일련의 점점 더 엄격한 선택을 제공하였다. 인간 및 사이노 항원을 이용한 여러 라운드의 파지 디스플레이 선택을 도 24에서 제시된 대로 각 클론에 대하여 수행하였다. ADT1-4 계통의 경우 선택에서 사용된 항원 농도는 인간에 대하여 100nm-10pM 범위 그리고 사이노

항원에 대하여 100nM 및 10nM이었다. ADT1-7 계통의 경우 인간 항원을 10nM 내지 1pM 그리고 사이노에 대하여 100nM 내지 100pM 농도에서 사용하였다. 도 24는 ADT1-7 라이브러리 (iA), ADT1-4 라이브러리 (iB) 및 사이노 교차-반응성 결합제 단리하기를 위한 선택 전략을 사용한 ADT1-7 라이브러리 (iC)에 대하여 파지 선택 라운드를 보여준다.

[1967] 다클론성 파지 ELISA를 선택의 진행을 평가하는데 사용하였다. 인간 항원 (DV1/GV4) 및 사이노 항원 (DV1/GV7 6)을 밤새 150ng/웰, 50 µL/웰로 코팅하였다. 사이노 항원 DV2/GV76 (서열번호: 308을 함유하지 않음) 및 HSA를 대조군으로서 사용하였다. ADT4-1 라이브러리로부터의 출력만이 인간 및 사이노 DV1 항원에 대한 양쪽 교차 반응성이었다. ADT1-7로부터의 출력은 인간 항원에 대한 반응성뿐이었다. 선택된 출력은 추가로 단클론성 파지 ELISA를 특징으로 하였고 요약을 표 16에 제시한다. 연회색 및 진회색 박스는 선택을 어느 한쪽 인간 또는 사이노 항원, 각각으로 실시하였음을 나타낸다. 화살표는 인간 또는 사이노 VD1에 대한 결합제로서 분류되는 클론의 백분율에 대한 표시를 제공한다 (위를 가리키는 것이 높고 아래를 가리키는 것이 낮음).

[1968] 표 16. 단클론성 파지 ELISA 요약

G04	파지 라운드			결합	
선택	#1	#2	#3	huDV1	cyDV1
2378	10nM	1nM		↑ 79%	↘ 25%
2409			100pM	↑ 75%	↑ 100%
2412			10nM	↗ 72%	↑ 100%
2413		10nM	1nM	↑ 84%	↑ 100%
2385	100nM	10nM		↘ 71%	↑ 75%
2418			1nM	↑ 100%	↑ 94%
2420			1nM	↑ 94%	↑ 94%
2415		10nM	10nM	↑ 100%	↑ 94%
E07	파지 라운드				
선택	#1	#2	#3	huDV1	cyDV1
2370	1nM	100pM		↑ 96%	↓ 0%
2404			10pM	↑ 83%	↓ 0%

[1969]

[1970] 서열 다양성을 표 17에 요약한다. 연회색 및 진회색 박스는 선택을 어느 한쪽 인간 또는 사이노 항원, 각각으로 실시하였음을 나타낸다. 화살표는 다양성의 수준에 대한 표시를 제공한다 (위를 가리키는 것이 높고 아래를 가리키는 것이 낮음).

[1971] 표 17. 단클론성 파지 시퀀싱 요약

G04	파지 라운드			다양성		
선택	#1	#2	#3	중 CDR3	경 CDR3	중-경 CDR3
2378	10nM	1nM		↑ 83%	↑ 96%	↑ 100%
2409			100pM	↘ 50%	↘ 53%	↗ 72%
2412			10nM	↘ 63%	↑ 97%	↑ 97%
2413		10nM	1nM	↗ 71%	↑ 97%	↑ 100%
2385	100nM	10nM		↑ 83%	↑ 88%	↑ 100%
2418			1nM	↗ 66%	↗ 81%	↑ 88%
2420			1nM	↘ 63%	↗ 73%	↗ 80%
2415		10nM	10nM	↘ 63%	↗ 78%	↑ 88%

E07	파지 라운드			중 CDR3	경 CDR3	중-경 CDR3
선택	#1	#2	#3	중 CDR3	경 CDR3	중-경 CDR3
2370	1nM	100pM		↑ 88%	↑ 96%	↑ 100%
2404			10pM	↗ 75%	↗ 67%	↑ 96%

[1972]

[1973] IgG 포유류 디스플레이 라이브러리의 생성

[1974] 포유류 디스플레이를 위한 최종 라이브러리를 형성하기 위해 하기 ADT1-4 선택을 풀링하였다:

- [1975] - ADT1-4 라이브러리 1 (인간)을 창출하기 위한 SEL2409, 2412 및 2413
- [1976] - ADT1-4 라이브러리 2 (사이노)를 창출하기 위한 SEL 2418, 2420 및 2415
- [1977] - ADT1-7 라이브러리를 창출하기 위한 SEL2370 및 2404.

[1978] 풀을 그 다음 포유류 디스플레이로 진전시켰다. 단일 쇠 가변 단편 항체 (scFv) 집단을, 원래 가변 중 (VH) 및 가변 경 (VL) 쇠 페어링을 유지하면서, IgG 형식으로 한꺼번에 전환시켰다. IgG 형식화된 항체는 그 다음 단일 염색체성 유전자좌에 뉴클레아제 지시된 항체 유전자 통합을 가능하게 하는 TALE 뉴클레아제 쌍을 인코딩하는 플라스미드로 공-형질감염된 포유류 디스플레이 기증자 벡터로 클로닝되었다. 파지 출력 다양성 ($> 10^6$ 클론)을 포함하는 포유류 디스플레이 항체 라이브러리를 HEK293 세포에서 창출하였다. 세포 표면 상에서 항체를 발현시키는 세포의 안정한 집단을 형질감염 2 일후 (dpt) 블라스티신 첨가에 의해 선택하였다. 세포 표면 상에서 항체를 발현시키는 세포를 자기적-활성화된 세포 분류 (MACS) 분류 (7 dpt)에 의해 풍부화하였고; 세포를 항-Fc-PE 이어서 항-PE 마이크로비드로 표지하였고 Midi MACS 자석 (Miltenyi Biotec) 및 LS 컬럼을 사용하여 분류하였다. 이들 세포의 집단을 선택으로 진전시켰다.

[1979]

포유류 디스플레이에 의한 성숙된 항체의 선택

[1980] 항체 발현 세포를 풍부화하기 위한 MACS 이후, 2개 전략을 TRDV1 결합체를 식별하기 위해 채택하였다. 주요 전략은 Fc 발현 및 항원 결합에 기반된 이중 색상 형광 분류를 포함하였다. 다른 것은 고 친화도 교차-반응성 결합체 단리하기의 기회를 최대화하기 위해 양쪽 사이노 및 인간 항원의 결합에 기반된 이중 색상 형광 분류를 포함하였다. 과정의 개략도를 도 25에 제시한다.

[1981]

서열, 특이성, 친화도 순위결정 및 특성규명

[1982] 게놈성 DNA를 8개 상이한 분류된 집단으로부터 추출하였다. 선택된 IgG를 인코딩하는 DNA를 증폭시켰고 가용성 IgG1 발현 벡터로 클로닝하였다. 8개 상이한 선택으로부터 총 1472개 클론을 선정하였다. pDNA를 Expi293 세포로 형질감염시켰다. 상청액을 형질감염 5 일후 수확하였고 발현된 항체 친화도를 포착 ELISA에서 인간 및 사이노 TRDV1 결합에 대하여 순위결정하였다. 각 선택 가닥으로부터 총 93개 항-DV1 항체를 서열 및 SPR 오프율 분석을 위하여 선정하였다. 이밖에도, 이들 클론을 인간 TRDV1, 다형성 인간 TRDV1 (A →V), 인간 TRDV2, 사이노 TRDV1 및 BSA에의 결합에 대하여 직접 ELISA에 의해 체크하였다.

[1983]

실시예 23. 인간 AND 사이노 항원에 대한 결합 친화도

[1984] 세포 상에서 발현된 재조합 항원 및 vδ1 TCR에 대한 결합: ADT1-4 계통

[1985] 연구를 항-vδ1 항체의 그들의 표적 항원과의 결합을 탐구하기 위해 착수하였다. 항-Vδ1 mAb의 Vδ1 TCR 항원에의 결합을 ELISA에 의해 테스트하였다. 1μg의 인간 항원 또는 1μg의 사이노몰구스 항원을 96웰 면역검정 플레이트 (SLS #475904) 상에서 웰당 부동화하였고 그 다음 BSA로 차단하여 비-특이적 결합을 방지하였다. 1.3pmol (20ng)의 각 mAb를 첨가하였고 1 시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 항원에 mAb 결합을 450nm에 흡광도를 측정함으로써 TMB 기질 (Fisher #12750000) 및 정지 용액 (Biolegend #423001)과 함께 ProteinA-HRP (Abcam #Ab7456)를 사용하여 검출하였다. 모체 대조군을 양쪽 검정 및 플레이트간 가변성에 대하여 양성 대조군으로서 포함하였다. 히트를 모체 mAb의 것들 위에 흡광도 판독을 제공하는 그들 mAb로서 식별하였다. 도 28a는 1.3pmol의 항체를 인간 vδ1 항원에 결합한 때 모체 ADT1-4 결합 흡광도와 비교된 성숙된 ADT1-4 클론에 대하여 흡광도에서 배수 증가를 도시한다. 도 28b는 1.3pmol의 항체fmf 사이노몰구스 Vδ1 항원에 결합한 때 모체 ADT1-4 결합 흡광도와 비교된 성숙된 ADT1-4 클론에 대하여 흡광도에서 배수 증가를 도시한다.

[1986] 내인성 Vδ1 TCR에 mAb 결합을 유세포 분석법을 사용하여 테스트하였다. 피부 Vδ1 세포 (기증자 ATS006; ADT 확장된 E0000113) 또는 PEER Vδ1 세포주를 96웰 둥근 바닥 플레이트에 3x10⁵세포/웰로 씨당하였고 4℃에 15분 동안 3μg/ml의 테스트 mAb를 함유하는 50ul의 FACS 완충액 (v/v: PBS 중 2% FCS, 0.1% NaAzide 및 1mM EDTA)에 재현탁시켰다. 세포를 펠렛화하였고 이차 항-hmIgG-APC 항체 (Miltenyi # 130-119-772)를 FACS 완충액에 1/100으로 첨가하였고 4℃에 추가로 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세정하였고 CellFix (BD #340181)에 고정하였고 유세포 분석법에 의해 분석하였다. % Vδ1 표현형 및 평균 형광 강도를 계산하였다 (Inivai Technologies, Flowlogicv7.2). 양성 대조군으로서 모체 항체를 포함하였다. 도 28c는 모체 ADT1-4 결합 일차 피부 유래된 인간 Vδ1 세포와 비교된 성숙된 ADT1-4 클론에 대하여 평균 형광 강도에서 배수 증가를 도시한다. 도 28d는 형질 전환된 PEER Vδ1 세포주를 결합하는 모체 ADT1-4와 비교된 성숙된 ADT1-4 클론에 대하여 평균 형광 강도에서 배수 증가를 도시한다.

[1987] 세포 상에서 발현된 재조합 항원 및 vδ1 TCR에 대한 결합: ADT1-7 계통:

[1988] 연구를 ADT1-7 성숙된 항-vδ1 항체의 그들의 표적 항원과의 결합을 탐구하기 위해 착수하였다. 항-Vδ1 mAb의 Vδ1 TCR 항원과의 결합을 ELISA에 의해 테스트하였다. 1μg의 항원을 96웰 면역검정 플레이트 (SLS #475904) 상에서 웰당 부동화하였고 그 다음 BSA로 차단하여 비-특이적 결합을 방지하였다. mAb의 6.7pmol (100ng), 1.3pmol (20ng) 및 0.27pmol (4ng)의 적정을 추가하였고 1 시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 항원에 mAb 결합을 450nm에서 흡광도를 측정함으로써 TMB 기질 (Fisher #12750000) 및 정지 용액 (Biolegend #423001)과 함께 ProteinA-HRP (Abcam #Ab7456)를 사용하여 검출하였다. 모체 대조군을 양쪽 검정 및 플레이트간 가변성에 대하여 양성 대조군으로서 포함하였다. 히트를 모체 mAb의 것들 위에 흡광도 판독을 제공하는 그들 mAb로서 식별하였다. 도 29a는 1.3pmol의 항체를 인간 Vδ1 항원에 결합한 때 모체 ADT1-4 결합 흡광도와 비교된 성숙된 ADT1-4 클론에 대하여 흡광도에서 배수 증가를 도시한다.

[1989] 내인성 Vδ1 TCR에 mAb 결합을 유세포 분석법을 사용하여 테스트하였다. 피부 Vδ1 세포 (기증자 ATS006; ADT 확장된 E0000113) 또는 PEER Vδ1 세포주를 96웰 둥근 바닥 플레이트에 3x10⁵세포/웰로 씨당하였고 4℃에 15분 동안 3μg/ml의 테스트 mAb를 함유하는 50ul의 FACS 완충액 (v/v: PBS 중 2% FCS, 0.1% NaAzide 및 1mM EDTA)에 재현탁시켰다. 세포를 펠렛화하였고 이차 항-hmIgG-APC 항체 (Miltenyi # 130-119-772)를 FACS 완충액에 1/100으로 첨가하였고 4℃에 추가로 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세정하였고 CellFix (BD #340181)에 고정하였고 유세포 분석법에 의해 분석하였다. % Vδ1 표현형 및 평균 형광 강도를 계산하였다 (Inivai Technologies, Flowlogicv7.2). 양성 대조군으로서 모체 항체를 포함하였다. 도 29b는 모체 ADT1-4 결합 일차 피부 유래된 인간 Vδ1 세포와 비교된 성숙된 ADT1-4 클론에 대하여 평균 형광 강도에서 배수 증가를 도시한다. 도 29c는 형질 전환된 PEER Vδ1 세포주를 결합하는 모체 ADT1-7과 비교된 성숙된 ADT1-7 클론에 대하여 평균 형광 강도에서 배수 증가를 도시한다.

[1990] 모체 클론에 대한 배수 개선

[1991] 해리-항상된 란탄족 형광 면역검정 (DELFI A)

[1992] 친화도 성숙한 mAb의 인간 및 사이노 항원과의 결합에서 개선의 확인을 위하여, DELFIA 면역검정을 밤새 4℃에 플레이트 (50 μL PBS 중 3 μg/mL의 항원에 직접적으로 코팅된 항원으로 수행하였다 (Nunc #437111). 검출을 위하여 DELFIA Eu-N1 항-인간 IgG (Perkin Elmer # 1244-330)를 MPBS의 3 %의 50 μL (PBS + 3 % (w/V) 탈지유 분말) 중 1/500 희석에서 이차 항체로서 사용하였다. 개발은 50 μL의 DELFIA 항상 용액 (Perkin Elmer

#4001-0010)으로 이루어졌다.

[1993] 관심 항체의 친화도 순위결정을 항체를 플레이트 상에서 코팅된 단백질 G를 통해 포착하고 인간 가용성 비오티닌화된 L1 (DV1-GV4) 항원을 0.4nM에서 첨가하고 사이노 항원 DV1/GV77을 10nM (3MPBS)에서 첨가한 DELFIA 면역검정을 사용하여 수행하였다. 검출을 위하여 50 μ L의 스트렙타비딘-Eu (검정 완충액 중 1:500, Perkin Elmer)를 사용하였고 신호를 DELFIA 향상 용액으로 개발하였다. (England 등 (1999) J. Immunol. 162: 2129-2136에 기재된) D1.3 hIgG1을 음성 대조군으로서 사용하였다. 결과를 도 30a 내지 c에 제공한다.

[1994] SPR 분석 - IgG 포착

[1995] SPR 분석을 모체 클론과 비교된 친화도 성숙된 클론에 대하여 KD 값을 비교하는데 사용하였다. 사용된 기기: MASS-2 (Sierra Sensors); 칩: 아민 고용량 (Sierra Sensors); 운송 완충액 PBS + 0.02 % Tween 20. 실험을 실온 또는 37 $^{\circ}$ C에서 수행하였고, 단백질 G를 칩에 커플링하였다. 항원을 인간 DV1-GV4에 대하여 50 nM 내지 0.2 nM 그리고 사이노 DV1-77에 대하여 100 nM 내지 1 nM 범위의 희석 시리즈에서 세포 위에 유동시켰다. 120 초 결합, 600 초 해리, 50 μ L/분 유속, 소프트웨어 Sierra Analyzer를 사용하여 Langmuir 1:1 결합에 따라 10 mM 글리신 pH 1.5 역학 맞춤으로 재생. 결과를 도 31a 내지 c에 도시한다.

[1996] 결합 친화도 분석 (SPR에 의한 KD)

[1997] V δ 1 항원에 대한 V δ 1 단클론성 항체 결합 친화도

[1998] 항체의 표적 (즉 γ δ TCR의 V δ 1 쇄)에의 결합 친화도를 Reichert 4SPR 기기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 μ g/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 항원 (예를 들면 L1 (DV1-GV4)을 하기 파라미터로 300 nM에서 3.7 nM까지 1:3 희석 시리즈로 세포 위에 유동시켰다: 180 초 결합, 600 초 해리, 유속 25 μ L/분, 운송 완충액 PBS + 0.05 % Tween 20. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 정상 상태 맞춤화를 소프트웨어 TraceDrawer (Reichert Technologies)를 사용하는 Langmuir 1:1 결합에 따라 결정하였다.

[1999] 인간 항원

[2000] 친화도-성숙된 V δ 1 mAb는 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석에 의해 결정된 경우에 어느 한쪽 모체인 인간 V δ 1 항원에 대한 크게 향상된 친화도를 나타낸다 (도 32). (A, B) 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석을 ADT1-4 (A) 또는 ADT1-7 (B) 모체 mAb 및 그들의 친화도-성숙된 유도체로 수행하여 인간 V δ 1 항원에 대한 결합 친화도를 결정하였다. V δ 1 및 친화도-성숙된 mAb의 결합 상호작용을 Langmuir 1:1 결합에 따라 모델링하였다. (C,D) (A) 및 (B)에 실려된 센서그램에서 유래된 대로, V δ 1-표적화된 항체의 평형 해리 상수 (KD)를 요약하는 표. 데이터를 2개 상이한 SPR 기기 상에서 수행된 2개 복제물의 평균으로서 표시한다. (E,F) 그들의 모, ADT1-4 또는 ADT1-7과 비교된 경우에, V δ 1 항원에 대한 친화도-성숙된 유도체의 평형 해리 상수 (KD)에서 배수 증가를 표시하는 막대 차트.

[2001] **결론:** 이 데이터는 ADT1-4 및 ADT1-7의 친화도-성숙된 유도체가 모체 항체보다 인간 V δ 1 항원에 상당히 더 높은 친화도를 입증함을 입증한다.

[2002] 사이노 항원

[2003] 표면 플라즈몬 공명 분석은 ADT1-4 계통의 친화도-성숙된 V δ 1 mAb가 모체 항체보다 사이노몰구스 V δ 1 항원에 크게 향상된 친화도를 보여줌을 입증한다 (도 33). (A) 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석을 ADT1-4 모체 항체 및 친화도-성숙된 유도체로 수행하여 사이노몰구스 V δ 1 항원에 결합 친화도를 결정하였다. V δ 1 및 친화도-성숙된 mAb의 결합 상호작용을 Langmuir 1:1 결합에 따라 모델링하였다. (B) (A)에 실려된 센서그램에서 유래된 경우에, V δ 1-표적화된 항체의 평형 해리 상수 (KD)를 요약하는 표. 데이터를 2개 상이한 SPR 기기 상에서 수행된 2개 복제물의 평균으로서 표시한다. 결과를 도 33a 및 33b에 도시한다.

[2004] **결론:** 이 데이터는 ADT1-4의 친화도-성숙된 유도체가 모체 항체보다 사이노몰구스 V δ 1 항원에 상당히 더 높은 친화도를 입증함을 입증한다.

[2005] 세포 표면 V δ 1 TCR에 대한 결합 친화도 (세포 표면 V δ 1에 결합을 위한 EC50)

[2006] 친화도 성숙된 V δ 1 mAb는, 도 34a 내지 d에 도시한 대로, V δ 1이 결합된 세포에 입증가능한 결합 없이, V δ 1-양성 γ δ T 세포에 대한 크게 향상된 친화도를 나타낸다. (A, B) 2개 γ δ T 세포 기증자, ATS006 (A) 및 TS164 (B)에 V δ 1 mAb에 의한 결합의 수준. γ δ T 세포를 다양한 농도의 V δ 1 mAb, 이어서 형광성 항-인간 IgG 검출

항체 (xxx)로 염색하였다. 모든 인큐베이션 단계를 4℃에서 수행하였고 mAb 결합을 유세포 분석법을 사용하여 결정하여 형광의 중앙 수준을 측정하였다. 대수적 4 파라미터 용량-반응 곡선을 GraphPad Prism 9를 사용하여 맞춤화하였다. (C) 평균 2개 기증자로서 표시된, Vδ1-양성 $\gamma\delta$ T 세포에 결합하는 ADT1-4 및 ADT1-7 클론의 평균 EC50을 표시하는 막대 차트. (D) (A) & (B), 그리고 HEK293A, Raji 세포 및 일차 혈액 단핵 세포를 가진 다양한 백혈구 하위집합을 포함하는 Vδ1-음성 세포 유형에서 플롯팅된 EC50을 요약하는 표. Vδ1-양성 $\gamma\delta$ T 세포의 경우, 데이터를 평균 2개 기증자로서 표시한다.

[2007] **결론:** 이 데이터는 ADT1-4 및 ADT1-7의 친화도-성숙된 유도체가, PBMC 내에서 Vδ1-음성 세포 HEK293T, Raji, 또는 CD8, CD4, NK, CD19 또는 단핵구성 세포에 대한 결합 없음을 보여주면서, 그들의 모체 mAb보다 Vδ1-양성 $\gamma\delta$ T 세포에 상당히 더 높은 친화도를 입증함을 입증한다.

[2008] **Vδ1 단클론성 항체의 표적 세포 결합**

[2009] 다양한 표적 세포를 Vδ1 mAb 결합의 특이성 및 친화도를 결정하기 위해 검정하였다. 이것은 확장된 피부-유래 Vδ1 $\gamma\delta$ T-세포, HEK293T 세포, Raji 세포, 및 인간 일차 혈액 단핵 세포 내에서 여러 백혈구 하위집합을 포함하였다. 부착성 또는 절반-부착성 세포 (피부-유래 Vδ1 $\gamma\delta$ T-세포, HEK293T)를 조직 배양 플라스크로부터 탈착시켰고 PBS에 재현탁시켰다. 유사하게, 비-부착성 세포 유형 (Raji, PBMC)을 수확하였고 PBS에 재현탁시켰다. 세포를 v-바닥 96-웰 플레이트에서 웰당 100,000개 세포의 최종 밀도로 씨딩하였다. 세포를 원심분리하였고 세포 펠렛을 제조 업체의 지침에 따라 FcR 차단 시약에 재현탁시켰고, 추가 세정 전에 4℃에 20 분 동안 인큐베이션하였다. Vδ1 mAb, 항-RSV IgG 대조군 및 항-CD3 OKT3을 PBS 중 500 nM로 희석하였고 6.4 pM까지 PBS 중 일련으로 1:5 희석하였고, 세포에 첨가하였고, 이어서 4℃에 20-분 인큐베이션하였다. 세포 표면에 결합된 mAb의 수량을 결정하기 위해, 세포를 그 다음 APC (희석: 1:100)에 접합된, 무린 항-인간 IgG 이차 항체로 염색하였다. Vδ1 $\gamma\delta$ T-세포, HEK293T 및 Raji의 경우, 세포를 오로지 생존력 염료로 또한 염색하였다. PBMC의 경우, CD4, CD8, CD56, CD11b 및 CD19 (모두 1:100)에 대한 접합된 항체를 또한 포함하여, $\alpha\beta$ 하위집합, NK 세포, B 세포 및 단핵구성 세포를 차별하였다. 4℃에 20-분 인큐베이션 이후, 세포를 2회 세정하였고, 형광을 MACSQuant를 사용하여 측정하였다. IC50을 도 34d에 도시한다.

[2010] **ADT1-4 계통 (인간 및 사이노)에 대한 KD 값의 요약**

[2011] 아래 표는 ADT1-4 계통의 24개 클론 및 (인간 TRDV1 및 사이노 TRDV1에 결합을 위한) ADT1-4 모체 클론 (G04)에 대한 KD 값을 제공한다:

	인간	인간	사이노	사이노
클론 ID	K _D [M]	K _D (nM)	K _D [M]	K _D (nM)
ADT1-4	1.26E-07	126 nM	N/A	N/A
ADT1-4-19	1.63E-10	0.163 nM	3.40E-09	3.40 nM
ADT1-4-21	4.41E-10	0.441 nM	6.79E-09	6.79 nM
ADT1-4-31	5.22E-10	0.522 nM	9.43E-09	9.43 nM
ADT1-4-53	6.08E-10	0.608 nM	5.34E-09	5.34 nM
ADT1-4-2	1.95E-10	0.195 nM	3.08E-09	3.08 nM
ADT1-4-8	5.41E-10	0.541 nM	1.51E-08	15.1 nM
ADT1-4-82	2.49E-10	0.249 nM	1.67E-08	16.7 nM
ADT1-4-83	2.41E-10	0.241 nM	1.58E-08	15.8 nM
ADT1-4-84	2.27E-10	0.227 nM	1.16E-08	11.6 nM
ADT1-4-86	9.39E-10	0.939 nM	9.49E-09	9.49 nM
ADT1-4-95	6.42E-10	0.642 nM	1.50E-08	15.0 nM
ADT1-4-105	3.81E-10	0.381 nM	1.01E-08	10.1 nM
ADT1-4-107	1.77E-10	0.177 nM	1.05E-08	10.5 nM
ADT1-4-110	3.33E-10	0.333 nM	1.19E-08	11.9 nM
ADT1-4-112	7.84E-10	0.784 nM	1.11E-08	11.1 nM
ADT1-4-117	2.45E-10	0.245 nM	1.01E-08	10.1 nM
ADT1-4-139	4.99E-10	0.499 nM	2.69E-08	26.9 nM
ADT1-4-4	5.19E-10	0.519 nM	1.62E-08	16.2 nM
ADT1-4-143	4.63E-10	0.463 nM	9.39E-09	9.39 nM
ADT1-4-173	9.07E-10	0.907 nM	2.40E-08	24.0 nM
ADT1-4-3	9.35E-10	0.935 nM	2.85E-08	28.5 nM
ADT1-4-1	8.00E-11	0.08 nM	4.1E-10	0.41 nM
ADT1-4-6	1.06E-9	1.06 nM	1.01E-9	1.01 nM
ADT1-4-138	4.38E-8	43.8 nM	3.47E-8	34.7 nM

[2012]

[2013]

ADT1-7 계통 (인간 단독)에 대한 KD 값의 요약

[2014]

아래 표는 ADT1-7 계통의 11개 클론 및 (인간 TRDV1에만 결합을 위한) ADT1-7 모체 클론 (E07)에 대한 KD 값을 제공한다:

클론 ID	K _D [M]	K _D (nM)
ADT1-7	1.24E-08	12.4 nM
ADT1-7-10	1.30E-09	1.30 nM
ADT1-7-15	1.42E-09	1.42 nM
ADT1-7-17	1.26E-09	1.26 nM
ADT1-7-18	1.61E-09	1.61 nM
ADT1-7-19	1.19E-09	1.19 nM
ADT1-7-20	1.17E-09	1.17 nM
ADT1-7-22	1.18E-09	1.18 nM
ADT1-7-23	1.29E-09	1.29 nM
ADT1-7-42	1.51E-09	1.51 nM
ADT1-7-3	8.31E-10	0.831 nM
ADT1-7-61	5.57E-10	0.557 nM

[2015]

[2016] ADT1-4 계통의 바람직한 구성원에 대한 약리학적 데이터의 요약

	인간	인간	사이노	사이노	IC50 TCR DR (THP-1 없음)	IC90 TCR DR (THP-1 없음)	IC50 사별	IC90 사별
클론 ID	K_D [M]	K_D (nM)	K_D [M]	K_D (nM)				
ADT1-4	1.26E-07	126 nM	N/A	N/A	38.2*	72.4*	2.603E-08 (26.03 nM)	7.048E-08
ADT1-4-19	1.63E-10	0.163 nM	3.40E-09	3.40 nM	3.67E-10 (0.367 nM)	1.583E-9 (1.583 nM)	1.12E-09 (1.12 nM)	8.38E-09 (8.38 nM)
ADT1-4-21	4.41E-10	0.441 nM	6.79E-09	6.79 nM	2.66E-10 (0.266 nM)	8.92E-10 (0.892 nM)	9.4E-10 (0.94 nM)	5.88E-09 (5.88 nM)
ADT1-4-31	5.22E-10	0.522 nM	9.43E-09	9.43 nM	2.45E-10 (0.245 nM)	1.091E-9 (1.091 nM)	1.63E-09 (1.63 nM)	1.658E-08 (16.58 nM)
ADT1-4-53	6.08E-10	0.608 nM	5.34E-09	5.34 nM	2.54E-10 (0.254 nM)	6.98E-10 (0.698 nM)	1.05E-09 (1.05 nM)	4.23E-09 (4.23 nM)
ADT1-4-2	1.95E-10	0.195 nM	3.08E-09	3.08 nM	3.1E-10 (0.31 nM)	8.34E-10 (0.834 nM)	8.7E-10 (0.87 nM)	3.12E-09 (3.12 nM)
ADT1-4-86	9.39E-10	0.939 nM	9.49E-09	9.49 nM	3.07E-10 (0.307 nM)	1.001E-9 (1.001 nM)	1.05E-09 (1.05 nM)	4.3E-09 (4.3 nM)
ADT1-4-112	7.84E-10	0.784 nM	1.11E-08	11.1 nM	2.95E-10 (0.295 nM)	1.093E-9 (1.093 nM)	9E-10 (0.9 nM)	3.8E-09 (3.8 nM)
ADT1-4-143	4.63E-10	0.463 nM	9.39E-09	9.39 nM	3.13E-10 (0.313 nM)	8.53E-10 (0.853 nM)	1.78E-09 (1.78 nM)	1.42E-08 (14.2 nM)
ADT1-4-1	8.00E-11	0.08	4.1E-10	0.41	3.604E-10 (0.3604 nM)	6.702E-10 (0.6702 nM)	1.4E-10 (0.14 nM)	2.8E-10 (0.28 nM)
ADT1-4-6	1.06E-9	1.06	1.01E-9	1.01	4.796E-10 (0.4796 nM)	1.911E-9 (1.911 nM)	1.4E-10 (0.14 nM)	2E-10 (0.2 nM)
ADT1-4-138	4.38E-8	43.8	3.47E-8	34.7	8.384E-9 (8.384 nM)	3.83E-8 (38.3 nM)	3.8E-10 (0.38 nM)	6.44E-09 (6.44 nM)

[2017]

[2018] * ADT1-4 결과는 이 검정에서 완전 포화에 도달하지 않았고, 그러므로 데이터를 외삽하였다

[2019] ADT1-7 계통의 바람직한 구성원에 대한 약리학적 데이터의 요약

클론 ID	K_D [M]	K_D (nM)	IC50 TCR DR (THP-1 없음)	IC90 TCR DR (THP-1 없음)	IC50 사별	IC90 사별
ADT1-7	1.24E-08	12.4 nM	22.4nM**	139.2 nM**	5.53E-09 (5.53 nM)	7.48E-08 (74.8 nM)
ADT1-7-20	1.17E-09	1.17 nM	1.64E-10 (0.164 nM)	1.036E-9 (1.036 nM)	2.80E-10 (0.28 nM)	2.47E-09 (2.47 nM)
ADT1-7-3	8.31E-10	0.831 nM	1.61E-10 (0.161 nM)	7.90E-10 (0.79 nM)	1.60E-10 (0.16 nM)	1.06E-09 (1.06 nM)
ADT1-7-61	5.57E-10	0.557 nM	1.73E-10* (0.173 nM)	3.668E-9* (3.67 nM)	4.20E-10 (0.42 nM)	1.66E-08 (16.6 nM)

[2020]

[2021] *1개 기준자만을 표시하는 ADT1-7-61에 대한 검정 결과

[2022] ** ADT1-7 결과는 이 검정에서 완전 포화에 도달하지 않았고, 그러므로 데이터를 외삽하였다

[2023] 실시예 24. 기능적 특성규명

[2024] TCR 하향조절에 관한 Vδ1 단클론성 항체

[2025] $\gamma\delta$ T-세포 수용체와 관여하고 결과적으로 하향조절하는 ADT mAb의 능력을 TCR 발현을 측정함으로써 평가한다. (기증자 ATS006 및 TS164로부터) 피부 $\gamma\delta$ T-세포를, PBS에 희석된, 테스트 mAb의 증가하는 농도 (0.00067 내지 67nM 범위) 또는 상응하는 아이소타입 대조군 (hIgG1, RSV)의 최고 농도 (67nM)로 $\gamma\delta$ 배지 중 3×10^5 세포/ml로 96 웰 둥근 바닥 플레이트에 씨딩하였다. 세포를 2 시간 동안 가습된 CO2 챔버에서 37℃에 인큐베이션하였다. 세포를 세정하였고 죽은 세포 (Thermo Fisher # 15580607) 및 그들의 Vδ1 TCR (Miltenyi # 130-117-697)에 대하여 30 분 동안 4℃에 염색하였다. 세포를 FACS 완충액에서 세정하였고 암실에서 4℃에 밤새 인큐베이션하기 전에 Cell Fix (BD sciences # 340181)에 재현탁시켰다. 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정된 Vδ1 TCR 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하여 다음 날 유세포 분석법에 의해 측정하였다.

[2026] 결과를 도 35에 도시하고, 이는 가용성 검정 형식에서 친화도 성숙된 Vδ1 mAb가 Vδ1 TCR을 그들의 모체 클론 및 OKT3보다 더욱 효과적으로 결합 및 하향조절함을 보여준다 (A 및 B). 이 현저한 발견은 Vδ1 수용체를 함유하는 TCR/CD3 복합체를 하향조절/활성화하는 고 친화도 Vδ1 mAb의 사용을 포함하는 본원에 취해진 접근법이 종래 CD3 표적화 접근법에 비해 훨씬 더욱 선택적일 뿐만 아니라, 훨씬 더욱 효과적임을 강조한다. a-Vδ1 TCR-PE-Vio770으로 Vδ1 TCR의 염색하기 전에 Vδ1 mAb 및 OKT3으로 $\gamma\delta$ 세포의 2 시간 인큐베이션후 $\gamma\delta$ TCR 발현의 정량화. a-Vδ1 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 TCR 양성, 미치로된 $\gamma\delta$ 세포의 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 TCR 양성 게이트로부터 계산하였다. 상부 그래프는 ADT1-4 계통으로부터 데이터를 표시하고 하부 그래프는 ADT1-7 계통으로부터 데이터를 표시한다. (C) (A)로부터 계산된 IC50 값을 표시하는 막대 차트. (D 및 E). 모체 ADT1-4 (좌) 및 ADT1-7 (우)로부터 배수 개선으로서 제시된 (B)에서 IC50 값을

표시하는 막대 차트. (F) ADT1-4 (상위) 및 ADT1-7 (하위)의 각각의 모체로부터 계산된 백분율 개선이 있는 (B)로부터 (nM 단위로) IC50 값을 표시하는 표. (G) ADT1-4 (상위) 및 ADT1-7 (하위)의 각각의 모체로부터 계산된 배수 개선이 있는 (B)로부터 IC50 값을 표시하는 표.

[2027] **CD107a 발현에 의해 측정된 $\gamma\delta$ 활성화에 관한 V δ 1 단클론성 항체**

[2028] VD1 $\gamma\delta$ 세포와 관여하고 활성화하는 ADT mAb의 능력을 CD107a 발현을 측정함으로써 평가한다. (기증자 ATS006 으로부터) 피부 $\gamma\delta$ T-세포를, PBS에 희석된, 테스트 mAb의 증가하는 농도 (0.00067 내지 67nM 범위) 또는 상응하는 아이소타입 대조군 (hIgG1, RSV)의 최고 농도 (67nM) 및 1.2×10^6 세포/ml로 THP-1 세포가 있는 $\gamma\delta$ 배지 (ATCC-TIB-202) 중 6×10^5 세포/ml로 96 웰 둥근 바닥 플레이트에 씨앗하였다. 세포를 2 시간 동안 가습된 CO2 챔버에서 37°C에 인큐베이션하였다. 세포를 세정하였고 죽은 세포 (Thermo Fisher # 15580607), VD1 TCR (Miltenyi # 130-117-697) 및 aCD107a (Miltenyi #130-112-610)에 대하여 30 분 동안 4°C에 염색하였다. 세포를 암실에서 4°C에 밤새 인큐베이션하기 전에 FACS 완충액에 세정하였다. 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정된 VD1 TCR 및 CD107a 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하여 다음날 유세포 분석법에 의해 측정하였다.

[2029] 결과를 도 36에 도시하고, 이는 친화도 성숙된 V δ 1 mAb가 표적 세포의 존재 하인 경우에서만 활성화를 유도함을 보여준다. (A 및 B) a-V δ 1 TCR-PE-Vio770 및 a-CD107a-VioBlue 각각으로 V δ 1 TCR 및 CD107a의 염색하기 전에 1:2 표적-대-이펙터 비로 ADT1-4-2 단독 (상위) 및 THP-1 세포 (하위)를 이용한 $\gamma\delta$ 세포의 2 시간 인큐베이션후 $\gamma\delta$ TCR 발현 (흑색) 및 CD107a 발현 (회색)의 정량화. V δ 1 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 TCR 양성, 미치료된 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 TCR 양성 게이트로부터 계산하였다. CD107a 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 CD107a MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 'NOT THP-1' 게이트로부터 계산하였다. (C 및 D) a-V δ 1 TCR-PE-Vio770 및 a-CD107a-VioBlue 각각으로 V δ 1 TCR 및 CD107a의 염색하기 전에 1:2 표적-대-이펙터 비로 ADT1-7-3 단독 (상위) 및 THP-1 세포 (하위)를 이용한 $\gamma\delta$ 세포의 2 시간 인큐베이션후 $\gamma\delta$ TCR 발현 (흑색) 및 CD107a 발현 (회색)의 정량화. V δ 1 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 TCR 양성, 미치료된 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 TCR 양성 게이트로부터 계산하였다. CD107a 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 CD107a MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 'NOT THP-1' 게이트로부터 계산하였다. (E) 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD107a 발현에서 백분율 증가를 표시하는 표. (F) 미치료된, 공- 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD107a 발현에서 백분율 증가를 나타내는 표.

[2030] **CD25 발현에 의해 측정된 $\gamma\delta$ 활성화에 관한 V δ 1 단클론성 항체**

[2031] VD1 $\gamma\delta$ 세포와 관여하고 활성화하는 ADT mAb의 능력을 CD25 발현을 측정함으로써 평가한다. (기증자 ATS006 으로부터) 피부 $\gamma\delta$ T-세포를, PBS에 희석된, 테스트 mAb의 증가하는 농도 (0.00067 내지 67nM 범위) 또는 상응하는 아이소타입 대조군 (hIgG1, RSV)의 최고 농도 (67nM) 및 1.2×10^6 세포/ml로 THP-1 세포가 있는 $\gamma\delta$ 배지 (ATCC-TIB-202) 중 6×10^5 세포/ml로 96 웰 둥근 바닥 플레이트에 씨앗하였다. 세포를 24 시간 동안 가습된 CO2 챔버에서 37°C에 인큐베이션하였다. 세포를 세정하였고 죽은 세포 (Thermo Fisher # 15580607), VD1 TCR (Miltenyi # 130-117-697) 및 CD25 (Miltenyi #130-113-280)에 대하여 30 분 동안 4°C에 염색하였다. 세포를 암실에서 4°C에 밤새 인큐베이션하기 전에 FACS 완충액에 세정하였다. 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정된 VD1 TCR 및 CD107a 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하여 다음날 유세포 분석법에 의해 측정하였다.

[2032] 결과를 도 37에 도시하고, 이는 친화도 성숙된 V δ 1 mAb가 표적 세포의 존재 하인 경우에서만 활성화를 유도함을 보여준다. (A 및 B) a-V δ 1 TCR-PE-Vio770 및 a-CD25-VioBlue 각각으로 V δ 1 TCR 및 CD25의 염색하기 전에 1:2 표적-대-이펙터 비로 ADT1-4-2 단독 (상위) 및 THP-1 세포 (하위)를 이용한 $\gamma\delta$ 세포의 24 시간 인큐베이션후 $\gamma\delta$ TCR 발현 (흑색) 및 CD25 발현 (회색)의 정량화. V δ 1 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 TCR 양성, 미치료된 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 TCR 양성 게이트로부터 계산하였다. CD25 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 CD25 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 'NOT THP-1' 게이트로부터 계산하였다. (C 및 D) a-V δ 1 TCR-PE-Vio770 및 a-CD25-VioBlue 각각으로 V δ 1 TCR 및 CD25의 염색하기 전에 1:2 표적-대-이펙터 비로 RSV (67nM으로 첨가됨) 및 ADT1-7-3 단독 (상위) 및 THP-1 세포 (하위)를 이용한 $\gamma\delta$ 세포의 2 시간 인큐베이션후 $\gamma\delta$ TCR 발현 (흑색) 및 CD25 발현 (회색)의 정량화. V δ 1 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 TCR 양성, 미치료된 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 TCR 양성 게이트로부터 계산

하였다. CD25 염색하기의 MFI를 유세포 분석법을 사용하여 획득하였고 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포의 CD25 MFI로부터 %MFI를 계산하기 전에 'NOT THP-1' 게이트로부터 계산하였다. (E) 미치료된 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD25 발현에서 백분율 증가를 표시하는 표. (F) 미치료된, 공- 및 비-공배양된 $\gamma\delta$ 세포와 비교하여 V δ 1 mAb의 최고 농도로 치료된 공배양된 세포로부터 $\gamma\delta$ CD25 발현에서 백분율 증가를 나타내는 표.

[2033] 사이노 TCR 하향조절

[2034] 연구를 사이노몰구스 v δ 1 감마 델타 T 세포에 결합하는 그리고 이의 TCR 하향-조절을 유도하는 ADT1-4-2의 능력을 탐구하기 위해 착수하였다. 이들 연구를 위하여, 사이노몰구스 원숭이 PBMC를 신선한 혈액으로부터 수집하였고 14 일 동안 배양하여 $\gamma\delta$ -T 세포를 확장시켰다. 대안적으로, $\alpha\beta$ -T 세포를 시험관내 확장되기 전에 항- $\alpha\beta$ 항체(클론 R73)로 코팅된 자기적 비드를 사용하여 총 PBMC 집단에서 고갈시켰다. 확장은 다음과 같았고, 250,000개 세포를 10%의 FCS, 항생제 (P/S) 및 사이토카인의 콕테일 (IFN γ , IL21, IL4, IL1 β 및 IL15)을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 U-바닥 96-웰 플레이트의 웰당 첨가하였다. 7 일후, 세포를 10%의 FCS, 항생제 (P/S) 및 사이토카인 IL21 및 IL15를 함유하는 10 μ l의 신선한 배지로 스파이킹하였다. 이어서 11 일째에 10%의 FCS, 항생제 (P/S) 및 IL15를 함유하는 100 μ l의 배지를 신선한 배지로 대체하였다. 14 일째에, 세포를 수집하였고 TCR 하향-조절 검정하였다. 이 검정은 2 시간 동안 다양한 농도의 항체와 세포를 혼합하는 것으로 이루어진다. 인큐베이션 시간후, 세포를 하기 마커: CD3, TCR- $\alpha\beta$, TCR- $\gamma\delta$ 및 VD1에 대하여 유세포 분석법 분석을 위하여 염색하였다. 살아있는/죽은 세포 염료를 또한 세포의 살아있는 집단을 차별하기 위해 포함하였다. 유세포 분석법 분석을 CD3+, TCR- $\gamma\delta$ + 및 VD1+ 세포 집단 상에서 게이팅에 의해 수행하였고 VD1 평균 형광 강도를 VD1+ 게이트 내부에서 측정하였다. 아이소타입 대조군 (항-RSV) 또는 무 항체를 최고 농도에서만 음성 대조군으로서 사용하였다. 데이터를 임의의 항체 없이 대조군으로 정규화하였다. 도 38 (A)는 사이노몰구스 $\gamma\delta$ -T 세포 상에서 VD1의 발현을 관여 및 감소시키는 ADT1-4-2 및 ADT1-4 능력의 비교를 도시한다. 결과는 ADT1-4 항체가 아닌 ADT1-4-2를 이용한 치료시 VD1 발현의 용량 반응 감소 (33.3nM에서 최대 76%)를 보여준다. 이 특정한 검정에서, $\gamma\delta$ -T 세포를 $\alpha\beta$ -T 세포 고갈된 집단으로부터 확장시켰다. 500배 배수 범위의 농도를 사용하였다. 도 38 (B)는 ADT1-4-2를 이용한 치료시 VD1의 세포 표면 발현의 백분율을 도시한다. 이 검정에서, $\gamma\delta$ -T 세포의 확장은 모든 PBMC 집단에서 나왔다. 10,000 배수 범위의 농도를 사용하였다. 데이터는 예로서 2개 상이한 기증자 (AD8170 및 AM945BA)에서 VD1 세포성 발현의 용량 반응 감소를 보여준다. 총 4개 기증자를 테스트하였고 EC50을 GraphPad Prism 비선형 맞춤 곡선 기능을 사용하여 개별적으로 추출하였다. 도 38 (C)는 평균 및 표준 편차와 조합된 상이한 기증자에 대하여 개별 EC50 값을 도시한다. 평균은 3.83 $\pm$ 2.23nM이다.

[2035] 항체:

[2036] CD3-AF700 (BD Bioscience, 클론 SP34-2, 참조:557917)

[2037] TCR- $\alpha\beta$ -AF647 (BioLegend, 클론 R73, 참조: 201116)

[2038] TCR- $\gamma\delta$ -BV421 (BioLegend, 클론 B1, 참조: 331218)

[2039] VD1-PE (eBioscience, 클론 TS8.2, 참조: 12-5679-42)

[2040] 추가의 연구를 사이노몰구스 마카크 (n=5)로부터 전혈 샘플로 실시하였다 (도 38 (D-G) 참조). 이들을 20 시간 동안 ADT1-4-2 (0.052 mg/ml - 사이노 기증자 1-2, 또는 1 mg/ml - 사이노 기증자 3-5)로 자극시켰다. 각 동물로부터 미치료된 전혈 샘플을 대조군으로서 사용하였다. 살아있는, 단일, CD45+ 단핵 세포를 자극후 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 도 38 D-G에서 유동 분석을 위하여, 이용된 표지된 분석적 항체는 항-CD3, BV421, SP34-2 BD Biosciences (cat no 562877), 항-CD45, V500, D058-1283 BD Biosciences (561489), 항-범GD PE-Cy7 B1 BioLegend (cat no 331222)를 포함하였다. 결과는 먼저 (D)에서 총 살아있는 $\gamma\delta$ + 세포의 절대 수가 미치료된 대조군과 비교하여 ADT1-4-2를 이용한 자극 이후 변하지 않은 채로 남아 있음을 보여준다. 일관되게 남아있는 $\gamma\delta$ T 세포의 절대 수에도 불구하고, (E)는 그 다음 자극되지 않은 대조군과 비교하여, 양쪽 CD3 (Ei) 및 범 $\gamma\delta$ TCR (Eii)의 표면 발현이 중앙 형광성 강도 (MFI)에서의 감소를 통해 측정된, ADT1-4-2를 이용한 자극 이후 $\gamma\delta$ T 세포 상에서 하향조절됨을 보여준다. 사이노 기증자 1로부터 대표적 유동 플롯을 그 다음, 전반적 % 범 $\gamma\delta$ +가 양쪽 조건에서 유사하게 남아있지만, CD3 및 범 $\gamma\delta$ 의 표면 발현이 ADT1-4-2를 이용한 자극 이후 하향조절됨에 따라 $\gamma\delta$ T 세포가 플롯의 최하부 좌측을 향해 대각선으로 이동하는 (F)에서 나타난다. 마지막으로, 및 대조적으로, (G)는, TCR 신호전달에 연루되지 않은 분자인 CD45의 표면 발현이 ADT1-4-2를 이용한 자극 이후 $\gamma\delta$ T 세포 상에서 변화되지 않았음을 보여준다. 이들은 사이노몰구스 마카크로부터 $\gamma\delta$ T 세포

상에서 본원에 기재된 대로 사이노 교차 반응성, 친화도 성숙된, 항-V δ 1 항체의 약리학적 활성을 예시하는 중요한 데이터이다.

[2041] **친화도 성숙된 클론의 향상된 세포독성**

[2042] 양쪽 ADT1-4 및 ADT1-7 V δ 1 클론의 친화도 성숙은 *시험관내* THP-1 사멸 검정에서 V δ 1 γ δ T-세포의 세포독성 효과를 상당히 향상시킨다

[2043] THP-1 세포 사멸 검정

[2044] V δ 1 mAb 및 항-RSV IgG 대조군을 PBS 중 1 μ g/ml로 희석하였고 384-웰 울트라 이미징 검정 플레이트 (Perkin Elmer)에 첨가하기 전에 PBS 중 1:10 일련으로 희석하였다. RPMI, 10% FCS (Invitrogen)에 배양된 THP-1 세포 (ATCC)를 20 분 동안 [0.5 μ M] CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착시켰고 현탁액에서 THP-1 세포와 1:1 혼합하기 전에 기저 성장 배지에서 재-현탁시켰다. 세포 현탁액을 384-웰 검정 플레이트에 씨딩하여 웰당 1,000개 THP-1 세포 및 웰당 2,000개 V δ 1 γ δ T-세포의 최종 세포 씨딩 밀도를 제공하였다. mAb를 200ng/ml 내지 0.2pg/ml 범위의 농도로 최종 검정 부피에서 희석하였다. THP-1 및 V δ 1 γ δ T-세포를 24 시간 동안 37°C, 5% CO₂에 V δ 1 mAb의 존재 하에서 배양하였다. 24 시간후 살아있는 THP-1 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고품량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 살아있는 세포 염색의 크기, 형태, 질감, 및 강도에 기반하여 정량화하였다.

[2045] 도 39는 친화도 성숙된 V δ 1 mAb가 모체 클론과 비교된 THP-1 고품량 세포독성 검정에서 향상된 효력을 나타낼 수 있다. (A&B) V δ 1 mAb 또는 대조군 [이펙터:표적 비 2:1]의 존재 하에서 γ δ T-세포와 24 시간 공-배양 후 살아있는 THP-1 세포 수의 정량화. 세포 수를 무 γ δ T-세포 대조군의 백분율 (100%)로서 정규화하였다. OKT3 (항-CD3 항체) 및 항-RSV 아이소타입 대조군을 검정 대조군으로서 포함하였다. 세포 수를 살아있는 세포 상에서 고품량 공초점 현미경검사를 사용하여 계산하였다. 그래프는 모체 ADT1-4 (A) 및 ADT1-7 (B) 클론을 표시한다. (C) OKT3 대조군, 및 ADT1-4 및 ADT1-7 클론으로부터 평균 EC50을 표시하는 막대 차트. 데이터를 n=3 생물학적 복제물의 평균 $\pm$ 표준 편차로서 표시한다. (D) (C)에서 플롯팅된 EC50을 요약하는 표. 데이터를 ADT1-4 및 ADT1-7 모체 클론과 비교하여 평균, 표준 편차, 배수 변화 및 백분율 개선으로서 표시한다.

[2046] 항체-의존적 세포성 세포독성 (ADCC)에 관한 V δ 1 단클론성 항체

[2047] 3개 기증자로부터 확장된 피부-유래 V δ 1 γ δ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착시켰고 기저 성장 배지에서 재-현탁하였고 백색 96-웰 플레이트내 웰당 20,000개 세포의 최종 밀도로 씨딩하였다. Raji 세포를, CD20-표적화된 항체 리톡시마에 의해 유도된 ADCC에 대하여 양성 대조군으로서 사용될, 웰당 20,000개로 유사하게 씨딩하였다. mAb를 희석하였고 1 내지 100 nM 범위의 최종 농도로 각 웰에 첨가하였다. Fc γ RIIIa+ ADD 생물검정 이펙터 세포를 해동시켰고, 62,500개 세포를 각 웰에 첨가된 다음 4.5 시간 동안 37°C, 5% CO₂에 인큐베이션하였다. 루시페린-함유 Bio-Glo 시약을 각 웰에 첨가하였고, 이어서 추가 10-분 인큐베이션하였고, 플레이트 판독기를 사용하여 발광 측정하였다.

[2048] 도 40은 V δ 1-표적화 mAb가 무시할만한 항체-의존적 세포성 세포독성 (ADCC)을 유도함을 도시한다. 다운스트림 NFAT 신호전달이 Fc γ RIIIa+ 이펙터 세포 내에서 루시페라제 활성의 유도에 의해 측정되는 대리 리포터 검정을 사용하여 측정된 경우에 ADCC. 이펙터 세포를 3개 γ δ T-세포 기증자 (이펙터:표적 비 3) 및 다양한 농도의 단클론성 항체와 공-배양하였다. CD20⁺ Raji 세포 및 리톡시마를 양성 대조군으로서 포함하였다. 생물발광을 4.5 시간의 공-배양후 측정하였다. 데이터를 3개 생물학적 복제물 (3개 γ δ T-세포 기증자)의 평균 $\pm$ SD로서 표시한다.

[2049] **결론:** 이 데이터는 ADT1-4 모체 및 친화도 성숙된 유도체 ADT1-4-2가, NFAT 신호전달이 루시페라제 활성을 유도하는 Fc γ RIIIa+ 이펙터 리포터 세포주를 통해 입증된, ADCC를 유도하지 않음을 입증한다. OKT3은, 하지만, 높은 수준의 ADCC-특이적 신호전달을 유도하는 것으로 보인다.

[2050] 모체-의존적 세포독성 (CDC)에 관한 V δ 1 단클론성 항체

[2051] 확장된 피부-유래 V δ 1 γ δ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착시켰고 기저 성장 배지에서 재-현탁하였고 백색 96-웰 플레이트내 웰당 75,000개 세포의 최종 밀도로 씨딩하였다. Raji 세포를, CD20-표적화 항체 리톡시마에 의해 유도된 CDC에 대하여 양성 대조군으로서 사용될, 웰당 75,000개로 유사하게 씨딩하였다. mAb를 희석

하였고 1 내지 100 nM 범위의 최종 농도로 각 웰에 첨가하였다. 어느 한쪽 신선한 또는 열-불활성화된 인간 혈청을 40%의 최종 농도로 첨가하였다. 열-불활성화를 30 분 동안 56°C에 수조에서 혈청을 가온시키고, 이어서 빙상에서 냉각시킴으로써 수행하였다. 배양물을 그 다음 24 시간 동안 37°C, 5% CO₂에 인큐베이션하였다. 24 시간 후 살아있는 세포의 수를 결정하기 위해, 세포를 수확하였고 20 분 동안 1:1000 희석에서 xx 생존력 염료로 염색하였다. 형광을 MACSQuant를 사용하여 발광 측정하였고, 살아있는 세포 카운트를 생존력 염료에 대하여 음성 염색하기에 기반하여 정량화하였다.

[2052] 결과를 도 41에 도시하고, 이는 V δ 1-표적화된 mAb가 보체-의존적 세포독성 (CDC)을 유도하지 않음을 입증한다. 40% 인간 혈청 및 50 nM 항-CD3 OKT3 또는 항-V δ 1 ADT1-4-2. 및 다양한 농도의 단클론성 항체로 배양 이후 생존가능한 γ δ T 세포의 수. 혈청을 신선하게 사용하였거나 사전 열-불활성화시켰다. CD20⁺ Raji 세포 및 리톡시마를 양성 대조군으로서 포함하였다. 생존력을 생존력 염료를 통해 24 시간의 공-배양후 측정하였다. 데이터를 3개 생물학적 복제물의 평균 $\pm$ SD로서 표시한다.

[2053] **결론:** 이 데이터는 ADT1-4-2가, 보체-함유 혈청의 존재 하에서 V δ 1-양성 세포의 세포독성에서의 증가 없이, 보체-의존적 세포독성 (CDC)을 유도하지 않음을 입증한다. 리톡시마는, 하지만, CD20-양성 Raji 세포에 대해 강한 CDC 자극을 보여준다.

[2054] **건강한 세포 살리기**

[2055] 연구를 건강한 세포에 대한 세포독성과 관련하여 항-v δ 1 항체를 이용한 v δ 1 세포 자극하기/활성화하기의 효과를 탐구하기 위해 착수하였다. 항-v δ 1 클론 ADT1-4-2를 PBMC와 인큐베이션하고 그 다음 단핵구 세포독성 및 세포자멸사를 평가함으로써 이것을 테스트하였다.

[2056] 동결보존된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 3개 건강한 기증자로부터 상업적으로 공급하였다. PBMC를 10ng/ml IL15가 있는 250ul의 완전 배지 (10% FCS, pen/strep, 비-필수 아미노산, 피루브산나트륨 및 HEPES로 보충된 RPMI)에서 250,000개 세포/웰로 둥근 바닥 96-웰 조직 배양 플레이트에 씨딩하였다. 적정 v δ 1 항체 ADT1-4-2를 6.6nM의 최종 농도로 추가하였다. RSV IgG, IgG2 α 및 OKT3 항체를 대조군으로서 포함하였다. 자극을 20 시간 동안 수행하였다. 유세포 분석법 분석을 각 조건에서 단핵구 표현형 및 v δ 1 세포 상에서 세포자멸적 단핵구를 결정하기 위해 종점에서 수행하였다. 세포를 먼저 살아있는 단일체, 이어서 CD14 (Miltenyi 130-110-523) 상에서 게이팅하여 단핵구를 식별하였다. 세포자멸적 단핵구를 그 다음 양성 ApoTracker Green 염색 (Biolegend 427402)을 통해서 식별하였다.

[2057] 도 42a (상부 좌측 패널)는 표적 관여의 표시로서 항체 자극시 v δ 1 TCR 염색 MFI를 도시한다. 도 42b (상부 우측 패널) 및 xixC (하부 패널)는 항체 자극 이후 종점 단핵구 표현형 및 세포자멸적 단핵구를 (각각) 도시한다. v δ 1 항체 클론 ADT1-4-2를 이용한 자극은 V δ 1 세포를 관여시켰지만 건강한 단핵구 세포독성을 야기시키지 않았다.

[2058] **실시예 25. 일차 종양 생검으로부터 TIL 집단에 관한 항-V δ 1 항체의 효과**

[2059] **항-V δ 1 항체는 종양-침윤 림프구에서 활성화, 증식, 및 세포독성을 촉진시켰다.**

[2060] 연구를 인간 종양-침윤 림프구 (TIL)의 항-V δ 1 항체-부여 조절을 탐구하기 위해 착수하였다. 이들 연구를 위하여, 인간 신 세포 암종 (RCC) 종양 생검을 신선하게 배송하였고 수령시 처리하였다. 생검을 $\sim 2\text{mm}^2$ 를 측정하는 조각으로 절단하였고 TIL을 Kupper and Clarke (Clarke 등, 2006)에 의해 원래 기재된 방법의 적응을 사용하여 수득하였다. 구체적으로, 최대 4개 2mm^2 생검을 9mm x 9mm x 1.5mm Cellfoam 매트릭스 상에 배치하였고, 1개 매트릭스를 24-웰 플레이트 상에 웰당 배치하였다. 생검을 그 다음 4% 인간 혈장, β -메르캅토에탄올 (50 μM), 페니실린 (100 U/ml), 스트렙토마이신 (100 $\mu\text{g/ml}$), 암포테리신 B (2.5 $\mu\text{g/ml}$), HEPES (10 mM), 피루브산나트륨 (1 mM), MEM 비-필수 아미노산 용액 (1X) 및 IL-15 (2 ng/ml, Miltenyi Biotech)으로 보충된 2 ml Iscove의 변형된 둘베코 배지 (IMDM)에 배양하였다. 1 ml의 배지를 매 3-4 일 흡인하였고 2x 농축된 IL-15를 함유하는 1 ml 완전 배지로 대체하였다. TIL을 10 또는 11 일후 수확하였고, 70 μM 나일론 세포 스트레이너를 통과하였고, 300 xg에서 5분 동안 원심분리하였고 계수를 위하여 완전 배지에 재현탁시켰다. 400,000개 세포를 그 다음 항-V δ 1 항체를 이용한 자극 전에 96-웰 플레이트에 웰당 플레이트팅하였다. TIL을 2 또는 50 ng/ml의 농도에서 IL-15의 존재 하에서 ADT1-4, ADT1-4-2, ADT1-7-3, 또는 RSV IgG1 아이소타입 대조군 항체로 자극하였다.

[2061] **도 43 (A 및 B)는, 각 경우에 표적 관여를 확인하는, 2개 별도 기증자에서 48 (A) 또는 72 (B) 시간 mAb 자극**

이후 총 종양 침윤- $\gamma\delta$ T 세포에 관한 V δ 1 TCR 발현에서 % 축소를 도시한다. 종양-침윤 V δ 1⁺ 세포를 CD25 및 Ki67의 발현에 대하여 분석하였다. 도 43 (C)는 IgG1 아이소타입 대조군 또는 ADT1-4를 이용한 자극과 비교하여 ADT1-4-2로 48 시간 자극 이후 V δ 1⁺ T 세포 상에서 양쪽 CD25 및 Ki67의 향상된 발현을 도시한다. mAb-자극 TIL의 배양물로부터의 상청액을 MSD에 의한 사이토카인 생산에 대하여 분석하였다. 도 43 (D)는 50 ng/ml IL-15의 존재 하에서 72 시간 동안 ADT1-4-2 또는 ADT1-7-3로 자극된 TIL에 의한 IFN- γ 생산에서 실질적 배수 증가를 도시한다. 도 43 (E)는 ADT-1-4-2 또는 ADT1-7-3을 이용한 TIL의 자극이 이 시점에 유형 17-연관 사이토카인 IL-6 또는 IL-17의 분비를 향상시키지 않았음을 도시한다.

[2062] 대안적으로, 상이한 기증자로부터의 생검을 수령시 효소적으로 소화시켜 단일 세포 현탁액을 수득하였다. 구체적으로, 최대 1 g의 조직을 관련한 세포 표면 분자의 절단을 방지하기 위해 0.2X 농도로 사용된 효소 R 이외에 제조업체에 의해 권장된 농도에서 Miltenyi의 종양 해리 키트로부터 효소로 보충된 4.7 ml RPMI와 함께 Miltenyi C 튜브에 배치하였다. C-튜브는 부착된 가열 블록이 있는 gentleMACS™ 옥토 해리기 상에 배치하였다. 작은 종양의 해리를 위한 프로그램 37C_h_TDK_1을 선택하였다. 1 시간후 소화물을 70 μ M 필터에 통과시켰고 4% 인간 혈장을 함유하는 완전 IMDM을 첨가하여 효소적 활성을 소멸시켰다. 세포를 그 다음 2회 세정하였고 계수를 위하여 완전 IMDM에 재현탁시켰다. 세포 수에 따라, 2x10⁶ 또는 4x10⁶ 세포를 48-웰 플레이트에 웰당 플레이트팅하였고 2 ng/ml의 농도에서 IL-15의 존재 하에 ADT1-4, ADT1-4-2, 또는 RSV IgG1 아이소타입 대조군 항체로 자극하였다. 효소적 소화에 의해 단리된 TIL을 mAb 자극 24-72 시간 이후 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 도 43 (F 및 G)는, 효소적 소화에 의해 단리된 TIL에서 표적 관여를 확인하는, 2개 개별 기증자에서 24 (F) 또는 72 (G) 시간에 mAb 자극 이후 총 종양 침윤- $\gamma\delta$ T 세포에 관한 V δ 1 TCR 발현에서의 % 축소를 도시한다. 도 43 (H)는 ADT1-4-2로 72 시간 자극 이후 $\gamma\delta$ T 세포에 관한 Ki67의 용량-의존적 향상된 발현을 도시한다. mAb-자극 TIL의 배양물로부터의 상청액을 MSD에 의한 사이토카인 생산에 대하여 분석하였다. 도 43 (I 및 J)는 효소적 소화에 의해 2개 개별 기증자로부터 단리된 및 2개 시점, 24 시간 (I) 및 72 시간 (J)에 2 ng/ml IL-15의 존재 하에 6.66 nM의 농도에서 ADT1-4-2로 자극된 TIL에 의해 생산된 IFN- γ 에서의 배수 증가를 도시한다. 요약하면, 이들 조합된 결과는 72 시간의 자극 내에서 종양-침윤 $\gamma\delta$ T 세포에 의한 활성화, 증식 및 항-종양형성 사이토카인 생산을 구동하는 친화성 성숙된 항-V δ 1 항체의 능력을 강조한다.

[2063] 또 다른 실험에서, 폐 종양-유래 TIL을 그리드 매트릭스 상에서 단리하였고 2 ng/ml IL-15의 존재 하에서 10 일 동안 ADT1-4, ADT1-4-2 또는 IgG1 아이소타입 대조군으로 자극하였다. 도 44 (A)는 ADT1-4-2로 10 일 동안 자극된 $\gamma\delta$ T 세포내 CD25 및 Ki67의 향상된 발현을 도시한다. 도 44 (B)는 ADT1-4-2로 10 일 자극 이후 퍼포린⁺ 그랜자임 B⁺ $\gamma\delta$ T 세포에서 실질적 증가를 도시한다. 더 오랜 기간 동안 mAb를 이용한 자극은 항-V δ 1 항체-자극 V δ 1⁺ T 세포를 통해 $\alpha\beta$ T 세포의 면역 라이센싱의 분석을 허용하였다. 도 44 (C)는 ADT1-4-2로 종양-침윤 V δ 1⁺ T 세포의 10 일 자극 이후 양쪽 CD8⁺ 및 CD8⁻ $\alpha\beta$ T 세포에 의한 그랜자임 B 및 퍼포린의 상당히 향상된 발현을 도시한다. mAb로 10 일 동안 배양된 TIL로부터 상청액은 MSD에 의해 분석되었다. 도 44 (D)는 ADT1-4-2를 이용한 자극 이후 폐 종양-유래 TIL에 의한 IFN- γ 의 현저히 증가된 생산, 그리고 IL-17 및 IL-6의 적당히 증가된 생산을 도시한다. 도 44 (E)는 ADT1-4-2로 10 일 자극 이후 TIL에 의한 케모카인 CCL2, CCL4 및 CXCL10의 향상된 생산을 입증한다. 요약하면, 이들 결과는 종양-침윤 $\gamma\delta$ T 세포에서 활성화 및 세포독성을 구동하는 항-V δ 1 항체의 능력을 강조하고, 이는 그 다음 종양-침윤 $\alpha\beta$ T 세포에서 세포독성을 촉진시킬 수 있다.

[2064] 실시예 26. 인간 및 사이노 V δ 1에 대한 V δ 1-CD19 이중특이적 항체 결합 친화도

[2065] 항체의 표적 (즉 $\gamma\delta$ TCR의 V δ 1 채, 양쪽 인간 및 사이노 항원)에의 결합 친화도를 Reichert 4SPR 계기 (Reichert Technologies)를 사용하여 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 재조합 인간 V δ 1 헤테로이량체 또는 사이노 V δ 1 헤테로이량체를 세포 위에서 유동시켰다. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 49에 도시한다.

[2066] 이들 데이터는 이중특이적 항체가 양쪽 인간 및 사이노 V δ 1을 결합시킴을 입증한다.

[2067] 실시예 27A. V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포 활성화 및 세포독성 검정에서 V δ 1-CD19 이중특이적 항체

[2068] 건강한 B-세포를, 음성 자기적 활성화된 세포 분류 (MACS; MiltenyiBiotec)를 사용하여, PBMC (Lonza)로부터 단리시켰다. 양성 NALM-6 세포 (ATCC), Raji 세포 (ATCC) 및 건강한 단리된 B-세포 상에서 CD19의 발현을 결정

하였다. 간략히, 5×10^4 세포를 세정 및 고정화 전에 4°C 에 15 분 동안 CD19 항체 (Biolegend)와 인큐베이션하였다. CD19의 발현을 유세포 분석법 (MACSQuant10, MiltenyiBiotec)에 의해 결정하였다. 결과를 도 50a에 도시한다.

[2069] CD19⁺ 표적 세포 세포독성 및 CD19⁺ 건강한 세포 살리기에 관한 CD19-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 Opera Phenix (Perkin Elmer)에서 고품량 공초점 이미징을 이용하여 결정하였다. NALM-6, Raji 및 B-세포를 20 분 동안 $[0.5 \mu\text{M}]$ CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였다. 이중특이적 항체 및 대조군을 384-웰 이미징 검정 플레이트 (Perkin Elmer)에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착하였고 현탁액내 어느 한쪽 NALM-6, Raji 또는 B-세포와 1:1 혼합하기 전에 기저 성장 배지에서 재-현탁하였다. 세포 현탁액을 384-웰 검정 플레이트에 씨딩하여 웰당 2,000개 NALM-6, Raji 또는 B-세포 및 웰당 2,000개 V δ 1 γ δ T-세포의 최종 세포 씨딩 밀도를 제공하였다. 최종 검정 항체 농도는 6.6nM 내지 66pM 범위이었다. 세포를 DRAQ7 (1:300 최종, Abcam)로 염색하기 전에 24 시간 동안 공-배양하였다. 살아있는 표적 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 $10\times$ 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고품량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 CFSE 염색의 크기, 형태, 질감 및 강도 그리고 DRAQ7 염색의 부재에 기반하여 정량화하였다. 결과를 도 50, B 내지 D에 도시한다.

[2070] V δ 1 γ δ T-세포 활성화 및 탈과립화에 관한 CD19-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, V δ 1 TCR 하향조절 및 CD107a 상향조절을 CD19⁺ 표적 세포 및 CD19⁺ 건강한 세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항체를 U-바닥 96-웰 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. NALM-6 및 단리된 B-세포를 20 분 동안 $[0.5 \mu\text{M}]$ CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였다. 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 배양 플라스크로부터 탈착하였고 세포 현탁액을 NALM-6 또는 B-세포와 0.5:1 혼합하였다. 세포 현탁액을 검정 플레이트에 웰당 2.5×10^4 V δ 1 γ δ T-세포 내지 웰당 5×10^4 NALM-6 또는 B-세포로 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 60nM 내지 3pM 범위이다. 세포를 4 시간 동안 37°C , 5% CO_2 에 인큐베이션하였다. 세포를 세정하였고 4°C 에 30 분 동안 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen), V δ 1 TCR (MiltenyiBiotec) 및 aCD107a (Miltenyi) 표면 발현을 위하여 염색하였다. 세포를 FACS 완충액에 세정하였고 암실에서 4°C 에 밤새 인큐베이션하기 전에 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁하였다. V δ 1 TCR 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하여 다음 날 유세포 분석법에 의해 측정하였다. 결과를 도 50, F 내지 K에 나타낸다.

[2071] **결론:** V δ 1-CD19 이중특이체는 건강한 CD19⁺ 세포를 살리면서 CD19⁺ 표적 세포의 γ δ T-세포 매개된 세포독성을 향상시킨다. V δ 1 항체의 친화도 성숙은 1가 형식으로 모체 클론과 비교하여 세포독성을 향상시킨다.

[2072] **실시예 27B: V δ 1-CD19 이중특이적 항체는 건강한 세포를 살리면서 암 세포에 관한 V δ 1 γ δ T-세포의 세포독성 효과를 선택적으로 향상시킨다**

[2073] CD19+ 표적 세포 세포독성 및 CD19+ 건강한 세포 살리기에 관한 CD19-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 Opera Phenix (Perkin Elmer)에서 고품량 공초점 이미징을 이용하여 결정하였다. 건강한 B-세포를, 음성 자기적 활성화된 세포 분류 (MACS; MiltenyiBiotec)를 사용하여, PBMC (Lonza)로부터 단리시켰다. Raji 세포 및 건강한 일차 B-세포를 CellTrace 염료로 염색하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포 및 기증자 매칭된 α β T-세포를 배양물로부터 제거하였고, 세정하였고 Raji 세포 및 B-세포와 1:1 혼합하기 전에 배양 배지에 재현탁시켰다. 이중특이적 항체 및 대조군을 384-웰 이미징 검정 플레이트 (Perkin Elmer)에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. 어느 한쪽 γ δ T-세포, Raji 세포, 및 B-세포, 또는 α β T-세포, Raji 세포, 및 B-세포, 또는 V δ 1 γ δ T-세포, α β T-세포 Raji 세포, 및 B-세포의 세포 현탁액을 384-웰 이미징 검정 플레이트에 첨가하여 웰당 2,000개의 각 세포 유형 및 6.6nM 내지 66pM 범위의 최종 항체 검정 농도를 달성하였다. 살아있는 표적 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 $10\times$ 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고품량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 24 시간에 CFSE 염색의 크기, 형태, 질감 및 강도에 기반하여 정량화하였다. 결과를 도 63, A 내지 F에 도시한다.

[2074] V δ 1 γ δ T-세포 또는 α β T-세포의 활성화가 전-종양형성 사이토카인 IL-17의 상승된 생산을 초래하였는지 여부를 결정하기 위해, 이미지를 24 시간에 획득한 후 상청액을 이미징 플레이트로부터 수집하였다. 상청액을 U-Plex 10-plex Meso Scale Discovery (MSD) 상에서 운용하여 IL-17A 수준을 정량화하였다. 결과를 도 63, G 내지 I에 나타낸다.

[2075] IL-17A (인터류킨-17A)는 활성화된 T-세포에 의해 생산되는 전-종양형성 사이토카인이다. IL-17A는 종양 성장을 향상시킬 수 있고 항-암 면역 반응을 둔화시킬 수 있다. 도 63, G 내지 I에 도시된 대로, 항-V δ 1 항체는 IL-

17A의 분비를 유도하지 않는 반면, 항-CD3 항체는 유도한다.

[2076] **결론:** V δ 1-CD19 이중특이적 항체는 건강한 CD19⁺ 세포를 살리면서 CD19⁺ 표적 세포의 $\gamma\delta$ T-세포 매개된 세포 독성을 향상시킨다. 대조적으로, 항-CD3xCD19 이중특이체는 CD19⁺ 표적 세포의 $\gamma\delta$ T-세포 및 $\alpha\beta$ T-세포 매개된 용해 양쪽을 향상시켰지만, $\alpha\beta$ T-세포의 활성화는 건강한 일차 CD19⁺ B-세포의 용해, 뿐만 아니라 전-종양 형성 사이토카인 IL-17A의 분비를 또한 향상시켰다.

[2077] **실시예 28. 결합 및 고함량 세포독성 검정에서 V δ 1-Her2 이중특이적 항체**

[2078] Her2 및 V δ 1 발현을 SK-BR-3 세포 (Caltag-Medsystems Ltd), BT-474 세포 (ATCC), MDA-MB-231-Luc 세포 (Creative Biogene Biotechnology) 및 V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포 상에서 결정하였다. 간략히, 5x10⁴ 세포를 세정 및 고정화 전에 4°C에 15 분 동안 Her2 및 V δ 1 항체 (MiltenyiBiotec)와 인큐베이션하였다. Her2 및 V δ 1의 발현을 유세포 분석법 (MACSQuant10, MiltenyiBiotec)에 의해 결정하였다. 결과를 도 51a 및 51b에 도시한다. Her2-V δ 1 이중특이적 항체의 결합을 15 분 동안 다양한 농도의 ADT1-4 또는 ADT1-4-2 mAb 또는 V δ 1 이중특이적 항체, 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 트라스투주맙)과 표적 세포를 인큐베이션함으로써 결정하였다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 추가 15 분 동안 항-인간 IgG 이차 항체와 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양을 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 51, C 내지 F에 도시한다.

[2079] Her2⁺/Her2⁻ 표적 세포 세포독성에 관한 Her2-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 Opera Phenix (Perkin Elmer)에서 고함량 공초점 이미징을 이용하여 결정하였다. 간략히, SK-BR-3, BT-474 및 MDA-MB-231 세포를 384-웰 이미징 플레이트 (Perkin Elmer)에 씨딩하여 37°C, 5% CO₂에 밤새 인큐베이션하기 전에 웰당 2,000개 표적 세포의 최종 씨딩 밀도를 제공하였다. 항체를 PBS에 희석하였고 검정 플레이트에 첨가하기 전에 1:10 일련으로 희석하여 333nM 내지 0.33pM의 최종 검정 농도를 제공하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착하였고 1:1 이펙터:표적 비에서 웰당 2,000개 세포로 검정 플레이트에 첨가하기 전에 기저 성장 배지에서 재-현탁하였다. 세포를 Hoechst (1:1000 최종, Invitrogen) 및 DRAQ7 (1:300 최종, Abcam)로 염색하기 전에 24 시간 동안 공-배양하였다. 살아있는 표적 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고함량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 살아있는 세포 염색물의 크기, 형태, 질감, 및 강도 그리고 DRAQ7 염색의 부재에 기반하여 정량화하였다. 결과를 도 51, G 내지 J에 도시한다.

[2080] **결론:** V δ 1-Her2 이중특이적 항체는 Her2⁻ 세포를 살리면서 Her2⁺ 표적 세포의 $\gamma\delta$ T-세포 매개된 세포독성을 향상시킨다. V δ 1 항체 (ADT1-4-2)의 친화도 성숙은 모체 클론 (ADT4-1)과 비교하여 세포독성을 향상시킨다.

[2081] **실시예 29. 인간 V δ 1 및 인간 EGFR 항원에 대한 V δ 1-EGFR 이중특이적 항체 결합 친화도**

[2082] 항체의 표적 (즉 $\gamma\delta$ TCR 및 EGFR의 V δ 1쇄)에의 결합 친화도를 Reichert 4SPR 기기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립하였다. 항체 (1.5 ug/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공하였다. 재조합 인간 V δ 1 헤테로이량체 또는 인간 EGFR을 하기 파라미터로 100 nM의 농도에서 세포 위에 유동시켰다: 180 초 결합, 480 초 해리, 유속 25 μ L/분, 운송 완충액 PBS + 0.05 % Tween 20. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 52a 및 52b에 도시한다.

[2083] **결론:** 이 데이터는 V δ 1/EGFR 이중특이적 항체가, 인간 EGFR 결합 능력의 도입에도 불구하고, 그들의 제조에 사용된 단일특이적 항-V δ 1 항체의 것과 비교가능한 인간 V δ 1에의 결합을 입증함을 입증한다.

[2084] **실시예 30. V δ 1-EGFR 이중특이적 항체의 표적 세포 결합**

[2085] EGFR-양성 A431 및 V δ 1-양성 일차 $\gamma\delta$ T-세포를 검정하여 EGFR/V δ 1 이중특이적 항체 결합의 특이성 및 친화도를 결정하였다. 표적 세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착하였고, PBS에 재현탁하였고 v-바닥 96-웰 플레이트에 웰당 100,000개 세포의 최종 밀도로 씨딩하였다. 세포를 원심분리하고 세포 펠렛을 제조업체의 지침에 따라 FcR 차단 시약에 재현탁하였고, 추가 세정 전에 4°C에 20 분 동안 인큐베이션하였다. 항체를 PBS에 500 nM까지 희석하였고 PBS에 50 pM까지 일련으로 1:10 희석하였고, 세포에 첨가하였고, 이어서 4°C에 20-분 인큐베이션하였다. 세포 표면에 결합된 mAb의 수량을 결정하기 위해, 세포를 그 다음 APC에 접합된 묶인 항-인간 IgG 이차 항체로 염색하였다, 희석: 1:100) 생존력 염료 이외. 4°C에 20-분 인큐베이션 이후, 세포를 2회 세정하였고, MACSQuant를 사용하여 형광 측정하였다. 결과를 도 53에 도시한다.

[2086] **결론:** 이 데이터는 V δ 1/EGFR 이중특이적 항체가, EGFR-양성 A431 세포주에 결합의 도입에도 불구하고, 그들의

제조에 사용된 단일특이적 항- $\delta 1$ 항체의 것과 비교가능한 $\delta 1$ -양성 $\gamma \delta$ T-세포와의 결합을 입증함을 입증한다.

[2087] **실시예 31. 시험관내 $\gamma \delta$ T 세포 활성화 및 표적 세포 세포독성 평가하기**

[2088] 확장된 피부-유래 $\delta 1$ $\gamma \delta$ T-세포 및 A431 세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착하였고 기저 성장 배지에서 재-현탁하였고 원하는 이펙터:표적 비에 의존적인 관련한 세포 희석물로 96-웰 플레이트에 씨딩되었다. mAb를 희석하였고 특정된 농도로 각 웰에 첨가하였다. 배양물을 그 다음 4 (D) 또는 24 시간 (A-C, E) 동안 37°C , 5% CO_2 에 인큐베이션하였다. 살아있는 세포의 수를 결정하기 위해, 세포를 수확하였고 20 분 동안 1:1000 희석으로 생존력 염료로 염색하였다. CD25 상태를 결정하기 위해, 세포를 세포 수확 이후 항-CD25 항체로 표면 염색하였다. 탈과립화를 측정하기 위해, 형광단-접합 항-CD107a 항체를 공-배양의 시작에서 세포-항체 믹스에 직접적으로 첨가하였다. 2회 세정 및 세포 고정 이후, 형광을 MACSQuant를 사용하여 측정하였고 살아있는 세포 카운트 및 중앙 형광 강도를 결정하였다. 결과를 도 54에 도시한다.

[2089] **결론:** 이 데이터는 $\delta 1$ /EGFR 이중특이적 항체가 EGFR-양성 A431 세포주의 증가된 세포-매개 용해를 초래하는 일차 $\delta 1$ -양성 $\gamma \delta$ T-세포의 활성화 및 탈과립화를 유도함을 입증한다.

[2090] **실시예 32. 본 발명의 항체에 의해 부여된 $\gamma \delta$ T 세포 활성화 및 비-고갈 효과 추가 평가하기**

[2091] **혈액-유래 $\delta 1$ 세포를 이용한 연구의 경우 (도 55 A,B):**

[2092] 연구를 $\delta 1$ 세포 상에서 CD3의 하향-조절과 관련하여 항- $\delta 1$ 항체로 $\delta 1$ 세포 자극하기/활성화하기의 효과를 탐구하기 위해 착수하였다. 이것을 PBMC와 항- $\delta 1$ 클론 ADT1-4-2를 인큐베이션하고 그 다음 표현형화하기에 의한 TCR을 분석함으로써 테스트하였다.

[2093] 동결보존된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 상업적으로 공급하였고 10ng/ml IL15가 있는 250ul의 완전 배지 (10% FCS, pen/strep, 비-필수 아미노산, 피루브산나트륨 및 HEPES로 보충된 RPMI)에서 250,000 세포/웰로 둥근 바닥 96-웰 조직 배양 플레이트에 씨딩하였다. 적정 $\delta 1$ 항체 ADT1-4-2를 1ug/ml (6.67nM), 0.01ug/ml (0.067nM) 또는 0.0001ug/ml (0.00067nM)의 최종 농도로 첨가하였다. RSV IgG 항체를 매칭된 농도에서 대조군으로서 포함하였다. 배양물을, 매 3 일 보급된 배지 및 항체와, 14 일 동안 인큐베이션하였다. 유세포 분석법 분석을 각 조건에서 $\delta 1$ 세포 및 TCR 발현을 표현형화하기 위해 중점에서 수행하였다. 세포를 먼저 살아있는 단일체, 이어서 $\delta 1$ (Miltenyi REA173; 130-100-553)에 대한 모체 게이트인 $\gamma \delta$ (Miltenyi REA592; 130-113-508) 상에 게이팅하였고, 이는 그 자체가 CD3 (Miltenyi REA613; 130-113-142)에 대한 모체 게이트이었다. 세포 집단을 양성 염색, 및 그 다음 MFI를 통해 샘플 사이 각 마커의 상대 발현 수준을 통해서 식별하였다.

[2094] **종양-상주 $\delta 1$ 세포에 관한 연구의 경우 (도 55 C,D,E):**

[2095] 도 55 C, D 및 E의 경우, (신 세포 암종 (RCC) 환자에서 절제된) 고체 종양 생검을 신선하게 배송하였고 수령시 처리하여 단일 세포 현탁액을 수득하였다. 구체적으로, 조직을 $\sim 2\text{mm}^2$ 측정하는 조각으로 세절하였고 최대 1 g의 조직을 관련 세포 표면 분자의 절단을 방지하기 위해 0.2X 농도로 사용된 효소 R을 제외하고 제조업체에 의해 권장된 농도로 Miltenyi의 종양 해리 키트로부터 효소가 있는 4.7mL RPMI와 함께 Miltenyi C 튜브에 배치하였다. C-튜브를 부착된 히팅 블록이 있는 gentleMACSTM 옥토 해리기 상에 배치하였다. 연성 종양의 해리를 위한 프로그램 37C_h_TDK_1을 선택하였다. 1 시간후 소화물을 70 μM 필터를 통해서 여과하였고 4% 인간 혈장을 함유하는 완전 IMDM을 첨가하여 효소적 활성을 소멸시켰다. 세포를 그 다음 2회 세정하였고 계수를 위하여 완전 IMDM에 재현탁하였다. 이 지점에, 세포를 자극을 위하여 플레이팅하였다. 2.5×10^6 세포를 24-웰 플레이트에서 웰당 플레이팅하였고 2 ng/ml의 농도에서 IL-15의 존재 하에 ADT-1-4-2 또는 항-IgG1 아이소타입 대조군 항체로 자극하였다. 살아있는, 단일 CD45+ 종양-침윤 림프구 (TIL)를 mAb 자극 24 시간후 유세포 분석법에 의해 분석하였다.

[2096] **도 55a는** mAb 표적 관여의 표시로서 항체 자극시 $\delta 1$ TCR MFI를 도시한다. **도 55b는** 양성으로 게이팅된 $\delta 1$ 세포 상에서 CD3 발현의 MFI를 도시한다. $\delta 1$ 항체 클론 ADT1-4-2를 이용한 자극은 $\delta 1$ 세포를 관여시켰고 $\delta 1$ 세포 상에서 양쪽 $\delta 1$ 및 CD3의 하향-조절을 초래하였다. **조합된, 도 55c, d 및 e는** 본원에 기재된 대로 예시적 항- $\delta 1$ 항체를 이용한 종양-연관 $\delta 1$ T 세포의 활성화가 $\delta 1$ T 세포를 고갈시키지 않지만, CD3/ $\gamma \delta$ TCR 복합체를 관여 및 활성화시키고 이의 하향조절 및 표면 발현의 손실을 부여함을 도시한다. 구체적으로, **도 55c는** 웰당 총 $\gamma \delta$ + 및 $\gamma \delta$ + $\delta 1$ + 세포의 절대 수가 ADT-1-4-2 또는 항-IgG1 아이소타입 대조군을 이용한 자극 이후 일정하게 남아 있음을 도시한다. 일관되게 남아있는 $\delta 1$ T 세포의 절대 수에도 불구하고, **도**

55d는 V δ 1 TCR, $\gamma\delta$ TCR 및 CD3의 표면 발현을 ADT-1-4-2를 이용한 자극 이후 V δ 1 T 세포 상에서 하향조절하지만, 항-IgG1 아이소타입 대조군으로는 하지 않음을 도시한다. 대조적으로, TCR 신호전달에 연루되지 않은 분자인 CD45의 표면 발현을 ADT-1-4-2를 이용한 자극 이후 변화시키지 않는다. 도 55e는, V δ 1 T 세포가 회색으로 표시된, 도 55d에서 데이터 (mAb 농도 33.3 nM)를 표시하는 FACS 플롯을 도시한다. 여기에서 V δ 1+ T 세포는 CD3 및 $\gamma\delta$ 의 표면 발현이 아이소타입 대조군 (지시된 대로 최상부 패널)이 아닌 ADT-1-4-2를 이용한 자극 이후 하향조절됨에 따라 플롯의 최하부 좌측을 향해 대각선으로 이동하지만, CD45+의 전반적 % $\gamma\delta$ +는 양쪽 조건에서 유사하게 남아있다. V δ 1 발현에 관한 추가 게이팅 (최하부 패널)은 자극 이후 그리고 작은 분획 (~5%)이 확립된 V δ 1 TCR 양성 게이트로부터 움직이는 지점까지 그리고 V δ 1 '음성' 게이트까지 감소된 V δ 1 MFI를 구체적으로 보여준다 ('음성' 게이트에서 동반 ~5% 증가가 관찰됨). 조합된, 이들은 본원에 기재된 대로 항체를 이용한 V δ 1 TCR의 활성화가 V δ 1+ T 세포를 고갈시키지 않음을 예시하는 중요한 데이터이다. 이러한 발견 및 기타 등등으로부터 본 발명의 항체를 혈액, 조직 및 종양 상주 V δ 1+ T 세포의 활성화를 포함하는 기전을 통해서 질환 또는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 호전시키기 위해 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제로서 이용할 수 있다고 생각한다.

[2097] **실시예 33: V δ 1-FAP α 이중특이적 항체는 FAP α + 섬유아세포의 V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포 활성화 및 용해를 향상시킨다.**

[2098] 항-V δ 1 (ADT1-4-2), 항-FAP α (시브로투주맵에 기반됨) 및 항-V δ 1xFAP α (ADT1-4x시브로투주맵) (서열번호: 401 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 415) 항체의 그들의 표적 (즉 $\gamma\delta$ TCR 및 FAP α 의 V δ 1쇄)에의 결합의 결합 역학을 Reichert 4SPR 계기 (Reichert Technologies)를 사용하여 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 μ g/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 재조합 인간 V δ 1 헤테로이량체 또는 인간 FAP α 를 하기 파라미터로 100 nM의 농도에서 세포 위에 유동시켰다: 180 초 결합, 480 초 해리, 유속 25 μ L/분, 운용 완충액 PBS + 0.05 % Tween 20. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 56, A에 도시한다. KD 값은 다음과 같다:

항체	KD V δ 1 [nM]	KD FAP α [nM]
항-V δ 1 (ADT1-4-2)	0.14nM	n/a
항-FAP α (시브로투주맵에 기반됨)	n/a	3.9nM
항-V δ 1xFAP α (ADT1-4-2x 시브로투주맵)	0.26nM	1.4nM

[2099]

[2100] V δ 1-FAP α 이중특이적 항체의 결합을 15 분 동안 다양한 농도의 항-V δ 1 항체 또는 V δ 1 이중특이적 항체, 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 항-FAP α)과 FAP α ⁺ 표적 세포 또는 V δ 1⁺ 이펙터 세포를 인큐베이션시킴으로써 결정하였다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 항-인간 Fc 이차 항체와 추가 15 분 동안 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양은 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 56, B 내지 C에 도시한다.

[2101] V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포 활성화 및 탈라립화에 관한 V δ 1-FAP α 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, V δ 1 TCR 하향조절 및 CD107a 상향조절을 FAP α ⁺ 표적 세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항-V δ 1, 항-FAP α 및 항-V δ 1xFAP α 이중특이적 항체를 U-바닥 96-웰 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. FAP α ⁺ 표적 세포 (BJ 섬유아세포 또는 인간 진피 섬유아세포)를 20 분 동안 [0.5 μ M] CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였다. 피부 유래된 V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포를 배양 플라스크로부터 탈착하였고 세포 현탁액을 FAP α ⁺ 표적 세포와 1:1 혼합하였거나 배지로 1:1 희석하였다. 세포 현탁액을 웰당 2.5x10⁴ FAP α ⁺ 표적 세포의 존재 또는 부재 하에 웰당 2.5x10⁴ V δ 1 $\gamma\delta$ T-세포로 검정 플레이트에 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 200nM 내지 2pM 범위이다. 세포를 4°C에 30 분 동안 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen), V δ 1 TCR (MiltenyiBiotec) 및 aCD107a (Miltenyi) 표면 발현을 위하여 세정 및 염색 전에 37°C, 5% CO₂에 4 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 FACS 완충액에 세정하였고 암실에서 4°C에 밤새 인큐베이션하기 전에 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁시켰다. 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정된 V δ 1 TCR 및 CD107a 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하여 다음 날 유세포 분석법에 의해 측정하였다. 결과를 도 56 D-G에 도시한다.

[2102] 적당한 V δ 1 TCR 하향조절을 FAP α ⁺ 섬유아세포의 부재 하에서 관찰한다 (도 56, D). 하지만, FAP α ⁺ 섬유아세포

의 존재 하에서, 항-FAP α -V δ 1 이중특이적 항체는 TCR 하향조절을 크게 향상시킨다 (도 56, E). 이것은 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 V δ 1 TCR 하향조절에 관한 항-FAP α -V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 인접한 세포 상에서 중앙 특이적 항원 예컨대 FAP α 에의 결합을 통해 향상함을 보여준다.

[2103] 항-V δ 1x FAP α 이중특이적 항체 및 FAP α ⁺ 섬유아세포의 존재 하에서, CD107a (탈과립화의 마커)를 단클론성 대조군과 비교하여 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 상향조절한다 (도 56, G), FAP α ⁺ 섬유아세포가 존재하지 않는 때, CD107a를 단클론성 대조군과 비교하여 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 상향조절하지 않는다 (도 56, F), 이것은 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 CD107a 상향조절에 관한 항-FAP α -V δ 1 이중특이적 항체의 효과가 특이적이고 항-FAP α -V δ 1 이중특이적 항체가 FAP α ⁺ 세포의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포의 탈과립화 및 활성화를 향상시킴을 보여준다.

[2104] FAP α ⁺ 표적 세포 세포독성에 관한 FAP α -V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 Opera Phenix (Perkin Elmer)에서 고함량 공초점 이미징을 이용하여 결정하였다. FAP α ⁺ 표적 세포 (BJ 섬유아세포, 인간 진피 섬유아세포)를 384-웰 이미징 플레이트 (Perkin Elmer)에 씨딩하였고 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 이중특이적 항체 및 대조군을 검정 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 조직배양 플라스크로부터 탈착하였고 1:1의 이펙터:표적 비로 검정 플레이트에 첨가하기 전에 기저 성장 배지에서 재-현탁하였다. 최종 검정 항체 농도는 6.6nM 내지 66fM 범위이었다. 세포를 DRAQ7 (1:300 최종, Abcam) 및 Hoechst (1:1,000, Invitrogen)로 염색하기 전에 24 시간 동안 공-배양하였다. 살아있는 표적 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고함량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 Hoechst 염색의 크기, 형태, 질감 및 강도 그리고 DRAQ7 염색의 부재에 기반하여 정량화하였다. 결과를 도 56, H에 도시한다. 항-FAP α -V δ 1 이중특이적 항체의 존재 하에서, 섬유아세포 세포독성에서의 현저한 증가는 항-V δ 1 및 항-FAP α 대조군과 비교하여 관찰하였다 (도 56, H). 이것은 V δ 1 γ δ T-세포를 표적 세포와 직접적으로 브릿징하기가 V δ 1 γ δ T-세포의 활성화 및 세포독성 효과를 특이적으로 향상시킬 수 있음을 증명한다.

[2105] 결론: 항-V δ 1-FAP α 이중특이적 항체는, 상승된 V δ 1 TCR 하향조절, CD107a 상향조절, 및 FAP α ⁺ 섬유아세포의 용해에 의해 표시된, FAP α ⁺ 세포의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포의 향상된 활성화를 초래하는 V δ 1⁺ γ δ T-세포 및 FAP α 표적 세포에 특이적으로 결합한다.

[2106] 실시예 34: V δ 1-MSLN 이중특이적 항체는 MSLN⁺ 표적 세포의 V δ 1 γ δ T-세포 활성화 및 용해를 향상시킨다.

[2107] 항-V δ 1 (ADT1-4-2), 항-MSLN (메소텔린) (US 2014/0004121에 개시된 항체에 기반됨) 및 항-V δ 1xMSLN (ADT1-4-2xMSLN) (서열번호: 403 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 416) 항체의 그들의 표적 (즉 γ δ TCR 및 MSLN의 V δ 1 쇄)에의 결합의 결합 역학을 Reichert 4SPR 계기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 μ g/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 제조함 인간 V δ 1 헤테로이량체 또는 인간 MSLN을 하기 파라미터로 100 nM의 최상부 농도에서 세포 위에 유동시켰다: 180 초 결합, 480 초 해리, 유속 25 μ L/분, 운용 완충액 PBS + 0.05 % Tween 20. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 57, A에 도시한다. KD 값은 다음과 같다:

항체	KD V δ 1 [nM]	KD FAP α [nM]
항-V δ 1 (ADT1-4-2)	0.01nM	n/a
항-MSLN (US 2014/0004121에 개시된 항체에 기반됨)	n/a	0.52nM
항-V δ 1xMSLN (ADT1-4-2xMSLN)	0.026nM	0.87nM

[2108]

[2109] MSLN-V δ 1 이중특이적 항체의 결합을 15 분 동안 다양한 농도의 항-V δ 1 항체 또는 V δ 1 이중특이적 항체, 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 항-MSLN)과 MSLN⁺ 표적 세포 또는 V δ 1⁺ 이펙터 세포를 인큐베이션시킴으로써 결정하였

다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 항-인간 IgG 이차 항체와 추가 15 분 동안 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양을 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 57, B 내지 C에 도시한다.

[2110] V δ 1 γ δ T-세포 활성화 및 탈과립화에 관한 MSLN-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, V δ 1 TCR 하향조절 및 CD107a 상향조절을 MSLN⁺ 표적 세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항-V δ 1, 항-MSLN 및 항-V δ 1xMSLN 이중특이적 항체를 U-바닥 96-웰 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. MSLN⁺ 표적 세포 (OVCAR-3 또는 HeLa)를 20 분 동안 [0.5 μ M] CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였다. 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 배양 플라스크로부터 탈착하였고 세포 현탁액을 MSLN⁺ 표적 세포와 1:1 혼합하였거나 배지로 1:1 희석하였다. 세포 현탁액을 웰당 2.5x10⁴ MSLN⁺ 표적 세포의 존재 또는 부재 하에 웰당 2.5x10⁴ V δ 1 γ δ T-세포로 검정 플레이트에 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 200nM 내지 2pM 범위이다. 세포를 세정하기 전에 37°C, 5% CO₂에 4 시간 동안 인큐베이션하였고 4°C에 30 분 동안 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen), V δ 1 TCR (MiltenyiBiotec) 및 aCD107a (Miltenyi) 표면 발현을 위하여 염색하였다. 세포를 FACS 완충액에 세정하였고 암실에서 4°C에 밤새 인큐베이션하기 전에 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁하였다. 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정된 V δ 1 TCR 및 CD107a 발현 수준은 MACS Quant Analyzer 16을 사용하여 다음 날 유세포 분석법에 의해 측정하였다. 결과를 도 57 D-G에 도시한다.

[2111] 적당한 V δ 1 TCR 하향조절을 MSLN⁺ 표적 세포의 부재 하에서 관찰한다 (도 57, D). 하지만 MSLN⁺ OVCAR-3 세포의 존재 하에서, 항-MSLN-V δ 1 이중특이적 항체는 TCR 하향조절을 크게 향상시킨다 (도 57, E). 이것은 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 V δ 1 TCR 하향조절에 관한 항-MSLN-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 인접한 세포 상에서 종양 특이적 항원 예컨대 MSLN에 결합을 통해 향상시킴을 보여준다.

[2112] 항-V δ 1xMSLN 이중특이적 항체 및 MSLN⁺ OVCAR-3 세포의 존재 하에서, CD107a (탈과립화의 마커)를 단클론성 대조군과 비교하여 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 상향조절한다 (도 57, G), MSLN⁺ OVCAR-3 세포가 존재하지 않는 때, CD107a를 단클론성 대조군과 비교하여 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 상향조절하지 않는다 (도 57, F), 이것은 V δ 1 γ δ T-세포 상에서 CD107a 상향조절에 관한 항-MSLN-V δ 1 이중특이적 항체의 효과가 특이적이고 항-MSLN-V δ 1 이중특이적 항체가 MSLN⁺ 세포의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포의 탈과립화 및 활성화를 향상시킴을 보여준다.

[2113] MSLN⁺ 표적 세포 세포독성에 관한 MSLN-V δ 1 이중특이적 항체의 효과를 Opera Phenix (Perkin Elmer)에서 고함량 공초점 이미징을 이용하여 결정하였다. MSLN⁺ 표적 세포 (HeLa 또는 OVCAR-2)를 384-웰 이미징 플레이트 (Perkin Elmer)에 씨딩하였고 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 이중특이적 항체 및 대조군을 검정 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. 확장된 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포를 조직 배양 플라스크로부터 탈착하였고 1:1의 이펙터:표적 비로 검정 플레이트에 첨가하기 전에 기저 성장 배지에서 재-현탁하였다. 최종 검정 항체 농도는 6.6nM 내지 66fM 범위이었다. 세포를 DRAQ7 (1:300 최종, Abcam) 및 Hoechst (1:1,000, Invitrogen)로 염색하기 전에 24 시간 동안 공-배양하였다. 살아있는 표적 세포의 수를 결정하기 위해, 공초점 이미지를 10x 배율로 9개 시야를 포착하는 Opera Phenix 고함량 플랫폼을 사용하여 획득하였다. 살아있는 세포 카운트를 Hoechst 염색의 크기, 형태, 질감 및 강도 그리고 DRAQ7 염색의 부재에 기반하여 정량화하였다. 결과를 도 57, H에 도시한다. 항-MSLN-V δ 1 이중특이적 항체의 존재 하에서, 표적 세포 세포독성에서의 현저한 증가를 항-V δ 1 및 항-MSLN 대조군과 비교하여 관찰하였다 (도 57, H). 이것은 V δ 1 γ δ T-세포를 표적 세포와 직접적으로 브릿징하기가 V δ 1 γ δ T-세포의 활성화 및 세포독성 효과를 특이적으로 향상시킬 수 있음을 입증한다.

[2114] **결론:** 항-V δ 1xMSLN 이중특이적 항체는 상승된 V δ 1 TCR 하향조절, CD107a 상향조절, 및 MSLN⁺ 표적 세포의 용해에 의해 표시된, MSLN⁺ 세포의 존재 하에서 V δ 1 γ δ T-세포의 향상된 활성화를 초래하는 V δ 1⁺ γ δ T-세포 및 MSLN⁺ 표적 세포에 특이적으로 결합한다.

[2115] **실시예 35: V δ 1-PD-1 이중특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포 활성화를 향상시키고 PD-1/PD-L1 관문 억제를 차단한다**

[2116] 항-V δ 1 (ADT1-4-2), 항-PD-1 (펩트폴리주맵에 기반됨) 및 항-V δ 1xPD-1 (ADT1-4-2x펩트폴리주맵) (서열번호: 405 또는 서열번호: 438 및 서열번호: 417) 항체의 결합하다 (즉 γ δ TCR 및 PD-1의 V δ 1쇄)에의 결합의 결합

역학을 Reichert 4SPR 기기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 ug/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 제조합 인간 Vδ1 헤테로이량체 또는 인간 PD-1을 100 nM의 최상부 농도에서 세포 위에 유동시켰다. 결과를 도 58a에 도시한다. KD 값은 다음과 같다:

	VD1 KD [nM]	TIGIT KD [nM]
항-Vδ1 (ADT1-4-2)	0.29	n/a
항-PD-1 (펩트라이즈맵에 기반됨)	n/a	0.95
항-Vδ1x 항-PD-1 (ADT1-4-2x 펩트라이즈맵)	1.5	0.9

[2117]

[2118]

이중특이적 항체의 양쪽 표적 리간드에의 이중 결합을 평가하기 위해, 제조합 PD-1을 100nM에서 이중특이적 항체 위에 유동하기 전에 10ug/ml로 카르복시메틸 텍스트란 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 먼저 고정화하였다. Vδ1 γ δ TCR에 후속적으로 결합하는 능력을 그 다음 100nM에서 제조합 인간 Vδ1 헤테로이량체 위에 유동시킴으로써 평가하였다. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 58 B에 도시한다.

[2119]

항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체의 Vδ1 γ δ T-세포 및 PD-1⁺ 면역 세포에의 결합을 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 초기에 CD4 및 CD8 T-세포를 전혈에서 추출된 PBMC 연막으로부터 자기적 분류에 의해 음성으로 선택하였다. Dynabeads (Invitrogen)에 접합된 항-CD3/ 항-CD28 항체에 의한 활성화 이후, PD-1의 세포 표면 발현을 CD4 및 CD8 T-세포 상에서 검출하였다. 활성화된 T-세포 및 Vδ1 γ δ T-세포를 15 분 동안 다양한 농도의 항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 항-PD-1)과 인큐베이션하였다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 항-인간 IgG 이차 항체와 추가 15 분 동안 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양을 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 58 C, D에 도시한다.

[2120]

Vδ1 γ δ T-세포 활성화에 관한 항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, Vδ1 TCR 하향조절을 PD-1⁺ T-세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항-Vδ1, 항-PD-1 및 항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체를 검정 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. PD-1⁺ T-세포를 CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였고 피부 유래된 Vδ1 γ δ T-세포와 1:1 혼합하였거나 배지로 1:1 희석하였다. 세포 현탁액을 웰당 2.5×10^4 PD-1⁺ T-세포의 존재 또는 부재 하에서 웰당 2.5×10^4 Vδ1 γ δ T-세포로 검정 플레이트에 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 200nM 내지 2pM 범위이다. 세포를 세정하기 전에 37°C, 5% CO₂에 4 시간 동안 인큐베이션하였고 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen) 및 Vδ1 TCR (MiltenyiBiotec)에 대하여 염색하였다. 세포를 세정하였고 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁시켰다. VD1 TCR 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하는 유세포 분석법에 의해 측정된 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정하였다. 결과를 도 58 E, F에 도시한다.

[2121]

PD-1⁺ T-세포의 활성화에 관한 항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체의 효과를 평가하기 위해, PD-1⁺ NFAT Jurkat 세포 (Promega, JA2191)를 37°C, 5% CO₂에 5 시간 동안 항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체 또는 대조군 (PD-1 단클론성 항체 또는 항-RSVIgGx항-PD-1)과 인큐베이션하였다. 검정을 불투명, 백색 96-웰 플레이트에서 1μg/웰로 사전-코팅된 제조합 Vδ1 단백질의 존재 또는 부재 하에서 수행하였다. 5 시간후, Bio-Glo 루시퍼라제 시약 (Promega)을 1:1 비로 세포에 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 인큐베이션후 발광 신호를 BioTek 시너지 플레이트 판독기에서 검출하였다. 원시 발광 신호를 배수 상대 발광 단위 (RLU)로 전환하였다. 결과를 도 58 G에 도시한다.

[2122]

결론: 항-Vδ1xPD-1 이중특이적 항체는, 예를 들어 PD-1⁺ CD4 또는 CD8 T-세포를 통해 가교시킴으로써, 뿐만 아니라 CD4 또는 CD8 T-세포에서 PD-1/PD-L1 면역 관문 억제를 차단시킴으로써 Vδ1 γ δ T-세포의 활성화를 향상시킨다.

[2123]

실시예 36: Vδ1-4-1BB 이중특이적 항체는 Vδ1 γ δ T-세포 및 CD8 T-세포 활성화를 향상시킨다

[2124]

항-Vδ1 (ADT1-4-2), 항-4-1BB (우토밀루맵에 기반됨) 및 항-Vδ1x4-1BB (ADT1-4-2x우토밀루맵) (서열번호: 407 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 418) 항체의 그들의 표적 (즉 γ δ TCR 및 4-1BB의 Vδ1쇄)에의 결합의

결합 역학을 Reichert 4SPR 기기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 ug/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 재조합 인간 Vδ1 헤테로이량체 또는 인간 4-1BB를 100 nM의 최상부 농도에서 세포 위에 유동시켰다. 결과를 도 59 A에 도시한다. KD 값은 다음과 같다:

항체	KD VD1 [nM]	KD 4-1BB [nM]
항-Vδ1 (ADT1-4-2)	1.25nM	n/a
항-4-1BB (우토밀루맵에 기반됨)	n/a	32nM
항-RSVx 항-4-1BB	n/a	86nM
항-Vδ1x 항-4-1BB (ADT1-4-2x 우토밀루맵)	1.2nM	91nM

[2125]

[2126]

이중특이적 항체의 양쪽 표적 리간드와의 이중 결합을 평가하기 위해, 재조합 4-1BB를 100nM에서 이중특이적 항체 위에 유동하기 전에 10ug/ml로 카르복시메틸 텍스트란 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에 먼저 고정화하였다. Vδ1 γ δ TCR에 후속적으로 결합하는 능력을 그 다음 100nM에서 재조합 인간 Vδ1 헤테로이량체 위에 유동시킴으로써 평가하였다. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 59 B에 도시한다.

[2127]

항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체의 Vδ1 γ δ T-세포 및 4-1BB⁺ 면역 세포와의 결합을 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 초기에 CD8⁺ T-세포를 전혈에서 추출된 PBMC 연막으로부터 자기적 분류에 의해 음성으로 선택하였다. Dynabeads (Invitrogen)에 결합된 항-CD3/ 항-CD28 항체에 의한 활성화 이후, 4-1BB의 세포 표면 발현을 CD8 T-세포 상에서 상승시켰다. 활성화된 4-1BB⁺ CD8 T-세포 및 Vδ1 γ δ T-세포를 15 분 동안 다양한 농도의 항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 항-4-1BB)과 인큐베이션하였다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 항-인간 IgG 이차 항체와 추가 15 분 동안 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양을 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 59 C, D에 도시한다.

[2128]

Vδ1 γ δ T-세포 활성화에 관한 항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, Vδ1 TCR 하향조절을 4-1BB⁺ T-세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항-Vδ1, 항-4-1BB 및 항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체를 검정 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. 4-1BB⁺ CD8 T-세포를 CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였고 피부 유래된 Vδ1 γ δ T-세포와 1:1 혼합하였거나 배지로 1:1 희석하였다. 세포 현탁액을 웰당 2.5x10⁴ 4-1BB⁺ CD8 T-세포의 존재 또는 부재 하에서 웰당 2.5x10⁴ Vδ1 γ δ T-세포로 검정 플레이트에 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 200nM 내지 2pM 범위이다. 세포를 세정하기 전에 37°C, 5% CO₂에 4 시간 동안 인큐베이션하였고 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen) 및 Vδ1 TCR (MiltenyiBiotec)에 대하여 염색하였다. 세포를 세정하였고 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁시켰다. VD1 TCR 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하는 유세포 분석법에 의해 측정된, 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정하였다. 결과를 도 59 E, F에 도시한다.

[2129]

4-1BB⁺ T-세포의 활성화에 관한 항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체의 효과를 평가하기 위해, 4-1BB⁺ NFAT Jurkat 세포 (Promega, JA2191)를 37°C, 5% CO₂에 5 시간 동안 항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체 또는 대조군 (항-4-1BB 단클론성 항체 또는 항-RSVIgGx항-4-1BB)과 인큐베이션하였다. 검정을 불투명, 백색 96-웰 플레이트에서 1 μg/웰로 사전-코팅된 재조합 Vδ1 단백질의 존재 또는 부재 하에서 수행하였다. 5 시간후, Bio-Glo 루시페라제 시약 (Promega)을 세포에 1:1 비로 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 인큐베이션후 발광 신호를 BioTek 시너지 플레이트 판독기에서 검출하였다. 원시 발광 신호를 배수 상대 발광 단위 (RLU)로 전환하였다. 결과를 도 59 G에 도시한다.

[2130]

결론: 항-Vδ1x4-1BB 이중특이적 항체는, 예를 들어 4-1BB⁺ CD8 T-세포, 뿐만 아니라 활성화 4-1BB⁺ T-세포에 가교시킴으로써 Vδ1 γ δ T-세포의 활성화를 향상시킨다.

[2131] **실시예 37: Vδ1-OX40 이중특이적 항체는 Vδ1 γ δ T-세포 및 CD4 T-세포 활성화를 향상시킨다**

[2132] 항-Vδ1 (ADT1-4-2), 항-OX40 (포갈리주맵에 기반됨) 및 항-Vδ1xOX40 (ADT1-4-2x포갈리주맵) (서열번호: 409 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 419) 항체의 그들의 표적 (즉 γ δ TCR 및 OX40의 Vδ1쇄)에의 결합의 결합 역학을 Reichert 4SPR 계기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 ug/ml)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 재조합 인간 Vδ1 헤테로이량체 또는 인간 OX40을 100 nM의 최상부 농도에서 세포 위에 유동시켰다. 결과를 도 60, A에 도시한다. KD 값은 다음과 같다:

항체	KD Vδ1 [nM]	KD OX40 [nM]
항-Vδ1 (ADT1-4-2)	1.25nM	n/a
항-OX40 (포갈리주맵에 기반됨)	n/a	0.82nM
항-RSVx 항-OX40	n/a	1.84nM
항-Vδ1x 항-OX40 (ADT1-4-2x 포갈리주맵)	1.2nM	1.63nM

[2133]

[2134] 이중특이적 항체의 양쪽 표적 리간드에의 이중 결합을 평가하기 위해, 재조합 OX40을 100nM에서 이중특이적 항체 위에 유동하기 전에 10ug/ml로 카르복시메틸 텍스트란 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 먼저 고정화하였다. Vδ1 γ δ TCR에 후속적으로 결합하는 능력을 그 다음 100nM에서 재조합 인간 Vδ1 헤테로이량체 위에 유동시킴으로써 평가하였다. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 60, B에 도시한다.

[2135] 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체의 Vδ1 γ δ T-세포 및 OX40⁺ 면역 세포에의 결합을 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 초기에 CD4⁺ T-세포를 전혈에서 추출된 PBMC 연막으로부터 자기적 분류에 의해 음성으로 선택하였다. Dynabeads (Invitrogen)에 결합된 항-CD3/ 항-CD28 항체에 의한 활성화 이후, OX40의 세포 표면 발현을 CD4 T-세포 상에서 상승시켰다. 활성화된 OX40⁺ CD4 T-세포 및 Vδ1 γ δ T-세포를 15 분 동안 다양한 농도의 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 항-OX40)과 인큐베이션하였다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 항-인간 IgG 이차 항체와 추가 15 분 동안 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양을 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 60, C, D에 도시한다.

[2136] Vδ1 γ δ T-세포 활성화에 관한 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, Vδ1 TCR 하향조절을 OX40⁺ T-세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항-Vδ1, 항-OX40 및 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체를 검정 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. OX40⁺ CD4 T-세포를 CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였고 피부 유래된 Vδ1 γ δ T-세포와 1:1 혼합하였거나 배지로 1:1 희석하였다. 세포 현탁액을 웰당 2.5x10⁴ OX40⁺ CD4 T-세포의 존재 또는 부재 하에서 웰당 2.5x10⁴ Vδ1 γ δ T-세포로 검정 플레이트에 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 200nM 내지 2pM 범위이다. 세포를 세정하기 전에 37°C, 5% CO₂에 4 시간 동안 인큐베이션하였고 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen) 및 Vδ1 TCR (MiltenyiBiotec)에 대하여 염색하였다. 세포를 세정하였고 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁시켰다. Vδ1 TCR 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하는 유세포 분석법에 의해 측정된, 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정하였다. 결과를 도 60, E, F에 도시한다.

[2137] OX40⁺ T-세포의 활성화에 관한 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체의 효과를 평가하기 위해, OX40⁺ NFAT Jurkat 세포 (Promega, JA2191)를 37°C, 5% CO₂에 5 시간 동안 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체 또는 대조군 (OX40L (OX40 리간드), 항-OX40 또는 항-RSVIgGx항-OX40)과 인큐베이션하였다. 검정을 불투명, 백색 96-웰 플레이트에서 1μg/웰로 사전-코팅된 재조합 Vδ1 단백질의 존재 또는 부재 하에서 수행하였다. 5 시간후, Bio-Glo 루시퍼라제 시약 (Promega)을 세포에 1:1 비로 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 인큐베이션후 발광 신호를 BioTek 시너지 플레이트 판독기에서 검출하였다. 원시 발광 신호를 배수 상대 발광 단위 (RLU)로 전환하였다. 결과를 도 60, G에 도시한다.

[2138] **결론:** 항-Vδ1xOX40 이중특이적 항체는, 예를 들어 OX40⁺ CD4 T-세포, 뿐만 아니라 활성화 OX40⁺ T-세포에 가교

시킴으로써 V δ 1 γ δ T-세포의 활성화를 향상시킨다.

[2139] **실시예 38: V δ 1-TIGIT 이중특이적 항체는 V δ 1 γ δ T-세포 활성화를 향상시키고 TIGIT/PVR(CD155) 판문 억제를 차단한다**

[2140] 항-V δ 1 (ADT1-4-2), 항-TIGIT (티라글루탐에 기반됨) 및 항-V δ 1xTIGIT (ADT1-4-2x티라글루탐) (서열번호: 411 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420) 항체의 그들의 표적 (즉 γ δ TCR 및 TIGIT의 V δ 1쇄)에의 결합의 결합 역학을 Reichert 4SPR 계기 (Reichert Technologies)를 사용하는 SPR 분석에 의해 확립한다. 항체 (1.5 ug/mL)를 평면 단백질 A 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 코팅하여 대략 500 uRIU의 기준선에서 증가를 제공한다. 재조합 인간 V δ 1 헤테로이량체 또는 인간 TIGIT를 100 nM의 최상부 농도에서 세포 위에 유동시켰다. 결과를 도 61, A에 도시한다. KD 값은 다음과 같다:

항체	VD1 [nM]	KD	TIGIT [nM]	KD
항-V δ 1 (ADT1-4-2)	0.29		n/a	
항-TIGIT (티라글루탐에 기반됨)	n/a		0.3	
항-V δ 1x 항-TIGIT (ADT1-4-2x 티라글루탐)	1.9		0.3	

[2141]

[2142] 이중특이적 항체의 양쪽 표적 리간드에의 이중 결합을 평가하기 위해, 재조합 TIGIT를 100nM에서 이중특이적 항체 위에 유동하기 전에 10ug/ml로 카르복시메틸 텍스트란 센서 칩 (Reichert Technologies) 상에서 먼저 고정화하였다. V δ 1 γ δ TCR에 후속적으로 결합하는 능력을 그 다음 100nM에서 재조합 인간 V δ 1 헤테로이량체 위에 유동시킴으로써 평가하였다. 모든 실험을 실온에서 수행하였다. 결과를 도 61, B에 도시한다.

[2143]

항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체의 V δ 1 γ δ T-세포 및 TIGIT⁺ 면역 세포에의 결합을 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 초기에 CD4 및 CD8 T-세포를 전혈에서 추출된 PBMC 연막으로부터 자기적 분류에 의해 음성으로 선택하였다. Dynabeads (Invitrogen)에 접합된 항-CD3/ 항-CD28 항체에 의한 활성화 이후, 4-1BB의 세포 표면 발현을 CD4 및 CD8 T-세포 상에서 검출하였다. 활성화된 T-세포 및 V δ 1 γ δ T-세포를 15 분 동안 다양한 농도의 항-V δ 1x4-1BB 이중특이적 항체 또는 대조군 (IgG 대조군 또는 항-4-1BB)과 인큐베이션하였다. 세정후, 세포를 세정 및 고정화 전에 항-인간 IgG 이차 항체와 추가 15 분 동안 인큐베이션하였다. 각 세포 유형에 결합된 항체의 양을 유세포 분석법에 의해 결정하였다. 결과를 도 61, C, D에 도시한다.

[2144]

V δ 1 γ δ T-세포 활성화에 관한 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체의 효과를 결정하기 위해, V δ 1 TCR 하향조절을 TIGIT⁺ T-세포의 존재 하에서 정량화하였다. 간략히, 항-V δ 1, 항-TIGIT 및 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체를 검정 플레이트에 첨가하기 전에 PBS에 일련으로 희석하였다. TIGIT⁺ CD8 T-세포를 CellTrace CFSE 살아있는 세포 염료로 염색하였고 피부 유래된 V δ 1 γ δ T-세포와 1:1 혼합하였거나 배지로 1:1 희석하였다. 세포 현탁액을 웰당 2.5x10⁴ TIGIT⁺ CD8 T-세포의 존재 또는 부재 하에서 웰당 2.5x10⁴ V δ 1 γ δ T-세포로 검정 플레이트에 씨딩하였다. 최종 검정 항체 농도는 200nM 내지 2pM 범위이다. 세포를 세정하기 전에 37°C, 5% CO₂에 4 시간 동안 인큐베이션하였고 죽은 세포 (eFlour 520, Invitrogen) 및 V δ 1 TCR (MiltenyiBiotec)에 대하여 염색하였다. 세포를 세정하였고 Cell Fix (BD sciences)에 재현탁시켰다. VD1 TCR 발현 수준을 MACS Quant Analyzer 16을 사용하는 유세포 분석법에 의해 측정된, 중앙 형광 강도 (MFI)에 의해 결정하였다. 결과를 도 61, E, F에 도시한다.

[2145]

TIGIT⁺ T-세포의 활성화에 관한 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체의 효과를 평가하기 위해, TIGIT⁺ NFAT Jurkat 세포 (Promega, JA2191)를 37°C, 5% CO₂에 5 시간 동안 항-V δ 1xTIGIT 이중특이적 항체 또는 대조군 (항-TIGIT 단클론성 항체 또는 항-RSVIgGx항-TIGIT)과 인큐베이션하였다. 검정을 불투명, 백색 96-웰 플레이트에서 1 μ g/웰로 사전-코팅된 재조합 V δ 1 단백질의 존재 또는 부재 하에서 수행하였다. 5 시간후, Bio-Glo 루시퍼라제 시약 (Promega)을 세포에 1:1 비로 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 인큐베이션후 발광 신호를 BioTek 시너지 플레이트 판독기에서 검출하였다. 원시 발광 신호를 배수 상대 발광 단위 (RLU)로 전환하였다. 결과를 도 61, G에 도시한다.

- [2146] **결론:** 항- $\gamma\delta 1\alpha$ TIGIT 이중특이적 항체는 TIGIT⁺ CD8⁺ T-세포를 통해 가교시킴, 뿐만 아니라 CD8⁺ T-세포에서 TIGIT/CD155 면역 관련 여체를 차단시킴으로써 $\gamma\delta 1\alpha$ T-세포의 활성화를 향상시킨다.
- [2147] **실시예 39: 항- $\gamma\delta 1$ 항체는 ADCC를 유도하지 않는다.**
- [2148] ADCC 리포터 생물검정 (Promega)을 대조군 항체와 비교하여 항- $\gamma\delta 1$ 항체에 의해 유도된 ADCC (항체 의존적 세포-매개 세포독성)의 수준을 평가하는데 사용하였다.
- [2149] ADCC는 이펙터 세포가 항체에 의해 태깅되는 표적 세포를 사멸시키는 생물학적 현상을 지칭한다. 이펙터 세포는 그들의 Fc γ 수용체를 통해서 항체에 결합하고 후속적으로 표적 세포를 사멸시킨다. 여기에 제시된 ADCC 리포터 생물검정은 NFAT (활성화된 T-세포의 핵 인자) 경로를 통해서 유전자 전사의 활성화를 통해 ADCC의 조기 개시를 검출함으로써, 검정 내에서 테스트되는 항체의 잠재적 ADCC 작용 기전을 규명한다. 리포터 검정은, 이의 활성화 시, 반딧불이 루시퍼라제 효소의 추가 활성화를 유도하기 위해 추가로 조작되는 NFAT 경로에 연결된 고 친화도 Fc γ RIIIa 수용체를 발현시키는 이펙터 세포 (Jurkats)를 활용하는 조작된 시스템이다. 루시퍼라제 활성을 발생하는 ADCC의 수준과 상관관계가 있을 수 있는 발광 판독값으로 정량화한다.
- [2150] 이 검정을 항- $\gamma\delta 1$ 항체, 또는 적합하게 다중특이적 항체의 항- $\gamma\delta 1$ 아암이 ADCC 반응을 구동시킬지 여부를 이해하는데 활용하였다. 활용된 표적 세포는 $\gamma\delta 1\alpha$ TCR을 통해서 항- $\gamma\delta 1$ 항체에 결합하는 $\gamma\delta$ 세포이었다. ADCC 작용 기전이 실재한다면, 항- $\gamma\delta 1$ 항체는 검정 이펙터 세포 상에서 Fc γ 수용체를 결합시킬 것이고 발광 신호를 생성할 것이고; 신호가 생성되지 않으면, 이것은 ADCC가 발생하지 않음을 시사할 것이다.
- [2151] ADCC 리포터 생물검정 키트 (Promega)를 이 검정에 활용하였다. Bio-Glo 루시퍼라제 검정 완충액의 1개 병을 해동하였고 기질 병으로 이동되었다. 혼합물을 실온에서 4-6 시간 동안 유지시켰다. 희석 플레이트를 하기 항체에 대하여 10nM 내지 0.01nM (최종 농도) 범위의 항체 농도로 (3X 농도로) 제조하였다: 항- $\gamma\delta 1$ 항체 (ADT1-4-2), 동일한 항- $\gamma\delta 1$ 항체 그러나 Fc 불능 (L235A, G237A) (ADT1-4-2 LAGA), 리톡시맵, RSV 및 OKT3. 표적 세포 ($\gamma\delta$ 세포)를 25 μ l / 웰로 2개 검정 플레이트에 씨딩하였다. 그 다음 항체 희석 플레이트로부터 25 μ l의 적절한 항체 용액을 적절한 웰로 이동되었다. 이펙터 세포 (조작된 Jurkat 세포)를 온난 검정 완충액에 해동하였고, 4ml의 검정 완충액에 재현탁하였고, 25 μ l의 이펙터 세포 용액을 각 웰에 피펫팅하였다. 플레이트를 그 다음 37 °C에 4.5 시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 이후, 플레이트를 실온으로 평형화시켰고, 그 후 75 μ l Bio-Glo 루시퍼라제 검정 시약을 각 웰에 첨가하였고 플레이트를 실온에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 그 다음 플레이트로부터 (상대 광 단위 RLU로서) 발광 신호를 수집한 Biotek H4 플레이트 판독기를 사용하여 판독하였다. 배수 유도를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다: 유도의 배수 = RLU (유도된-배경) / RLU (항체 대조군 없음-배경).
- [2152] 양성 대조군으로서, OKT3 (항-CD3 항체)을 사용하였다. 추가의 양성 대조군으로서, Raji 세포를 대조군 웰에서 $\gamma\delta$ 세포 대신 씨딩하였다. Raji 세포는 항-CD20 항체, 리톡시맵과 활용한 때 강한 ADCC 반응을 입증하는데 사용된 흔히 허용된 세포주이다. 내부 대조군으로서 그리고 항- $\gamma\delta 1$ 항체가 $\gamma\delta$ 세포 상에서 $\gamma\delta 1$ 결합의 부재 하에 ADCC를 구동시키는지 여부를 이해하기 위해, 본 발명의 항- $\gamma\delta 1$ 항체 및 동일한 항- $\gamma\delta 1$ 항체 그러나 Fc-불능, L235A, G237A)를 이펙터 세포 단독으로 또한 첨가하였다.
- [2153] 결과를 도 62에 도시한다.
- [2154] **결론:** 강한 ADCC 반응을 Raji 세포와 리톡시맵을 사용하는 양성 대조군에서 보여주었고 심지어 더 강한 ADCC 반응을 $\gamma\delta$ 세포에 대해 OKT3으로 입증하였다. 대조로, ADCC 반응을 본 발명의 항- $\gamma\delta 1$ 항체, 동일한 항- $\gamma\delta 1$ 항체 그러나 또한 Fc 불능 L235A, G237A, 또는 RSV 음성 대조군을 사용하는 어느 한쪽 조건에서 검출하지 않았다. 이것은 이 시스템에서, $\gamma\delta 1$ 에 결합하는 본 발명의 항체 (예컨대 항- $\gamma\delta 1$ mAb 또는 항- $\gamma\delta 1$ 다중특이적 항체)가 ADCC 작용 기전의 증거를 보여주지 않음을 증명한다. 현저히, 심지어 Fc-가능 항- $\gamma\delta 1$ 항체는 $\gamma\delta$ T 세포를 고갈시키지 않고, 이는, 예를 들어 높은 Fc γ 종양 환경에서 기능성을 부가하는, 본원에 제시된 항- $\gamma\delta 1$ 항체에서 Fc 기능 유지하기의 옵션을 제공한다. 이것은 추가로 본원에 기재된 대로 이중특이적 항체 형식에 포함을 위한 이러한 항- $\gamma\delta 1$ 항체의 적합성을 강조한다.
- [2155] 적합하게, 단일특이적 형식으로 제공된 때 항체의 기능적 특성은 제2 항원에 추가적으로 특이적으로 결합하는 본 발명의 다중특이적 항체에 의해 공유된다.
- [2156] **구현예**

- [2157] 본 발명은 적어도 하기 넘버링된 구현예를 포함한다:
- [2158] 1. 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2159] 서열번호: 55 내지 78 및 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [2160] 서열번호: 82 내지 105 및 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [2161] 2. 구현예 1에 있어서, 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2162] 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역:
- [2163] 서열번호: 51, 52 및 130으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [2164] 서열번호: 53 및 131로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2; 및
- [2165] 서열번호: 55 내지 78 및 133 내지 143으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및/또는
- [2166] 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역:
- [2167] 서열번호: 79 및 144로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1;
- [2168] 서열번호: 80 및 145로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2; 및
- [2169] 서열번호: 82 내지 105 및 147 내지 157로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [2170] 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2171] 서열번호: 2 내지 25 및 107 내지 117로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄 가변 영역; 및/또는
- [2172] 서열번호: 27 내지 50 및 119 내지 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄 가변 영역.
- [2173] 4. 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- [2174] a. 서열번호: 55 내지 78 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및/또는
- [2175] b. 서열번호: 82 내지 105 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [2176] 5. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2177] a. 서열번호: 55 내지 78 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및/또는
- [2178] b. 서열번호: 82 내지 105 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3
- [2179] 6. 임의의 선행 구현예에 있어서, 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2180] a. 서열번호: 51 또는 서열번호: 52와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [2181] b. 서열번호: 53과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2;
- [2182] c. 서열번호: 79와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1; 및/또는
- [2183] d. 서열번호: 80과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2.
- [2184] 7. 임의의 선행 구현예에 있어서, 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2185] a. 서열번호: 51 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [2186] b. 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2;
- [2187] c. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1; 및/또는
- [2188] d. 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2.
- [2189] 8. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2190] a. 서열번호: 51, 53 및 55, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 82, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2191] b. 서열번호: 51, 53 및 56, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 83, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2192] c. 서열번호: 51, 53 및 57, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 84, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2193] d. 서열번호: 51, 53 및 58, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 85, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2194] e. 서열번호: 51, 53 및 59, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 86, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2195] f. 서열번호: 51, 53 및 60, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 87, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2196] g. 서열번호: 52, 53 및 61, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 88, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2197] h. 서열번호: 51, 53 및 62, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 89, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2198] i. 서열번호: 51, 53 및 63, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 90, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2199] j. 서열번호: 51, 53 및 64, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 91, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;

- [2200] k. 서열번호: 51, 53 및 65, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 92, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2201] l. 서열번호: 52, 53 및 66, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 93, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2202] m. 서열번호: 51, 53 및 67, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 94, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2203] n. 서열번호: 51, 53 및 68, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 95, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2204] o. 서열번호: 51, 53 및 69, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 96, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2205] p. 서열번호: 51, 53 및 70, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 97, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2206] q. 서열번호: 51, 53 및 71, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 98, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2207] r. 서열번호: 51, 53 및 72, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 99, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2208] s. 서열번호: 51, 53 및 73, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 100, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2209] t. 서열번호: 52, 53 및 74, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 101, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2210] u. 서열번호: 51, 53 및 75, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 102, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2211] v. 서열번호: 51, 53 및 76, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 103, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2212] w. 서열번호: 51, 53 및 77, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 104, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3; 또는
- [2213] x. 서열번호: 51, 53 및 78, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 79, 80 및 105, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3.
- [2214] 9. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2215] a. 서열번호: 2 내지 25 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는
- [2216] b. 서열번호: 27 내지 50 중 임의의 하나와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2217] 10. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2218] a. 서열번호: 2 내지 25 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH; 및/또는
- [2219] b. 서열번호: 27 내지 50 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2220] 11. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2221] a. 서열번호: 2와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 27과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2222] b. 서열번호: 3과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및

호: 49와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는

- [2244] x. 서열번호: 25와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 50과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2245] 12. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다음을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2246] a. 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2247] b. 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2248] c. 서열번호: 4의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2249] d. 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2250] e. 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 31의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2251] f. 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 32의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2252] g. 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 33의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2253] h. 서열번호: 9의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2254] i. 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 35의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2255] j. 서열번호: 11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2256] k. 서열번호: 12의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2257] l. 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2258] m. 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 39의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2259] n. 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2260] o. 서열번호: 16의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 41의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2261] p. 서열번호: 17의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 42의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2262] q. 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 43의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2263] r. 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 44의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2264] s. 서열번호: 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;

- [2265] t. 서열번호: 21의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 46의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2266] u. 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 47의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2267] v. 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 48의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2268] w. 서열번호: 24의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [2269] x. 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 50의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2270] 13. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IMGT 카파 경쇄 가변 서열 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린 이외 아미노산 잔기를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2271] 14. 구현예 13에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2272] 15. 구현예 13에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 아르기닌, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2273] 16. 구현예 13에 있어서, IMGT 카파 경쇄 가변 서열 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 글리신, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2274] 17. 구현예 13에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 류신 잔기인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2275] 18. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 ADT1-4-105, ADT1-4-107, ADT1-4-110, ADT1-4-112, ADT1-4-117, ADT1-4-19, ADT1-4-21, ADT1-4-31, ADT1-4-139, ADT1-4-4, ADT1-4-143, ADT1-4-53, ADT1-4-173, ADT1-4-2, ADT1-4-8, ADT1-4-82, ADT1-4-83, ADT1-4-3, ADT1-4-84, ADT1-4-86, ADT1-4-95, ADT1-4-1, ADT1-4-6 및 ADT1-4-138로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2276] 19. 구현예 18에 있어서, 항체가 모든 6개 CDR 영역에 걸쳐 1 내지 10, 1 내지 5 또는 1 내지 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2277] 20. 구현예 18 또는 구현예 19에 있어서, 항체가 모든 6개 CDR 영역에 걸쳐 최대 2 또는 최대 1개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2278] 21. 구현예 18 내지 20 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 모든 6개 CDR 영역에 걸쳐 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2279] 22. 구현예 18 내지 21 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1 내지 10, 1 내지 5 또는 1 내지 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2280] 23. 구현예 18 내지 22 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 하나 이상의 프레임워크 영역에서 최대 2 또는 최대 1개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2281] 24. 구현예 18 내지 23 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2282] 25. 구현예 18 내지 24 중 임의의 하나에 있어서, 아미노산 치환이 보존적 아미노산 치환인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2283] 26. 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- [2284] a. GDSVSSKSX₁A의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열;
- [2285] b. 서열번호: 53의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열
- [2286] c. X₂WX₃X₄X₅X₆DX₇의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 54가 아님;
- [2287] d. 서열번호: 79의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;
- [2288] e. 서열번호: 80의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및
- [2289] f. QQX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 81이 아님;
- [2290] 여기서 각각의 X₁ 내지 X₁₃은 자연 발생 아미노산임.
- [2291] 27. 구현예 26에 있어서, 다음인, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2292] a. X₁이 A 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2293] b. X₂가 S 및 T로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2294] c. X₃이 V, A 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2295] d. X₄가 G, E, 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2296] e. X₅가 Y 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2297] f. X₆이 V, A 및 P로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2298] g. X₇이 V, Y 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2299] h. X₈이 K, R 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2300] i. X₉가 S 및 K로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2301] j. X₁₀이 T, Q, A, E 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2302] k. X₁₁이 P, H 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2303] l. X₁₂가 Q, R, K, W, P, E 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택됨; 및
- [2304] m. X₁₃이 I, V 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택됨.
- [2305] 28. 구현예 26 또는 구현예 27에 있어서, 항체가 추가로 다음을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2306] a. 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열;
- [2307] b. 서열번호: 172의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열;
- [2308] c. 서열번호: 173의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열;
- [2309] d. 서열번호: 174의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열;
- [2310] e. 서열번호: 175의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열;
- [2311] f. 서열번호: 176의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열;
- [2312] g. 서열번호: 177 또는 178의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및
- [2313] h. 서열번호: 179, 180, 181 또는 182의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열.
- [2314] 29. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결

합 단편:

- [2315] a. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에 결합함;
- [2316] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1 (서열번호 308)에 임의로 결합함;
- [2317] c. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2318] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2319] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2320] 30. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2321] a. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 KD로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2322] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 KD로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2323] c. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 100nM 미만 (약 50nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2324] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐
- [2325] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2326] 31. 구현예 26에 있어서, 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2327] a. X_1 이 A 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2328] b. X_2 가 S 및 T로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2329] c. X_3 이 V, A 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2330] d. X_4 가 G, E, 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2331] e. X_5 가 Y 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2332] f. X_6 이 V, A 및 P로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2333] g. X_7 이 V, Y 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2334] h. X_8 이 K, R 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2335] i. X_9 가 S 및 K로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2336] j. X_{10} 이 T, Q, A, E 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2337] k. X_{11} 이 P 및 H로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2338] l. X_{12} 가 Q, R, K, W, P, E 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택됨; 및
- [2339] m. X_{13} 이 I, V 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택됨.
- [2340] 32. 구현예 31에 있어서, 항체가 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2341] a. 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열;
- [2342] b. 서열번호: 172의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열;
- [2343] c. 서열번호: 173의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열;

- [2344] d. 서열번호: 174의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열;
- [2345] e. 서열번호: 175의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열;
- [2346] f. 서열번호: 176의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열;
- [2347] g. 서열번호: 177의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및
- [2348] h. 서열번호: 179, 180, 181 또는 182의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열.
- [2349] 33. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2350] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2351] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2352] c. TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2353] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2354] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2355] 34. 구현예 26에 있어서, 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2356] a. X_1 이 A 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2357] b. X_2 가 S 및 T로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2358] c. X_3 이 V, A 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2359] d. X_4 가 G 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2360] e. X_5 가 Y 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2361] f. X_6 이 V, A 및 P로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2362] g. X_7 이 V, Y 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2363] h. X_8 이 K 및 R로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2364] i. X_9 가 S 및 K로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2365] j. X_{10} 이 T, Q, A 및 E로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2366] k. X_{11} 이 P 및 H로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2367] l. X_{12} 가 Q, K, W, P 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택됨; 및
- [2368] m. X_{13} 이 V 및 L로 이루어지는 군으로부터 선택됨.
- [2369] 35. 구현예 34에 있어서, 항체가 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2370] a. 서열번호: 170 또는 171의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열;
- [2371] b. 서열번호: 172의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열;
- [2372] c. 서열번호: 173의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열;
- [2373] d. 서열번호: 174의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열;
- [2374] e. 서열번호: 175의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열;

- [2375] f. 서열번호: 176의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열;
- [2376] g. 서열번호: 177의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및
- [2377] h. 서열번호: 179 또는 181의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열.
- [2378] 36. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2379] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2380] b. 약 50 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2381] c. TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2382] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2383] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2384] 37. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 영역 37-53 및/또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2385] 38. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2386] 39. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77로 이루어지는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2387] 40. 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2388] a. 서열번호: 133 내지 143 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및/또는
- [2389] b. 서열번호: 147 내지 157 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [2390] 41. 구현예 40에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2391] a. 서열번호: 133 내지 143 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR3; 및/또는
- [2392] b. 서열번호: 147 내지 157 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR3.
- [2393] 42. 구현예 40 내지 41 중 임의의 하나에 있어서, 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2394] a. 서열번호: 130과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [2395] b. 서열번호: 131과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2;
- [2396] c. 서열번호: 144와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1; 및/또는
- [2397] d. 서열번호: 145와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2.
- [2398] 43. 구현예 40 내지 42 중 임의의 하나에 있어서, 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2399] a. 서열번호: 130의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1;
- [2400] b. 서열번호: 131의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR2;

- [2401] c. 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1; 및/또는
- [2402] d. 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR2.
- [2403] 44. 구현예 40 내지 43 중 임의의 하나에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2404] a. 서열번호: 130, 131 및 133, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 147, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2405] b. 서열번호: 130, 131 및 134, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 148, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2406] c. 서열번호: 130, 131 및 135, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 149, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2407] d. 서열번호: 130, 131 및 136, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 150, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2408] e. 서열번호: 130, 131 및 137, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 151, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2409] f. 서열번호: 130, 131 및 138, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 152, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2410] g. 서열번호: 130, 131 및 139, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 153, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2411] h. 서열번호: 130, 131 및 140, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 154, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2412] i. 서열번호: 130, 131 및 141, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 155, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3;
- [2413] j. 서열번호: 130, 131 및 142, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 156, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3; 또는
- [2414] k. 서열번호: 130, 131 및 143, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 서열번호: 144, 145 및 157, 각각의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3.
- [2415] 45. 구현예 40 내지 44 중 임의의 하나에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2416] a. 서열번호: 107 내지 117 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH; 및/또는
- [2417] b. 서열번호: 119 내지 129 중 임의의 하나와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2418] 46. 구현예 40 내지 45 중 임의의 하나에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2419] a. 서열번호: 107 내지 117 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH; 및/또는

- [2420] b. 서열번호: 119 내지 129 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2421] 47. 구현예 40 내지 46 중 임의의 것에 있어서, 다음을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2422] a. 서열번호: 107과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 119와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2423] b. 서열번호: 108과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 120과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2424] c. 서열번호: 109와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 121과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2425] d. 서열번호: 110과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 122와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2426] e. 서열번호: 111과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 123과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2427] f. 서열번호: 112와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 124와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2428] g. 서열번호: 113과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 125와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2429] h. 서열번호: 114와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 126과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2430] i. 서열번호: 115와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 127과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2431] j. 서열번호: 116과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 128과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [2432] k. 서열번호: 117과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 129와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2433] 48. 구현예 40 내지 47 중 임의의 하나에 있어서, 다음을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2434] a. 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2435] b. 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2436] c. 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 121의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2437] d. 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 122의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2438] e. 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 123의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2439] f. 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 124의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2440] g. 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 125의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2441] h. 서열번호: 114의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 126의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;

- [2442] i. 서열번호: 115의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 127의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2443] j. 서열번호: 116의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 128의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [2444] k. 서열번호: 117의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 129의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2445] 49. 구현예 40 내지 48 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린 이외 아미노산 잔기를 갖는 카바 경쇄 가변 서열을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2446] 50. 구현예 49에 있어서, 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2447] 51. 구현예 49에 있어서, 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 아르기닌, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2448] 52. 구현예 49에 있어서, 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 글리신, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2449] 53. 구현예 49에 있어서, 경쇄 가변 서열의 IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 류신 잔기인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2450] 54. 구현예 40 내지 53 중 임의의 하나에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 ADT1-7-10, ADT1-7-15, ADT1-7-17, ADT1-7-18, ADT1-7-19, ADT1-7-20, ADT1-7-22 ADT1-7-23, ADT1-7-42, ADT1-7-3 및 ADT1-7-61로 이루어지는 군으로부터 선택된 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2451] 55. 구현예 54에 있어서, 항체가 모든 6개 CDR 영역에 걸쳐 1 내지 10, 1 내지 5 또는 1 내지 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2452] 56. 구현예 54 또는 55에 있어서, 항체가 모든 6개 CDR 영역에 걸쳐 최대 2 또는 최대 1 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2453] 57. 구현예 54 내지 56 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 모든 6개 CDR 영역에 걸쳐 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2454] 58. 구현예 54 내지 57 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1 내지 10, 1 내지 5 또는 1 내지 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2455] 59. 구현예 54 내지 55 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 하나 이상의 프레임워크 영역에서 최대 2 또는 최대 1개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2456] 60. 구현예 54 내지 59에 있어서, 항체가 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1 또는 2개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2457] 61. 구현예 55 내지 60 중 임의의 하나에 있어서, 아미노산 치환이 보존적 아미노산 치환인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2458] 62. 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2459] a. 서열번호: 130의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1 서열
- [2460] b. 서열번호: 131의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2 서열
- [2461] c. X₁X₂YX₃X₄AFDI의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 서열, 여기서 HCDR3 서열은 서열번호: 132가

아님;

d. 서열번호: 144의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1 서열;

e. 서열번호: 145의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2 서열; 및

f. QQX₅X₆X₇X₈LX₉T의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3 서열, 여기서 LCDR3 서열은 서열번호: 146이 아님;

여기서 각각의 X₁ 내지 X₉는 자연 발생 아미노산임.

63. 구현예 62에 있어서, 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

a. X₁이 D, I 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

b. X₂가 D 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

c. X₃이 N, E, D, Q 및 A로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

d. X₄가 D 및 E로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

e. X₅가 T 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

f. X₆이 A, G, Y 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

g. X₇이 S 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

h. X₈이 T, E 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택됨; 및

i. X₉가 L 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

64. 구현예 62 또는 구현예 63에 있어서, 항체가 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

a. 서열번호: 189의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열;

b. 서열번호: 190의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열;

c. 서열번호: 191의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열;

d. 서열번호: 192의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열;

e. 서열번호: 193 및 194의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열;

f. 서열번호: 195의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열;

g. 서열번호: 196의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및

h. 서열번호: 197의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열.

65. 구현예 40 내지 64 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편::

a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D로 인간 TRDV1에 결합함;

b. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC₅₀을 가짐;

c. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC₅₀을 가짐

d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC₉₀을 가짐.

66. 구현예 62에 있어서, 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

a. X₁이 D 및 V로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

- [2492] b. X_2 가 D 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2493] c. X_3 이 D, Q 및 A로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2494] d. X_4 가 D 및 E로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2495] e. X_5 가 S임;
- [2496] f. X_6 이 A 및 Y로 이루어지는 군으로부터 선택됨;
- [2497] g. X_7 이 S임;
- [2498] h. X_8 이 E 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택됨; 및
- [2499] i. X_9 가 L 및 D로 이루어지는 군으로부터 선택됨.
- [2500] 67. 구현예 66에 있어서, 항체가 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2501] a. 서열번호: 189의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR1 서열;
- [2502] b. 서열번호: 190의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR2 서열;
- [2503] c. 서열번호: 191의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR3 서열;
- [2504] d. 서열번호: 192의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HFR4 서열;
- [2505] e. 서열번호: 193의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR1 서열;
- [2506] f. 서열번호: 195의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR2 서열;
- [2507] g. 서열번호: 196의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR3 서열; 및
- [2508] h. 서열번호: 197의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LFR4 서열.
- [2509] 68. 구현예 40 내지 67 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2510] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2511] b. TCR 하향조절에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2512] c. TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2513] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가짐
- [2514] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가짐.
- [2515] 69. 구현예 40 내지 68 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 271의 아미노산 영역 5-20 및/또는 62-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2516] 70. 구현예 40 내지 69 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2517] 71. 구현예 40 내지 70 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77로 이루어지는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2518] 72. 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- [2519] 73. 구현예 72에 있어서, 항체가 구현예 4 내지 40 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2520] 74. 구현예 4 내지 40, 72 또는 73 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2521] a. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 KD로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2522] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 KD로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2523] c. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 100nM 미만 (약 50nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2524] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2525] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2526] 75. 구현예 4 내지 40, 72 또는 73 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2527] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2528] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2529] c. TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2530] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2531] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2532] 76. 구현예 4 내지 40, 72 또는 73 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2533] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2534] b. 약 50 nM 미만의 K_D로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2535] c. TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2536] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2537] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2538] 77. 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 VL 서열을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2539] 78. 구현예 77에 있어서, 항체가 구현예 41 내지 71 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2540] 79. 구현예 41 내지 71, 77 또는 78 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2541] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2542] b. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2543] c. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2544] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.

- [2545] 80. 구현예 41 내지 71, 77 또는 78 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2546] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2547] b. TCR 하향조절에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2548] c. TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2549] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및/또는
- [2550] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가짐.
- [2551] 81. 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도 성숙된 변이체이고, 모체 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음을 포함하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2552] a. 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2553] b. 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2554] c. 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2555] d. 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2556] e. 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2557] f. 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2558] g. 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2559] h. 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL;
- [2560] i. 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL; 또는
- [2561] j. 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL.
- [2562] 82. 구현예 72 내지 81 중 임의의 하나에 있어서, 친화도 성숙된 항체가, 예를 들어 Kd에 의해 측정된 경우에 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄의 결합에 대하여 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 500% 또는 더욱 바람직하게는 적어도 약 1000% 더 큰 친화도를 갖는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2563] 83. 구현예 72 내지 82 중 임의의 하나에 있어서, 친화도 성숙된 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상응하는 모체 VH 및 VL 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 96% 동일한 VH 및 VL 서열을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2564] 84. 구현예 72 내지 82 중 임의의 하나에 있어서, 친화도 성숙된 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편이 모체 항체 서열과 비교하여 최대 20, 예를 들어 최대 15, 예를 들어 최대 10개 아미노산 치환을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2565] 85. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 서열번호: 54를 갖는 VHCDR3 및 서열번호: 81을 갖는 VLCDR3을 포함하지 않고/거나, 항체가 서열번호: 132를 갖는 VHCDR3 및 서열번호: 146을 갖는 VLCDR3을 포함하지 않는, 항-

V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- [2566] 86. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 서열번호: 1을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 26을 갖는 VL 영역을 포함하지 않고/거나, 항체가 서열번호: 106을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 118을 갖는 VL 영역을 포함하지 않는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2567] 87. IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 세린 잔기가 아닌, 카파 경쇄 가변 서열을 포함하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2568] 88. 구현예 85에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 글리신, 알라닌, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2569] 89. 구현예 88에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 아르기닌, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2570] 90. 구현예 88에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 글리신, 발린, 메티오닌, 류신 및 이소류신으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2571] 91. 구현예 88에 있어서, IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 잔기가 류신 잔기인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2572] 92. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 IgG 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2573] 93. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 IgG1 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2574] 94. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 구현예 4 내지 40 또는 72 내지 76 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2575] 95. 항체가 다음을 특이적으로 결합시키는 다중특이적 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편:
- [2576] a. 제1 표적 에피토프, 여기서 제1 표적 에피토프는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄의 에피토프임; 및
- [2577] b. 제2 표적 에피토프.
- [2578] 96. 항체가 다음을 특이적으로 결합시키는 다중특이적 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편:
- [2579] a. 제1 표적 에피토프, 여기서 제1 표적 에피토프는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄의 에피토프임; 및
- [2580] b. 제2 표적 에피토프;
- [2581] 여기서 다중특이적 항체는 서열번호: 385; 서열번호: 386; 서열번호: 387; 서열번호: 314; ; 서열번호: 393; 서열번호: 394; 서열번호: 395; 서열번호: 397; 서열번호: 388;; 서열번호: 315; 서열번호: 316; 서열번호: 378; 서열번호: 379; 서열번호: 380; 서열번호: 382; 서열번호: 383; 서열번호: 384; 서열번호: 393; 서열번호: 396; 서열번호: 398; 서열번호: 399;; 서열번호: 401; 서열번호: 402; 서열번호: 403; 서열번호: 404; 서열번호: 405; 서열번호: 406; 서열번호: 407; 서열번호: 408; 서열번호: 409; 서열번호: 410; 서열번호: 411; 서열번호: 412; 서열번호: 413; 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 서열번호: 504 및 서열번호: 415; 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 서열번호: 505 및 서열번호: 415; 서열번호: 505 및 서열번호: 416; 서열번호: 505 및 서열번호: 419; 서열번호: 505 및 서열번호: 418; 서열번호: 421 및 서열번호: 422; 서열번호: 504 및 서열번호: 422; 서열번호: 423 및 서열번호: 424; 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 서열번호: 504 및 서열번호: 429; 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 서열번호: 414 및 서열번호: 431;; 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 414 및 서열번호: 435; 서열번호: 504 및 서열번호: 431; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 서열번호: 505 및 서열번호: 434; 서열번호: 505 및 서열번호: 435 ; 서열번호: 438 및 서열번호: 417; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을

포함함.

- [2582] 97. 구현예 1 내지 95 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 다음을 특이적으로 결합시키는 다중특이적 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편:
- [2583] a. 제1 표적 에피토프, 여기서 제1 표적 에피토프는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄의 에피토프임; 및
- [2584] b. 제2 표적 에피토프;
- [2585] 여기서 다중특이적 항체는 서열번호: 385; 서열번호: 386; 서열번호: 387; 서열번호: 314; ; 서열번호: 393; 서열번호: 394; 서열번호: 395; 서열번호: 397; 서열번호: 388;; 서열번호: 315; 서열번호: 316; 서열번호: 378; 서열번호: 379; 서열번호: 380; 서열번호: 382; 서열번호: 383; 서열번호: 384; 서열번호: 393; 서열번호: 396; 서열번호: 398; 서열번호: 399;; 서열번호: 401; 서열번호: 402; 서열번호: 403; 서열번호: 404; 서열번호: 405; 서열번호: 406; 서열번호: 407; 서열번호: 408; 서열번호: 409; 서열번호: 410; 서열번호: 411; 서열번호: 412; 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 서열번호: 504 및 서열번호: 415; 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 서열번호: 505 및 서열번호: 415; 서열번호: 505 및 서열번호: 416; 서열번호: 505 및 서열번호: 419; 서열번호: 505 및 서열번호: 418; 서열번호: 421 및 서열번호: 422; 서열번호: 504 및 서열번호: 422; 서열번호: 423 및 서열번호: 424; 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 서열번호: 504 및 서열번호: 429; 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 서열번호: 414 및 서열번호: 431;; 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 414 및 서열번호: 435; 서열번호: 504 및 서열번호: 431; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 435; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 서열번호: 505 및 서열번호: 434; 서열번호: 505 및 서열번호: 435 ; 서열번호: 438 및 서열번호: 417; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함함.
- [2586] 98. 구현예 94 또는 구현예 95에 있어서, 다중특이적 항체가 서열번호: 388;; ; 서열번호: 393; 서열번호: 394; 서열번호: 395; 서열번호: 396; 서열번호: 397; 서열번호: 398; 서열번호: 399;; 서열번호: 401; 서열번호: 402; 서열번호: 403; 서열번호: 404; 서열번호: 405; 서열번호: 406; 서열번호: 407; 서열번호: 408; 서열번호: 409; 서열번호: 410; 서열번호: 411; 서열번호: 412; ; 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 서열번호: 504 및 서열번호: 415; 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 서열번호: 505 및 서열번호: 415; 서열번호: 505 및 서열번호: 416; 서열번호: 505 및 서열번호: 419; 서열번호: 505 및 서열번호: 418; 서열번호: 414 및 서열번호: 431;; 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 431; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 435; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 서열번호: 505 및 서열번호: 434; 서열번호: 438 및 서열번호: 417; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편.
- [2587] 99. 구현예 96 내지 98 중 임의의 하나에 있어서, 제1 표적 에피토프가 구현예 37 내지 39 또는 69 내지 71 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 에피토프인, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편.
- [2588] 100. $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에 특이적으로 결합하고 임의의 선행 구현예의 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇄에의 결합을 경쟁하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2589] 101. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 Fc-가능해진, 항-V δ 1 항체 또는 항원-결합 단편.
- [2590] 102. 다음을 특징으로 하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2591] a. 이것이 결합하는 V δ 1 T-세포 상에서 TCR의 하향조절을 야기시킴;
- [2592] b. CDC 또는 ADCC를 나타내지 않음; 및
- [2593] c. V δ 1 T-세포를 고갈시키지 않음.

- [2594] 103. 구현예 102에 있어서, 항체가 ADCC 및/또는 CDC를 통해 생존가능한 $V\delta 1$ T+ 세포 집단의 약 30% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만의 고갈을 야기시키는, 항-TCR 델타 가변 1 (항- $V\delta 1$) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2595] 104. 구현예 102에 있어서, 항체가 IL-17A의 분비를 유도하지 않는, 항-TCR 델타 가변 1 (항- $V\delta 1$) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2596] 105. 구현예 102에 있어서, 항체가 동등한 CD3 항체에 의해 유도된 IL-17A 분비의 약 30% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만을 유도하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항- $V\delta 1$) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2597] 106. 구현예 102 내지 105 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 10 nM 미만의 KD로 인간 TRVD1에 결합하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항- $V\delta 1$) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2598] 107. 구현예 102 내지 106 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 5 nM 미만의 KD로 인간 TRVD1에 결합하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항- $V\delta 1$) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2599] 108. 구현예 102 내지 107 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 100 nM 미만의 KD로 사이노 TRVD1에 결합하는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2600] 109. 구현예 108에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 50 nM 미만의 KD로 사이노 TRVD1에 결합하는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2601] 110. 약 10 nM 미만의 KD로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 인간 가변 델타 1 ($V\delta 1$) 쇄에 특이적으로 결합하는, 항-TCR 델타 가변 1 (항- $V\delta 1$) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2602] 111. 구현예 110에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 구현예 1 내지 109 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2603] 112. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 100 nM 미만 또는 약 50 nM 미만의 KD로 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 사이노 가변 델타 1 ($V\delta 1$) 쇄에 결합하는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2604] 113. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 TCR 하향조절에 대하여 약 50 nM 미만, 바람직하게는 약 10 nM 미만의 IC50을 갖는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2605] 114. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 TCR 하향조절에 대하여 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 50 nM 미만의 IC90을 갖는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2606] 115. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만, 바람직하게는 약 5 nM 미만의 IC50을 갖는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2607] 116. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만의 IC90을 갖는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2608] 117. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 $V\delta 1$ T-세포 증식을 자극하는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2609] 118. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 100 nM 미만의 KD로 인간 TVRD1을 결합시키는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2610] 119. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 50 nM 미만의 KD로 인간 TVRD1을 결합시키는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2611] 120. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 10 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1을 결합시키는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2612] 121. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 5 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1을 결합시키는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2613] 122. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 1 nM 미만의 K_D 로 인간 TRDV1을 결합시키는, 항- $V\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- [2614] 123. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 100 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1을 결합시키는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2615] 124. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 50 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1을 결합시키는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2616] 125. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 IC50을 갖는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2617] 126. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 또는 약 5 nM 미만의 IC90을 갖는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2618] 127. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 IC50을 갖는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2619] 128. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 IC90을 갖는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2620] 129. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2621] a. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 인간 TRDV1 (서열번호 272 또는 306)에 결합함;
- [2622] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 결합 친화도 (K_D , 예를 들어 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우)로 사이노 TRDV1 (서열번호 308)에 임의로 결합함;
- [2623] c. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2624] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및
- [2625] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2626] 130. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2627] a. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2628] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2629] c. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 100nM 미만 (약 50nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2630] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및
- [2631] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2632] 131. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2633] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2634] b. 약 100 nM 미만 (바람직하게는 약 50 nM 미만)의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2635] c. TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2636] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및

- [2637] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2638] 132. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2639] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2640] b. 약 50 nM 미만의 K_D 로 사이노 TRDV1에 결합함;
- [2641] c. TCR 하향조절에 대하여 약 1nM 미만 (바람직하게는 약 0.5nM 미만)의 IC50 및 TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2642] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및
- [2643] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2644] 133. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2645] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2646] b. TCR 하향조절에 대하여 약 50nM 미만 (바람직하게는 약 10nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2647] c. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및
- [2648] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 50nM 미만의 IC90을 가짐.
- [2649] 134. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [2650] a. 약 10 nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 K_D 로 인간 TRDV1에 결합함;
- [2651] b. TCR 하향조절에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1nM 미만)의 IC50을 가짐;
- [2652] c. TCR 하향조절에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5nM 미만)의 IC90을 가짐;
- [2653] d. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 5nM 미만 (바람직하게는 약 1 nM 미만)의 IC50을 가짐; 및
- [2654] e. THP-1 세포 사멸에 대하여 약 10nM 미만 (바람직하게는 약 5 nM 미만)의 IC90을 가짐.
- [2655] 135. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2656] 136. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 가변 도메인 (예를 들면 VH 또는 VL), 디아바디, 미니바디 또는 전장 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2657] 137. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 scFv 또는 전장 항체, 예컨대 IgG1인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2658] 138. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IgA, IgD, IgE, IgG, IgM 또는 IgY 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2659] 139. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IgG 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2660] 140. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IgG1 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2661] 141. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 단클론성 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2662] 142. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 VH 및 VL을 포함하고, VH 및 VL 영역이 링커, 예컨대 폴리펩타이드 링커에 의해 연합되는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2663] 143. 구현예 142에 있어서, 링커가 (Gly4Ser)_n 형식을 포함하고, 식중 n = 1 내지 8인, 항-V δ 1 항체 또는 이의

항원-결합 단편.

- [2664] 144. 구현예 142에 있어서, 링커가 $[(\text{Gly}_4\text{Ser})_n(\text{Gly}_3\text{AlaSer})_m]_p$ 링커를 포함하고, 식중 n , m 및 $p = 1$ 내지 8인, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2665] 145. 구현예 142에 있어서, 링커가 서열번호: 291을 포함하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2666] 146. 구현예 142에 있어서, 링커가 서열번호: 291로 이루어지는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2667] 147. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 $\gamma\delta$ TCR의 V $\delta 1$ 쇄의 V 영역에서 에피토프에 단지 결합하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2668] 148. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호: 272, 서열번호: 306 또는 서열번호: 308의 아미노산 잔기 1-90 내에서 에피토프에 단지 결합하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2669] 149. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 $\gamma\delta$ TCR의 V $\delta 1$ 쇄의 CDR3에서 발견된 에피토프에 결합하지 않는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2670] 150. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호: 272의 아미노산 영역 91-105 (CDR3) 내에서 에피토프에 결합하지 않는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2671] 151. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 다음의 아미노산 영역 내에서 에피토프에 결합하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2672] (i) 서열번호: 272의 3-20; 및/또는
- [2673] (ii) 서열번호: 272의 37-77.
- [2674] 152. 구현예 151에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 영역 37-53 및/또는 59-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2675] 153. 구현예 151에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77을 포함하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2676] 154. 구현예 151에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 37, 42, 50, 53, 59, 64, 68, 69, 72, 73 및 77로 이루어지는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2677] 155. 구현예 151에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 영역 5-20 및/또는 62-77 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2678] 156. 구현예 151에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77을 포함하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2679] 157. 구현예 151에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 결합된 에피토프가 서열번호: 272의 아미노산 잔기 5, 9, 16, 20, 62, 64, 72 및 77로 이루어지는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2680] 158. 임의의 선행 구현예에 있어서, 에피토프가 $\gamma\delta$ T 세포의 활성화 에피토프인, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2681] 159. 구현예 158에 있어서, 활성화 에피토프의 결합이 (i) $\gamma\delta$ TCR을 하향조절하고/거나; (ii) $\gamma\delta$ T 세포의 탈과립화를 활성화하고/거나; (iii) $\gamma\delta$ T 세포 매개된 사멸을 촉진시키는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2682] 160. 구현예 158 또는 159에 있어서, 활성화 에피토프의 결합이 CD107a, CD25, CD69 및/또는 Ki67의 발현을 상향조절하는, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2683] 161. 임의의 선행 구현예에 있어서, 항체가 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR) 및 제2 항원의 가변 델타 1 (V $\delta 1$) 쇄를 특이적으로 결합시키거나, $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V $\delta 1$) 쇄 상에서 2개 상이한 에피토프를 결합시키는 다중특이적 항체인, 항-V $\delta 1$ 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- [2684] 162. 구현예 161에 있어서, 제2 항원이 세포 표면 단백질인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2685] 163. 구현예 161 또는 162에 있어서, 제2 항원이 V δ 1+ T 세포 상에 있는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2686] 164. 구현예 161 또는 162에 있어서, 제2 항원이 V δ 1 세포 상에 있지 않는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2687] 165. 구현예 161 또는 162 또는 163에 있어서, 제2 항원이 면역 세포 상에 있는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2688] 166. 구현예 161 내지 165 중 임의의 하나에 있어서, 제2 항원이 암 항원 또는 암-연관 항원인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2689] 167. 구현예 166에 있어서, 암 항원 또는 암-연관 항원이 종양 연관된 항원 (TAA)인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2690] 168. 구현예 166에 있어서, 암 항원 또는 암-연관 항원이 AFP, AKAP-4, ALK, 알파-태아단백질, 안드로겐 수용체, B7H3, BAGE, BCA225, BCAA, Bcr-abl, 베타-카테닌, 베타-HCG, 베타-인간 융모성 생식샘자극호르몬, BORIS, BTAA, CA 125, CA 15-3, CA 195, CA 19-9, CA 242, CA 27.29, CA 72-4, CA-50, CAM 17.1, CAM43, 탄산탈수효소 IX, 암배 항원, CD22, CD33/IL3Ra, CD68WP1, CDK4, CEA, 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4), c-Met, 공-029, CSPG4, 사이클린 B1, 사이클로필린 C-연관 단백질, CYP1B1, E2A-PRL, EGFR, EGFRvIII, ELF2M, EpCAM, EphA2, EphrinB2, 엡스타인 바 바이러스 항원 EBVA, ERG (TMPRSS2ETS 융합 유전자), ETV6-AML, FAP, FGF-5, Fos-관련 항원 1, 푸코실 GM1, G250, Ga733WEpCAM, GAGE-1, GAGE-2, GD2, GD3, 신경교종-연관 항원, GloboH, 당지질 F77, GM3, GP 100, GP 100 (Pmel 17), H4-RET, HER-2/neu, HER-2/Neu/ErbB-2, 고-분자량 흑색종-연관 항원 (HMW-MAA), HPV E6, HPV E7, hTERT, HTgp-175, 인간 텔로머라제 역전사효소, 이디오타입, IGF-I 수용체, IGF-II, IGH-IGK, 인슐린 성장 인자 (IGF)-I, 장 카르복실 에스테라제, K-ras, LAGE-1a, LCK, 렉틴-반응성 AFP, 레구메인, LMP2, M344, MA-50, Mac-2 결합 단백질, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGE, MAGE A1, MAGE A3, MAGE-1, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, MART-1, MART-1/MelanA, M-CSF, 흑색종-연관 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 (MCSP), 메소텔린, MG7-Ag, ML-IAP, MN-CA IX, MOV18, MUC1, Mum-1, hsp70-2, MYCN, MYL-RAR, NA17, NB/70K, 뉴런-신경교 항원 2 (NG2), 호중구 엘라스타제, nm-23H1, NuMa, NY-BR-1, NY-CO-1, NY-ESO, NY-ESO-1, NY-ESO-1, OY-TES1, p15, p16, p180erbB3, p185erbB2, p53, p53 돌연변이체, Page4, PAX3, PAX5, PDGFR-베타, PLAC1, 폴리시알산, 전립선-암종 종양 항원-1 (PCTA-1), 전립선-특이적 항원, 전립선 산성 포스파타제 (PAP), 프로테이나제3 (PR1), PSA, PSCA, PSMA, RAGE-1, Ras, Ras-돌연변이체, RCAS1, RGS5, RhoC, ROR1, RU1, RU2 (AS), SART3, SDCCAG16, sLe(a), 정자 단백질 17, SSX2, STn, 수르비빈, TA-90, TAAL6, TAG-72, 텔로머라제, 티로글로불린, Tie 2, TLP, Tn, TPS, TRP-1, TRP-2, TRP-2, TSP-180, 티로시나제, VEGF, VEGFR2, VISTA, WT1, XAGE 1, 43-9F, 5T4, 및 791Tgp72로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2691] 169. 구현예 161 내지 168 중 임의의 하나에 있어서, 다중특이적 항체가 T-세포 인게이지 이중특이적 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2692] 170. 구현예 161 내지 169 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 항원이 CD19, Her2, EGFR, FAP α 또는 MSLN인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2693] 171. 구현예 161 내지 170 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 항원이 CD19인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2694] 172. 구현예 171에 있어서, 항체가 서열번호: 314, 서열번호: 315, 서열번호: 316, 서열번호: 396 및 서열번호: 397, 서열번호: 421 및 서열번호: 422, 서열번호: 504 및 서열번호: 422, 서열번호: 423 및 서열번호: 424로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2695] 173. 구현예 161 내지 170 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 항원이 Her2 (CD340)인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2696] 174. 구현예 173에 있어서, 항체가 서열번호: 393, 서열번호: 394, 서열번호: 395, 서열번호: 398, 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 및 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 및 서열번호: 505 및 서열번호: 434로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단

편.

- [2697] 175. 구현예 161 내지 170 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 항원이 EGFR인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2698] 176. 구현예 175에 있어서, 항체가 서열번호: 378; 서열번호: 379; 서열번호: 380; 서열번호: 382; 서열번호: 383; 서열번호: 384; 서열번호: 385; 서열번호: 386; 서열번호: 387; 서열번호: 388; ; 서열번호: 399; ; 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 서열번호: 414 및 서열번호: 431; 서열번호: 504 및 서열번호: 431; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; ; 서열번호: 504 및 서열번호: 435; 서열번호: 414 및 서열번호: 435 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 435;를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2699] 177. 구현예 161 내지 170 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 항원이 FAP α 인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2700] 178. 구현예 177에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2701] a. 서열번호: 458의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 459의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 460의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2702] b. 서열번호: 461의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 462의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 463의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2703] 179. 구현예 178에 있어서, 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2704] a. 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2705] b. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2706] 180. 구현예 177에 있어서, 서열번호: 456의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 457의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2707] 181. 구현예 180에 있어서, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2708] 182. 구현예 177 내지 181 중 임의의 하나에 있어서, 서열번호: 402를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2709] 183. 구현예 177 내지 182 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 서열번호: 401; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 415를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2710] 184. 구현예 161 내지 170 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 항원이 MSLN인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2711] 185. 구현예 184에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2712] a. 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 467의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 468의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2713] b. 서열번호: 469의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2714] 186. 구현예 185에 있어서, 추가로 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2715] a. 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2716] b. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

- [2717] 187. 구현예 184에 있어서, 서열번호: 464의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 465의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2718] 188. 구현예 187에 있어서, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2719] 189. 구현예 184 내지 188 중 임의의 하나에 있어서, 서열번호: 404를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2720] 190. 구현예 184 내지 189 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 서열번호: 403; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 416을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2721] 191. 구현예 161 내지 165 중 임의의 하나에 있어서, 제2 항원이 면역조절성 항원인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2722] 192. 구현예 191에 있어서, 면역조절성 항원이 B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), B7-DC (CD273), B7-H1 (CD274), B7-H2 (CD275), B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), B7-H5 (VISTA), BTLA (CD272), 4-1BB (CD137), CD137L, CD24, CD27, CD28, CD38, CD40, CD40L (CD154), CD54, CD59, CD70, CTLA4 (CD152), CXCL9, GITR (CD357), HVEM (CD270), ICAM-1 (CD54), ICOS (CD278), LAG-3 (CD223), OX40 (CD134), OX40L (CD252), PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274), TIGIT, CD314, CD334, CD335, CD337, 및 TIM-3 (CD366)으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2723] 193. 구현예 191 또는 192에 있어서, 제2 항원이 자극성 면역 관문 분자인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2724] 194. 구현예 191 또는 192에 있어서, 제2 항원이 억제성 면역 관문 분자인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2725] 195. 구현예 191 또는 192에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 에피토프가 PD-1, 4-1BB (CD137), OX40 또는 TIGIT의 에피토프인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2726] 196. 구현예 191 또는 192에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 에피토프가 PD-1의 에피토프인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2727] 197. 구현예 196에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2728] a. 서열번호: 474의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2729] b. 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 478의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 479의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2730] 198. 구현예 197에 있어서, 다음을 추가로 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2731] a. 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2732] b. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2733] 199. 구현예 195에 있어서, 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2734] 200. 구현예 199에 있어서, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2735] 201. 구현예 195 내지 200 중 임의의 하나에 있어서, 서열번호: 406을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2736] 202. 구현예 195 내지 201 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 서열번호: 405; 또는 서열번호: 438 및 서열번호: 417을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- [2737] 203. 구현예 191 또는 192에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 에피토프가 4-1BB (CD137)의 에피토프인, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2738] 204. 구현예 203에 있어서, 다음을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2739] a. 서열번호: 482의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 483의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 484의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2740] b. 서열번호: 485의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 486의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 487의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2741] 205. 구현예 204에 있어서, 다음을 추가로 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2742] a. 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2743] b. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2744] 206. 구현예 203에 있어서, 서열번호: 480의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2745] 207. 구현예 206에 있어서, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2746] 208. 구현예 203 내지 207 중 임의의 하나에 있어서, 서열번호: 408을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2747] 209. 구현예 203 내지 208 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 서열번호: 407; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 418을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2748] 210. 구현예 191 또는 192에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 에피토프가 OX40의 에피토프인, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2749] 211. 구현예 210에 있어서, 다음을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2750] a. 서열번호: 490의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 491의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 492의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2751] b. 서열번호: 493의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 494의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 495의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2752] 212. 구현예 211에 있어서, 다음을 추가로 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2753] a. 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2754] b. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2755] 213. 구현예 210에 있어서, 서열번호: 488의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 489의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2756] 214. 구현예 213에 있어서, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2757] 215. 구현예 210 내지 214 중 임의의 하나에 있어서, 서열번호: 410을 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2758] 216. 구현예 210 내지 215 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 서열번호: 409; 또는 서열번호: 414 및 서열번호: 419를 포함하는, 항-Vδ1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2759] 217. 구현예 191 또는 192에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고, 제2 에피토프가 TIGIT의 에피토프인, 항-Vδ

1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

- [2760] 218. 구현예 217에 있어서, 다음을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2761] a. 서열번호: 498의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 499의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 500의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2762] b. 서열번호: 501의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 502의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 503의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2763] 219. 구현예 218에 있어서, 다음을 추가로 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편
- [2764] a. 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR2 및 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [2765] b. 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR2 및 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- [2766] 220. 구현예 217에 있어서, 서열번호: 496의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 497의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2767] 221. 구현예 220에 있어서, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VH 및 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 VL을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2768] 222. 구현예 217 내지 221 중 임의의 하나에 있어서, 서열번호: 412를 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2769] 223. 구현예 217 내지 222 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 서열번호: 411; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2770] 224. 구현예 161 내지 223 중 임의의 하나에 있어서, 제2 항원이 분화 CD 항원의 클러스터인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [2771] 225. 구현예 224에 있어서, CD 항원이 CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD2, CD3, CD3d, CD3e, CD3g, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD8a, CD8b, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD13, CD14, CD15, CD16, CD16a, CD16b, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32A, CD32B, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60a, CD60b, CD60c, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD63, CD64a, CD65, CD65s, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD66f, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75s, CD77, CD79A, CD79B, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85A, CD85B, CD85C, CD85D, CD85F, CD85G, CD85H, CD85I, CD85J, CD85K, CD85M, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140A, CD140B, CD141, CD142, CD143, CD144, CDw145, CD146, CD147, CD148, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD158, CD158A, CD158B1, CD158B2, CD158C, CD158D, CD158E1, CD158E2, CD158F1, CD158F2, CD158G, CD158H, CD158I, CD158J, CD158K, CD159a, CD159c, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167a, CD167b, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD172g, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD177, CD178, CD179a, CD179b, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CDw198, CDw199, CD200, CD201, CD202b, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CDw210a, CDw210b, CD211, CD212, CD213a1, CD213a2, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218a, CD218b, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235a, CD235b, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240CE, CD240D, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283,

CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CDw293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300A, CD300C, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD344, CD349, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD357, CD358, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, 및 CD371로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2772] 226. 구현예 161 내지 225 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2773] 227. 구현예 161 내지 226 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체이고 CrossMab, DAF (투-인-원), DAF (포-인-원), DutaMab, DT-IgG, κ λ -바디, 직교 Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zyboby, DVI-IgG(포-인-원), 나노바디, Nanoby-HAS, BiTE, 디아바디, DART, TandAb, sc디아바디, sc디아바디-CH3, 디아바디-CH3, 삼중 바디, 모리슨 형식, 미니항체, 미니바디, TriBi 미니바디, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂, F(ab)₂-scFv₂, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCAb, sc디아바디-Fc, 디아바디-Fc, 탠덤 scFv-Fc, 인트라바디, 독 앤드 룩, ImmTAC, HSA바디, sc디아바디-HAS, 탠덤 scFv-독소, IgG-IgG, ov-X-Body, 듀오바디, mab² 및 scFv1-PEG-scFv2로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2774] 228. 구현예 161 내지 227 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체 접합체 (예컨대 IgG2, scFv, 탠덤 scFv, F(ab')₂, KIH 이중특이적 항체, 모리슨 형식 이중특이적 항체 (IgG-HC-scFv), 디아바디, 트리아바디, 미니바디 또는 전장 이중특이적 항체인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2775] 229. 구현예 161 내지 225 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 이중특이적 항체가 아닌, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2776] 230. 임의의 선행 구현예에 있어서, 다중특이적 항체가 약 70KDa 초과인, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2777] 231. 구현예 161 내지 230 중 임의의 하나에 있어서, 다중특이적 항체가 서열번호: 385, 서열번호: 386, 서열번호: 387, 서열번호: 314, , 서열번호, 서열번호: 394, 서열번호: 395, 서열번호: 397, 서열번호: 402, 서열번호: 404, 서열번호: 406, 서열번호: 408, 서열번호: 410, 서열번호: 412 및 서열번호: 413으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편..

[2778] 232. 구현예 161 내지 230 중 임의의 하나에 있어서, 다중특이적 항체가 서열번호: 388; ; 서열번호: 315; 서열번호: 316; 서열번호: 378; 서열번호: 379; 서열번호: 380; 서열번호: 382; 서열번호: 383; 서열번호: 384; 서열번호: 393; 서열번호: 396; 서열번호: 398; 서열번호: 399;; 서열번호: 401; 서열번호: 403; 서열번호: 405; 서열번호: 407; 서열번호: 409; 서열번호: 411; 서열번호: 414 및 서열번호: 415; 서열번호: 414 및 서열번호: 416; 서열번호: 414 및 서열번호: 419; 서열번호: 414 및 서열번호: 418; 서열번호: 504 및 서열번호: 415; 서열번호: 504 및 서열번호: 416; 서열번호: 504 및 서열번호: 419; 서열번호: 504 및 서열번호: 418; 서열번호: 505 및 서열번호: 415; 서열번호: 505 및 서열번호: 416; 서열번호: 505 및 서열번호: 419; 서열번호: 505 및 서열번호: 418; 서열번호: 421 및 서열번호: 422; 서열번호: 504 및 서열번호: 422; 서열번호: 423 및 서열번호: 424; 서열번호: 425 및 서열번호: 426; 서열번호: 421 및 서열번호: 437; 서열번호: 504 및 서열번호: 437; 서열번호: 423 및 서열번호: 427; 서열번호: 425 및 서열번호: 428; 서열번호: 421 및 서열번호: 429; 서열번호: 504 및 서열번호: 429; 서열번호: 423 및 서열번호: 430; 서열번호: 414 및 서열번호: 431;; 서열번호: 414 및 서열번호: 433; 서열번호: 414 및 서열번호: 434; 서열번호: 414 및 서열번호: 435; 서열번호: 504 및 서열번호: 431;; 서열번호: 504 및 서열번호: 433; 서열번호: 504 및 서열번호: 434; 서열번호: 504 및 서열번호: 435; 서열번호: 505 및 서열번호: 431; 서열번호: 505 및 서열번호: 433; 서열번호: 505 및 서열번호: 434; 서열번호: 505 및 서열번호: 435;; 서열번호: 438 및 서열번호: 417; 또는 서열번호: 439 및 서열번호: 420을 포함하는, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[2779] 233. 임의의 선행 구현예에 정의된 바와 같은 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는, 폴리뉴클

레오타이드 서열.

- [2780] 234. 서열번호: 199 내지 222, 224 내지 247, 249 내지 259 또는 261 내지 271과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항-V δ 1 항체 또는 이의 항체 결합 단편을 인코딩하는, 폴리뉴클레오타이드 서열.
- [2781] 235. 구현예 233 또는 구현예 234에 정의된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 발현 벡터.
- [2782] 236. 임의로 숙주 세포가 재조합 숙주 세포인, 구현예 233 또는 구현예 234에 정의된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 구현예 235에 정의된 바와 같은 발현 벡터를 포함하는, 숙주 세포.
- [2783] 237. 구현예 236에 있어서, VH 서열을 인코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열, 및 VL 서열을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 숙주 세포.
- [2784] 238. 구현예 236에 있어서, VH 서열을 인코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 발현 벡터, 및 VL 서열을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 발현 벡터를 포함하는, 숙주 세포.
- [2785] 239. 구현예 236에 있어서, VH 서열을 인코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열 및 VL 서열을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함하는, 숙주 세포.
- [2786] 240. 구현예 236 내지 239 중 임의의 하나에 있어서, 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터가 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 융합된 막 앵커 또는 막관통 도메인을 인코딩하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 세포의 세포외 표면 상에서 제시되는, 숙주 세포.
- [2787] 241. 세포 배양 배지에서 구현예 236 내지 240 중 임의의 하나의 숙주 세포를 배양하기를 포함하는, 구현예 1 내지 232 중 임의의 하나의 임의의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는, 방법.
- [2788] 242. 구현예 241에 있어서, 배양 배지로부터 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 분리됨을 추가로 포함하는, 방법.
- [2789] 243. IMGT 넘버링 시스템에 따라 위치 74에서 세린을 갖는 카파 경쇄를 포함하는 항체를 제공하기, 및 세린을 상이한 아미노산으로 돌연변이하기를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 돌연변이 방법.
- [2790] 244. 구현예 243에 있어서, 항체가 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.
- [2791] 245. 구현예 243 또는 구현예 244에 있어서, 항체가 돌연변이가 도입되기 전후 양쪽 서열번호: 1과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 갖는 항체인, 방법.
- [2792] 246. 구현예 243 내지 244 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 인간 항원을 결합시키고 돌연변이가 상동 사이노몰구스 원숭이 항원에 대하여 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 친화도를 증가시키는, 방법.
- [2793] 247. 구현예 243 내지 246 중 임의의 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 돌연변이가 도입되기 전후 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 인간 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠에 결합하는 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 항체가 돌연변이가 도입된 후 $\gamma\delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 사이노몰구스 원숭이 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠에 대하여 증가된 친화도를 갖는, 방법.
- [2794] 248. 다음을 포함하는 모체 항체를 제공하기:
- [2795] a. 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2796] b. 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2797] c. 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2798] d. 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2799] e. 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2800] f. 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2801] g. 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2802] h. 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

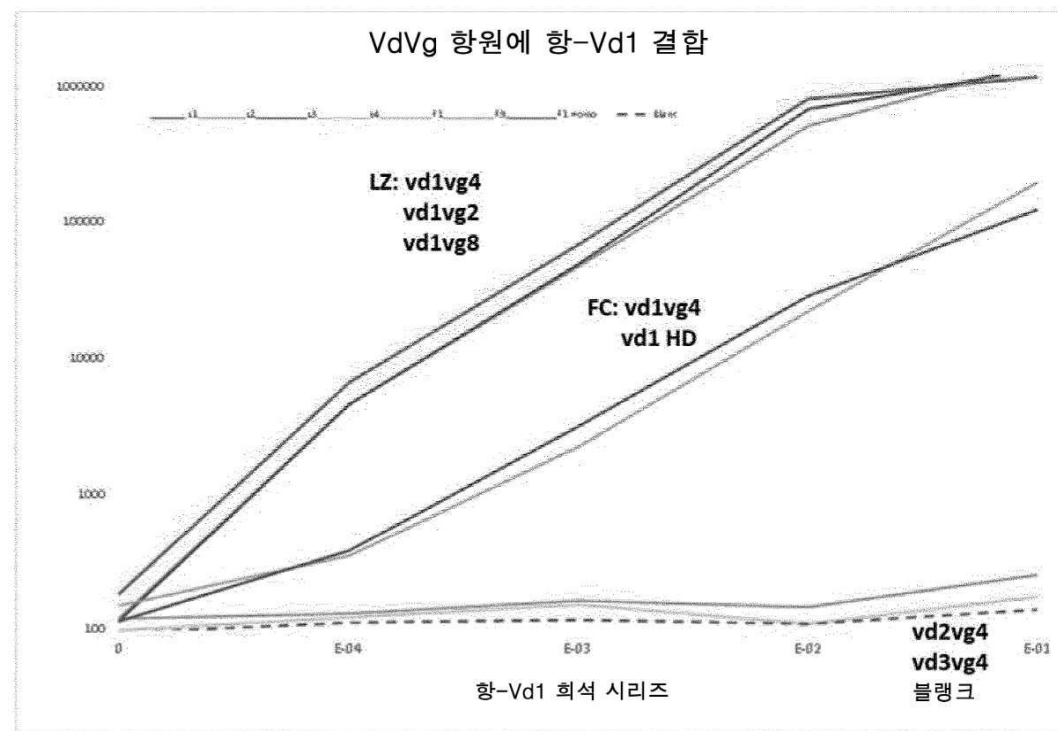
- [2803] i. 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2804] j. 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2805] k. 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [2806] l. 서열번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [2807] 및 생산된 항체가 모체 항체보다 $\gamma \delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠에 더 큰 친화도를 갖는, 항체를 친화도 성숙에 적용하기
- [2808] 를 포함하는, 변이체 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법.
- [2809] 249. 구현예 248에 있어서, 생산된 항체가, 예를 들어 Kd에 의해 측정된 경우에 모체 항체보다 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 적어도 100% 또는 더욱 바람직하게는 적어도 약 1000% 더 큰 친화도로 $\gamma \delta$ T 세포 수용체 (TCR)의 가변 델타 1 (V δ 1) 쇠에 결합하는, 방법.
- [2810] 250. 구현예 248 또는 구현예 249에 있어서, 생산된 항체를 적어도 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 공-제형화하기를 추가로 포함하는, 방법.
- [2811] 251. 구현예 241 내지 250 중 임의의 하나의 방법에 따라 제조된 항체를 제공하기 및 항체를 적어도 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 공-제형화하기를 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법.
- [2812] 252. 구현예 241 내지 250 중 임의의 하나의 방법에 따라 제조된 또는 제조가능한, 항-V δ 1 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [2813] 253. 구현예 251의 방법에 따라 제조된 또는 제조가능한, 약학적 조성물.
- [2814] 254. 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 이의 항체 결합 단편을 포함하는, 조성물.
- [2815] 255. 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 이의 항체 결합 단편 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 약학적 조성물.
- [2816] 256. 구현예 1 내지 229 또는 249 중 임의의 하나의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편 또는 구현예 253 또는 255의 약학적 조성물을 포함하는, 키트.
- [2817] 257. 구현예 256에 있어서, 추가의 치료적으로 활성 제제를 추가로 포함하는, 키트.
- [2818] 258. 구현예 256 또는 구현예 257에 있어서, 사용 설명서를 추가로 포함하는, 키트.
- [2819] 259. 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편, 또는 구현예 253 또는 255의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하기를 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애의 치료 방법.
- [2820] 260. 구현예 259에 있어서, 질환 또는 장애가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환인, 방법.
- [2821] 261. 구현예 259 내지 260 중 임의의 하나에 있어서, 대상체에게 제2 제제를 임의의 순서로 동시에 또는 순차적으로 투여하기를 추가로 포함하는, 방법.
- [2822] 262. 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나의 항-V δ 1 항체 또는 항체 결합 단편, 또는 구현예 253 또는 255의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하기를 포함하는, 대상체에서 면역 반응의 조절 방법.
- [2823] 263. 구현예 262에 있어서, 대상체가 암, 감염성 질환 또는 염증성 질환에 걸린, 방법.
- [2824] 264. 구현예 262 또는 263에 있어서, 대상체에서 면역 반응 조절하기가 $\gamma \delta$ T 세포 활성화하기, 증식 $\gamma \delta$ T 세포 유발하기 또는 증가하기, $\gamma \delta$ T 세포의 확장 유발하기 또는 증가하기, $\gamma \delta$ T 세포 탈과립화 유발하기 또는 증가하기, $\gamma \delta$ T 세포 매개된 사멸 활성 유발하기 또는 증가하기, $\gamma \delta$ T 세포독성 유발하기 또는 증가하기, $\gamma \delta$ T 세포 동원 유발하기 또는 증가하기, $\gamma \delta$ T 세포의 생존 증가하기, 및 $\gamma \delta$ T 세포의 소진에 대한 저항성 증가하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는, 방법.
- [2825] 265. 구현예 259 내지 264 중 임의의 하나에 있어서, 건강한 세포를 살리면서 병든 세포가 사멸되는, 방법.
- [2826] 266. 의약에서 사용을 위한, 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나의 항-TCR 델타 가변 1 (항-V δ 1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 구현예 253 또는 255의 약학적 조성물, 또는 구현예 256 내지 258 중 임의의 하

나의 키트.

- [2827] 267. 암, 감염성 질환, 또는 염증성 질환의 치료에서 사용을 위한, 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나의 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 구현예 253 또는 255의 약학적 조성물, 또는 구현예 256 내지 258 중 임의의 하나의 키트.
- [2828] 268. 약제의 제조에서 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나의 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의, 용도.
- [2829] 269. 암, 감염성 질환, 또는 염증성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 구현예 1 내지 231 또는 251 중 임의의 하나의 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의, 용도.
- [2830] 270. 구현예 103 내지 110 중 임의의 하나에 있어서, 항체가 구현예 1 내지 101 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 항체인, 항-TCR 델타 가변 1 (항-Vδ1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

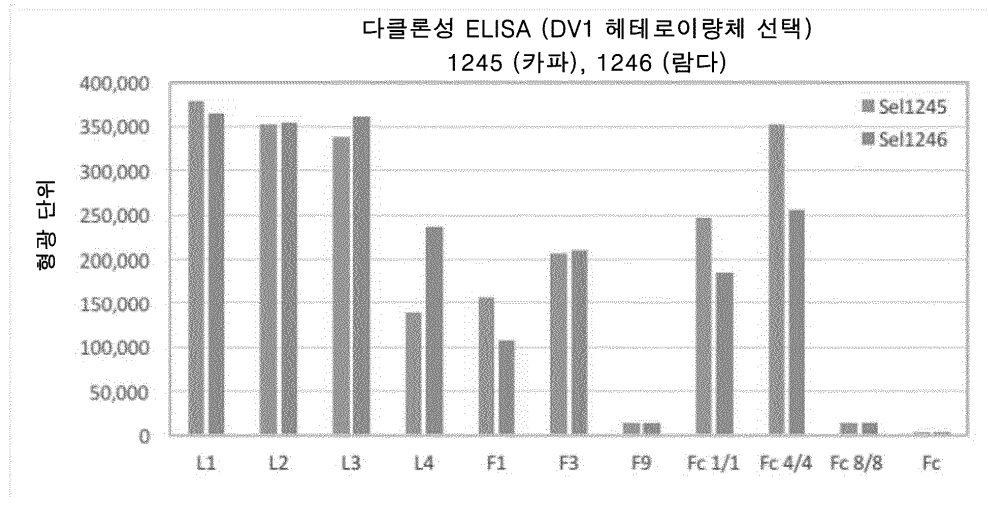
도면

도면1

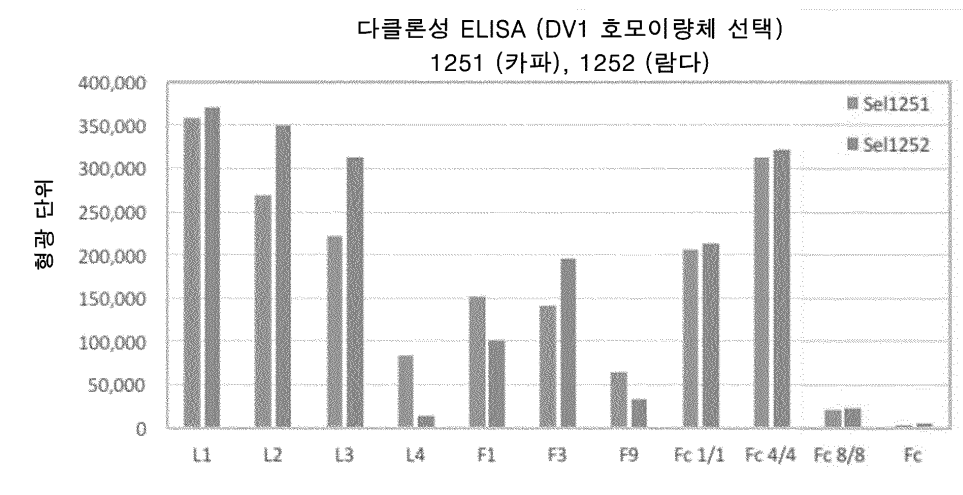


도면2

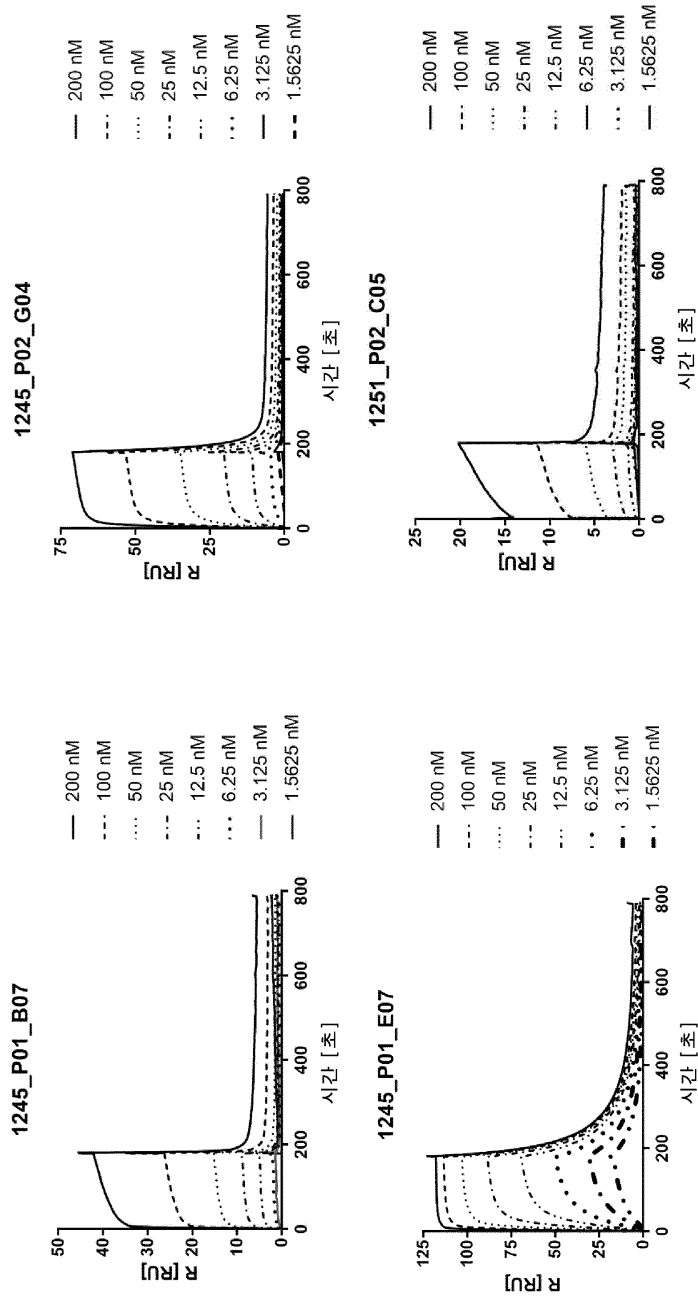
A



B

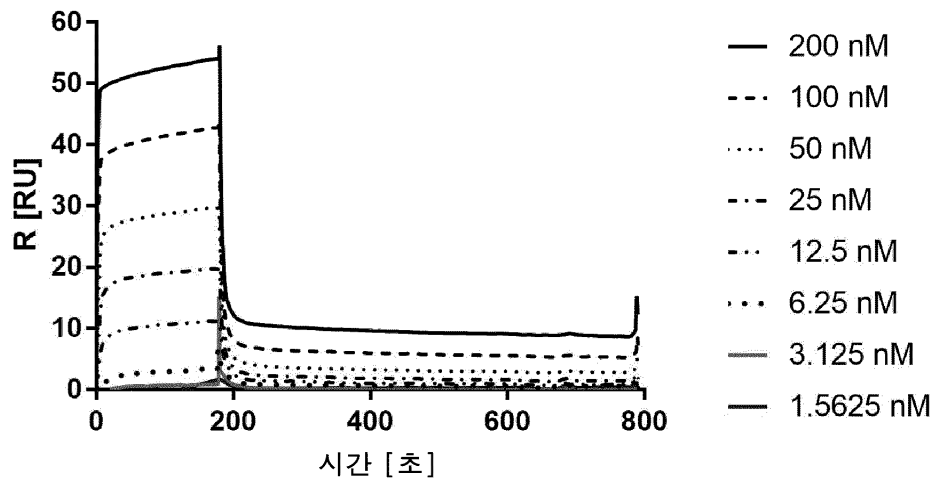


도면3a

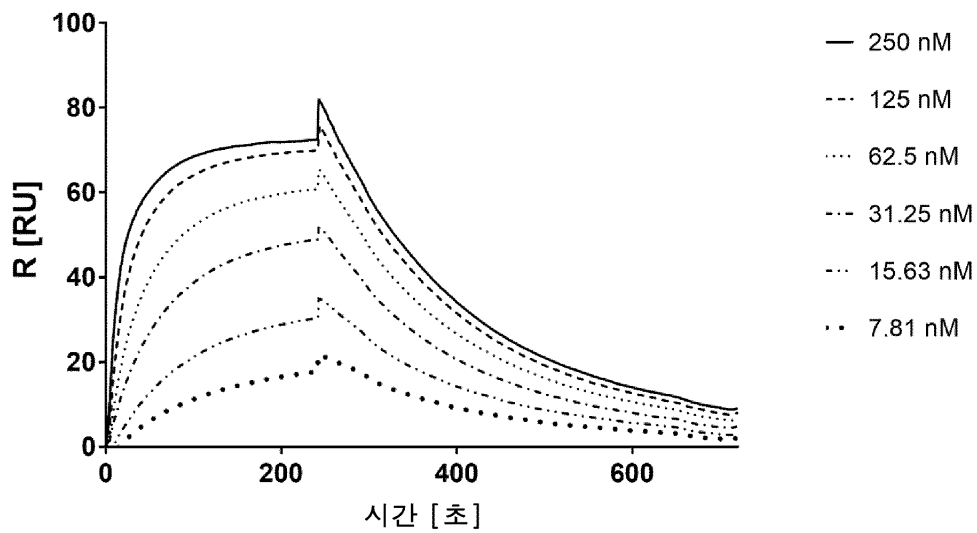


도면3b

1252_P01_C08

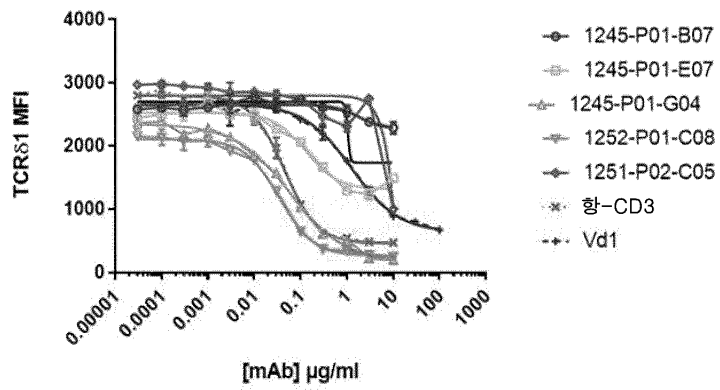


TS8.2_항-마우스 IgG

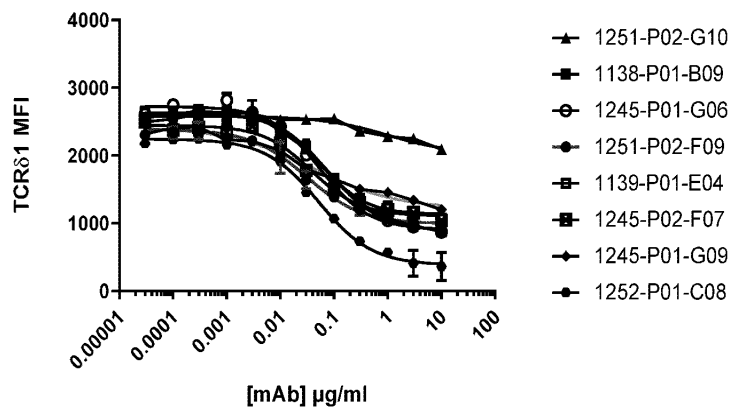


도면4

A)

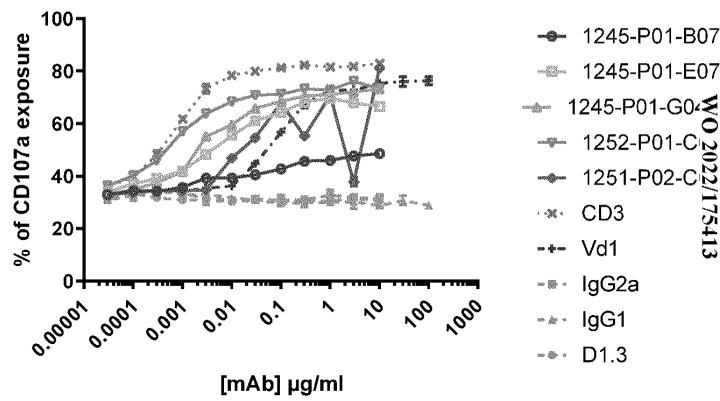


B)

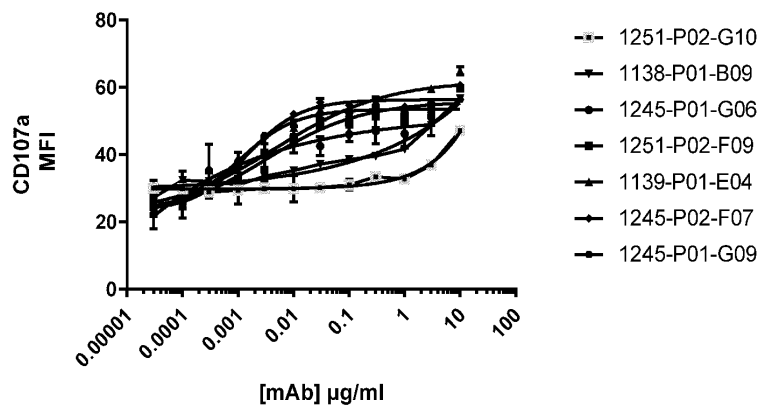


도면5

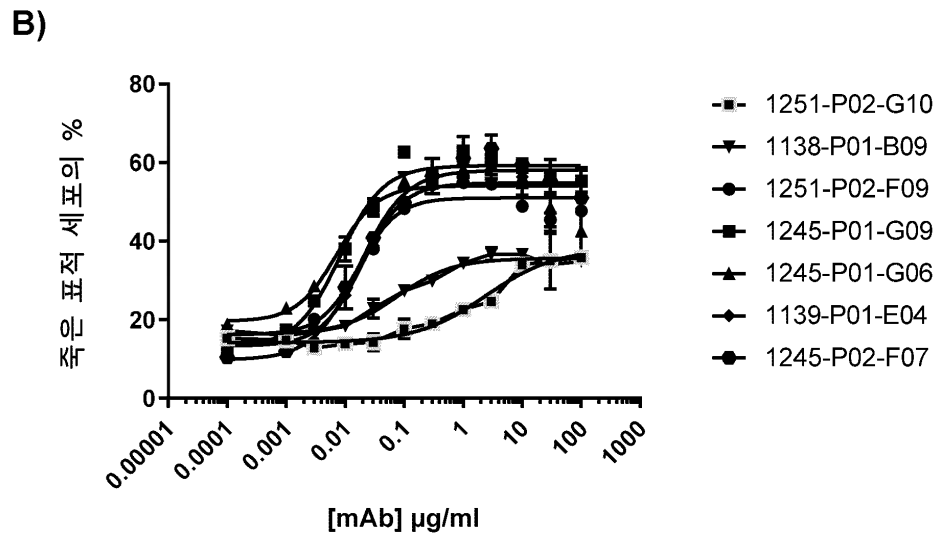
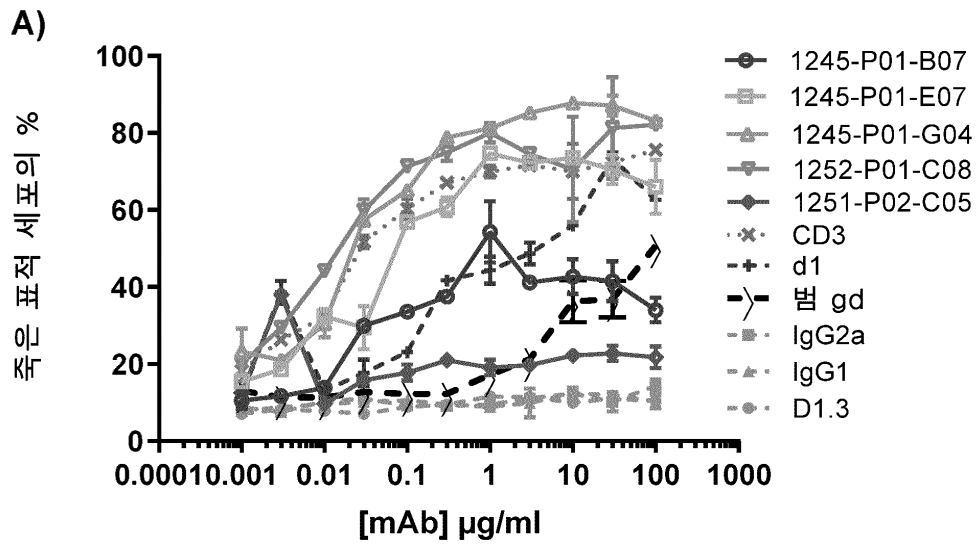
A)



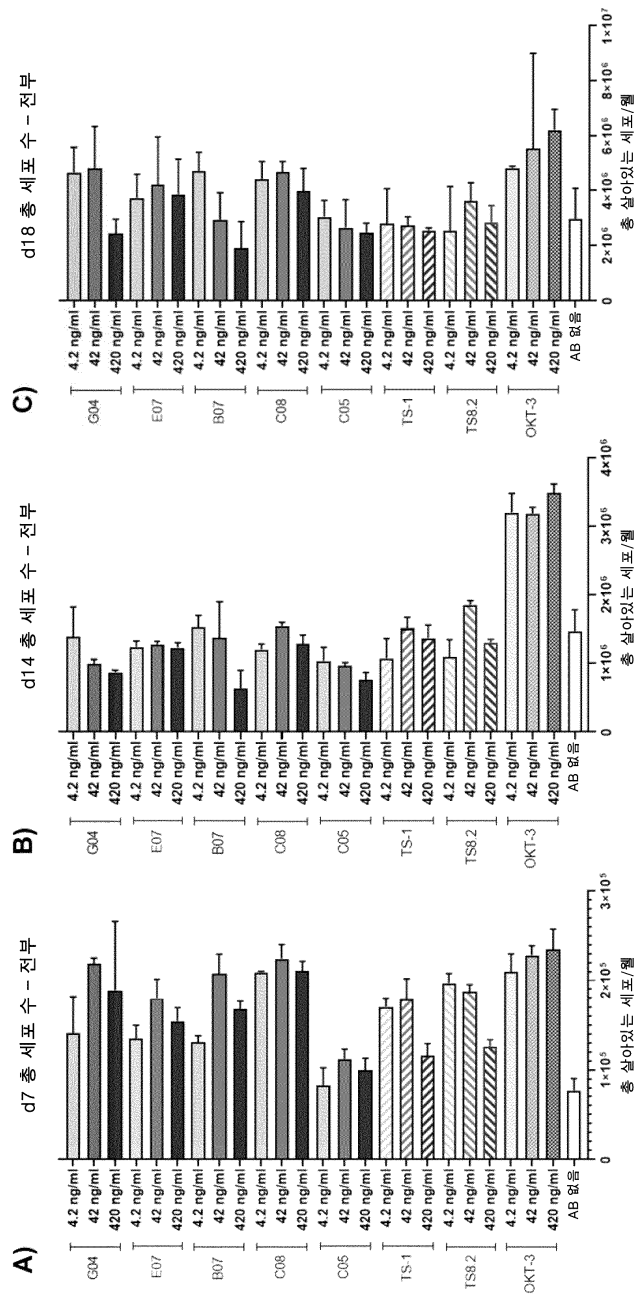
B)



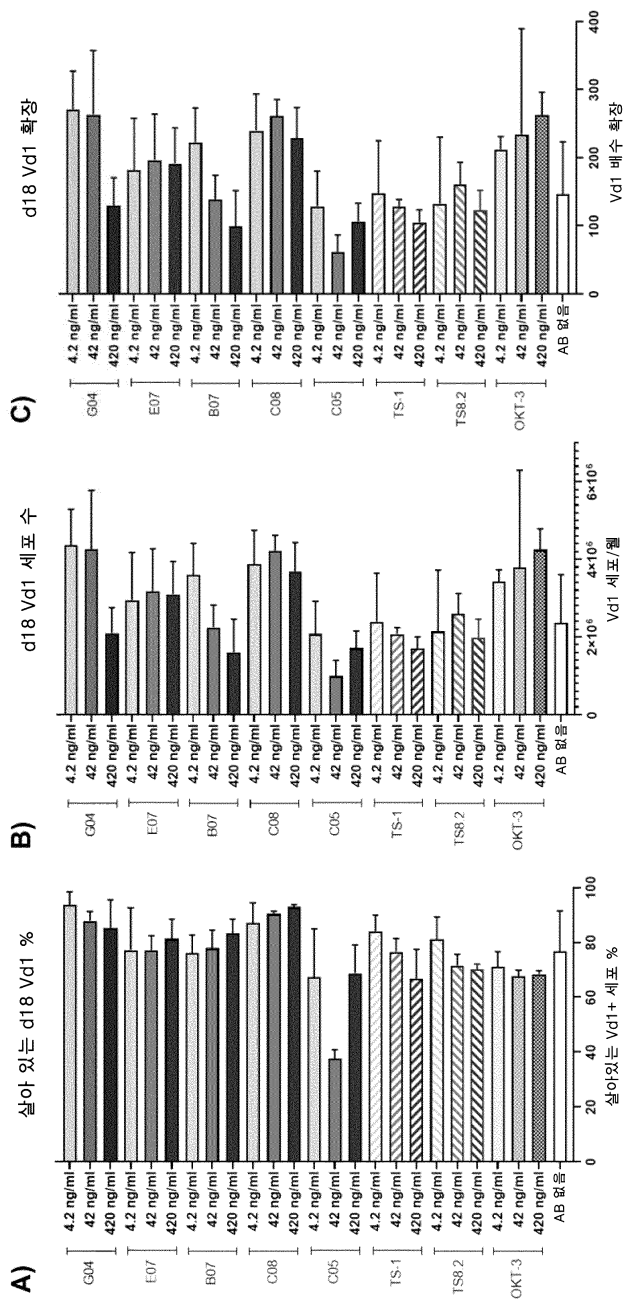
도면6



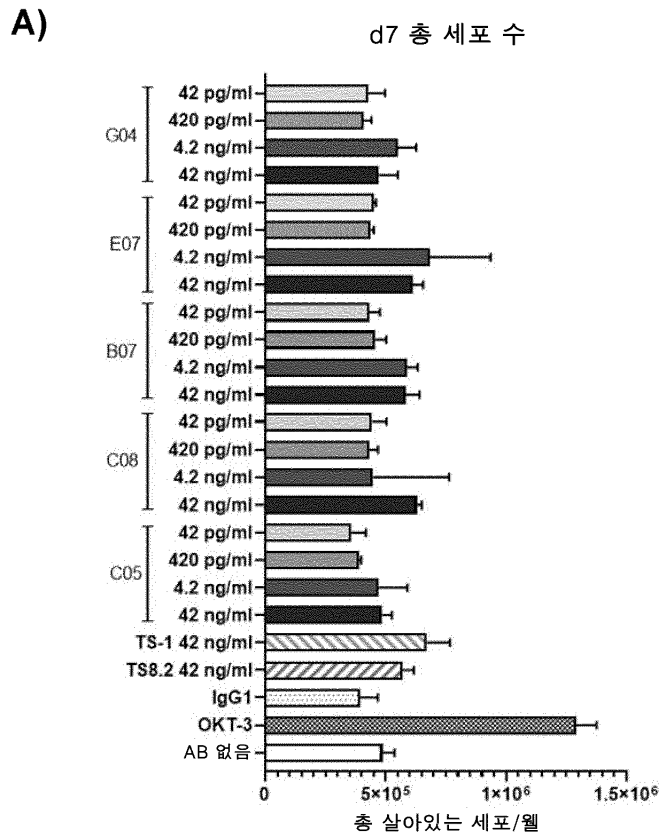
도면7



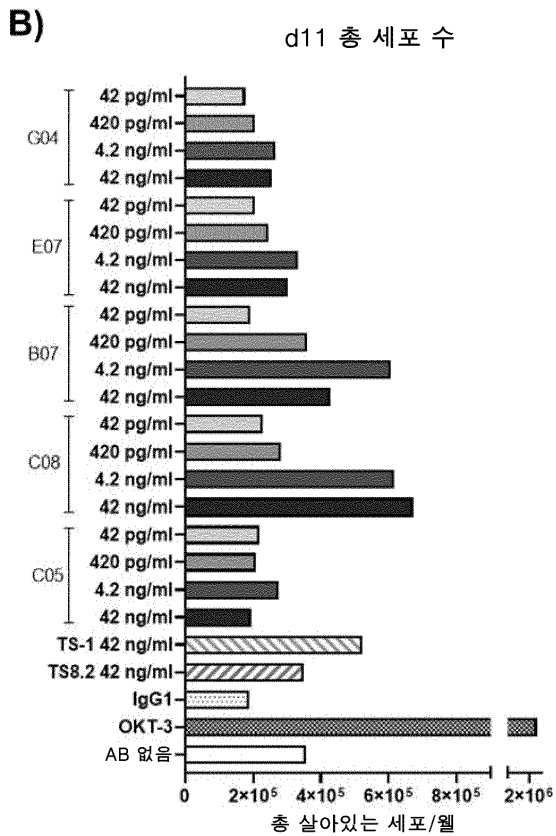
도면8



도면9a



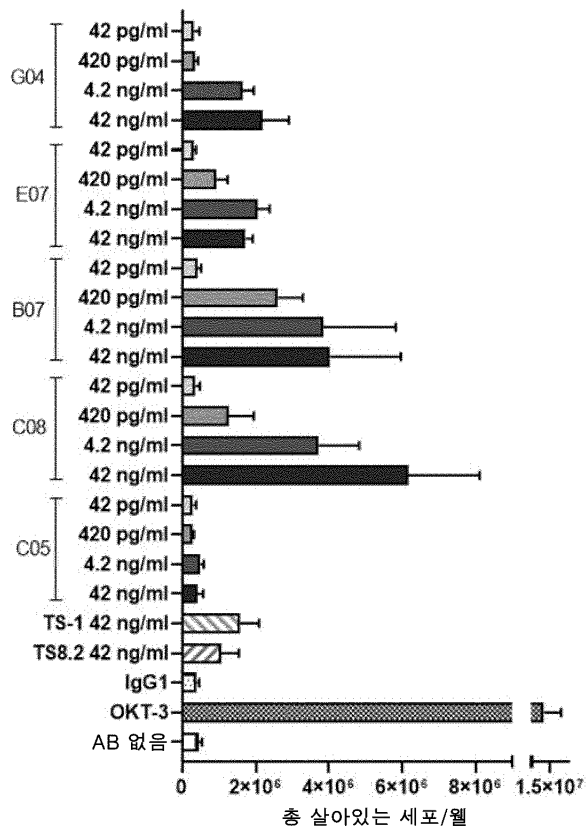
도면9b



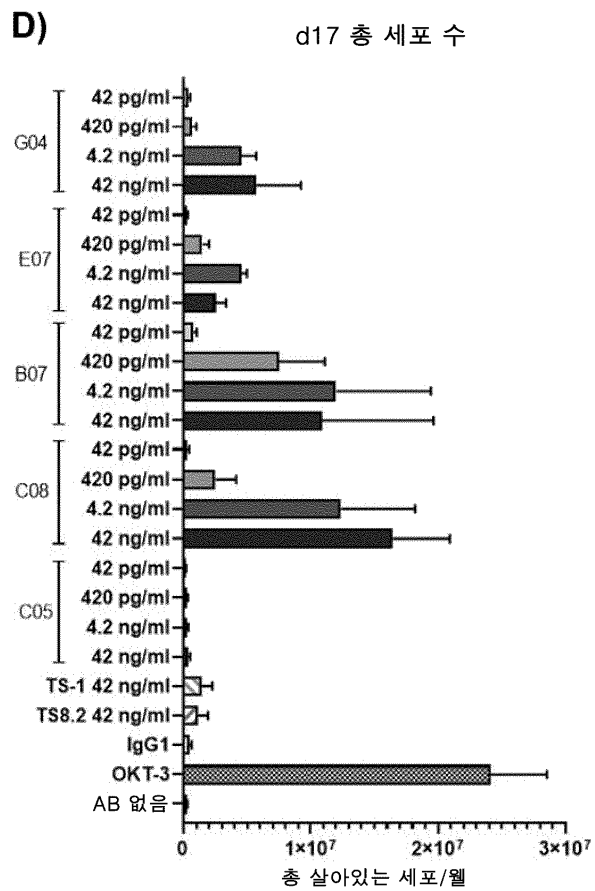
도면9c

C)

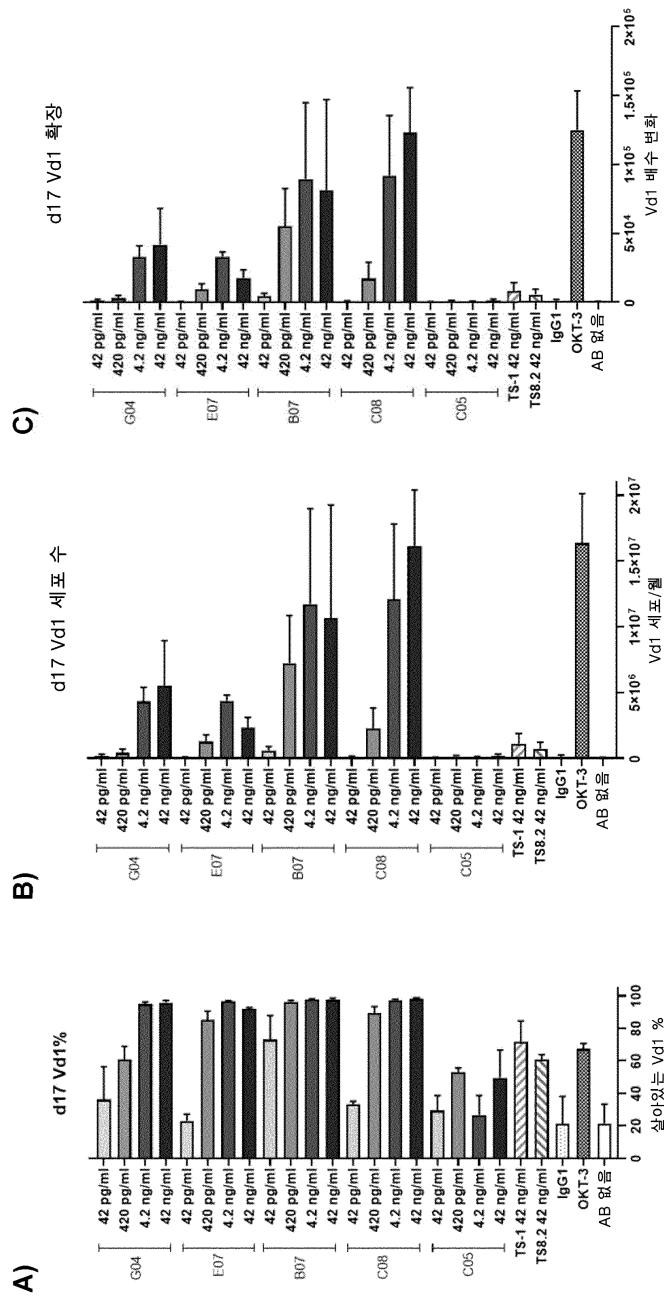
d14 총 세포 수



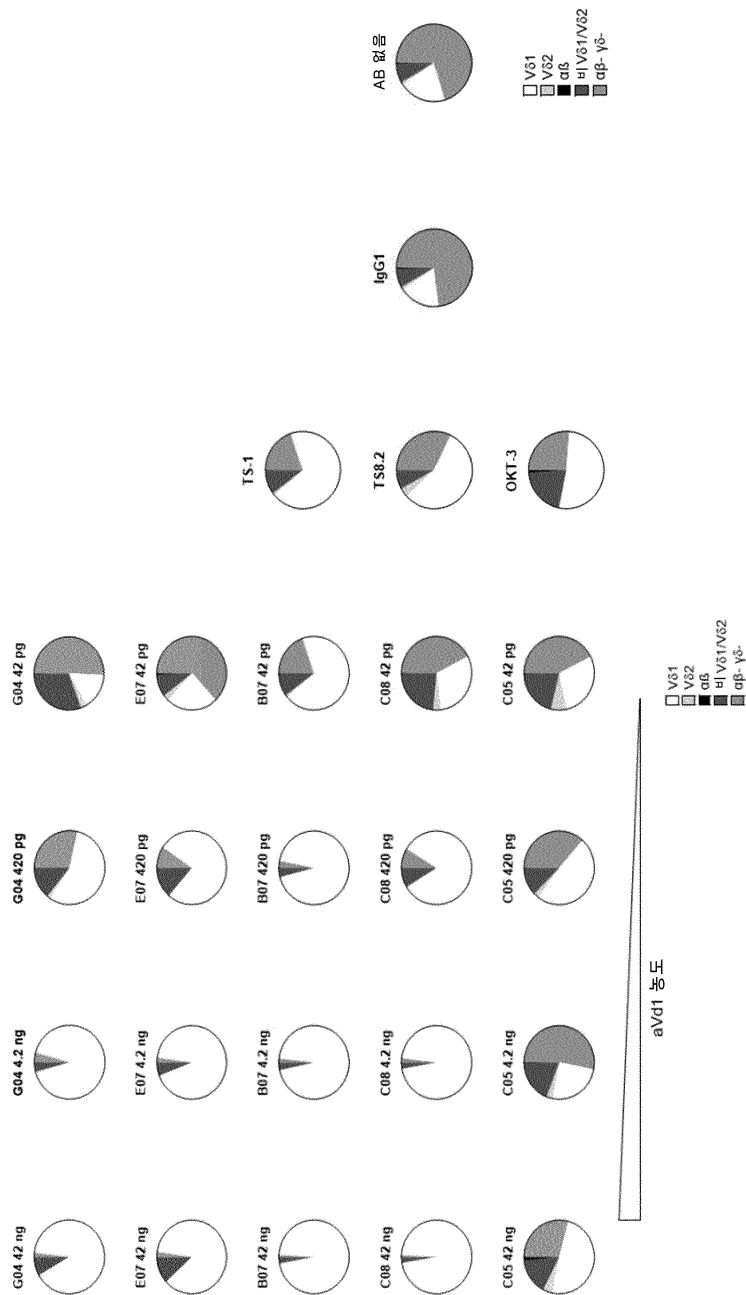
도면9d



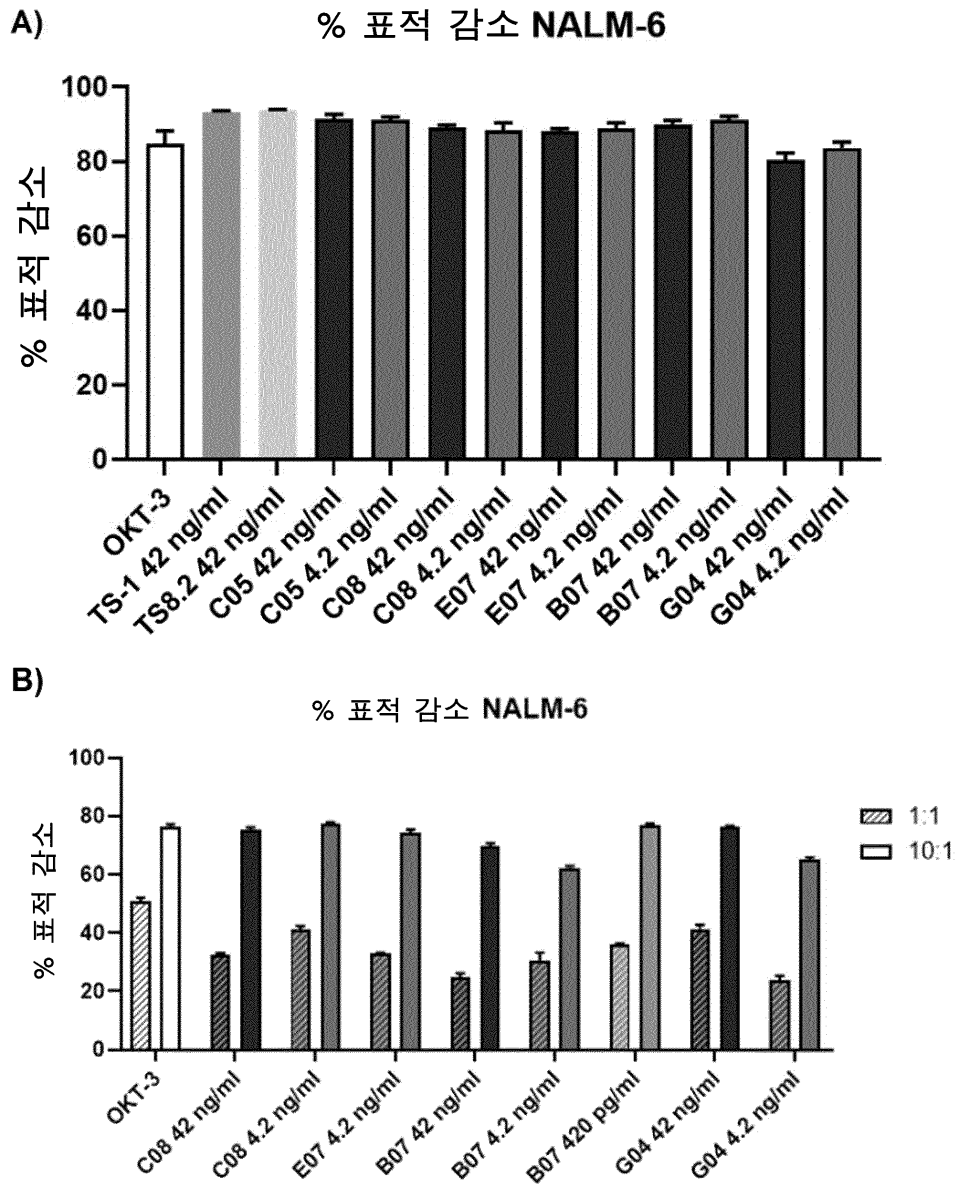
도면10



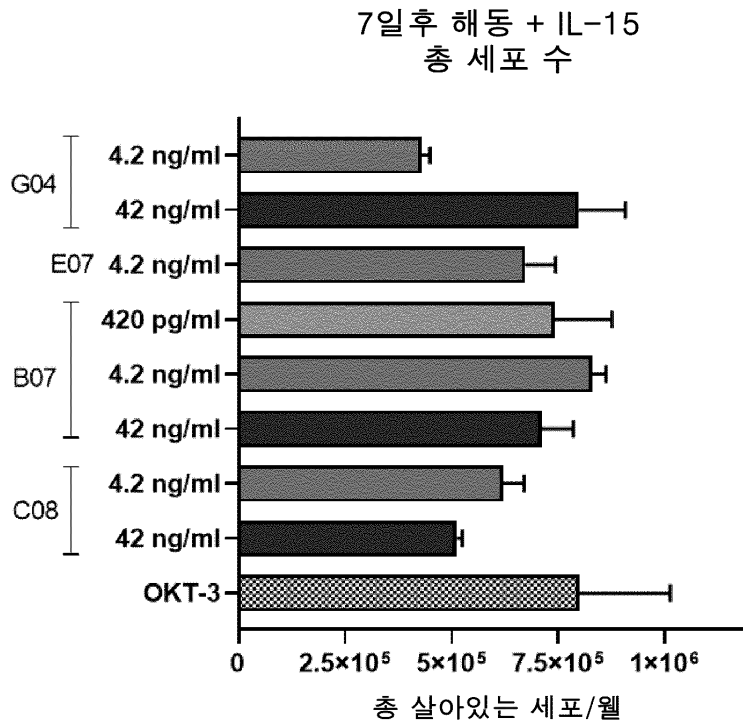
도면11



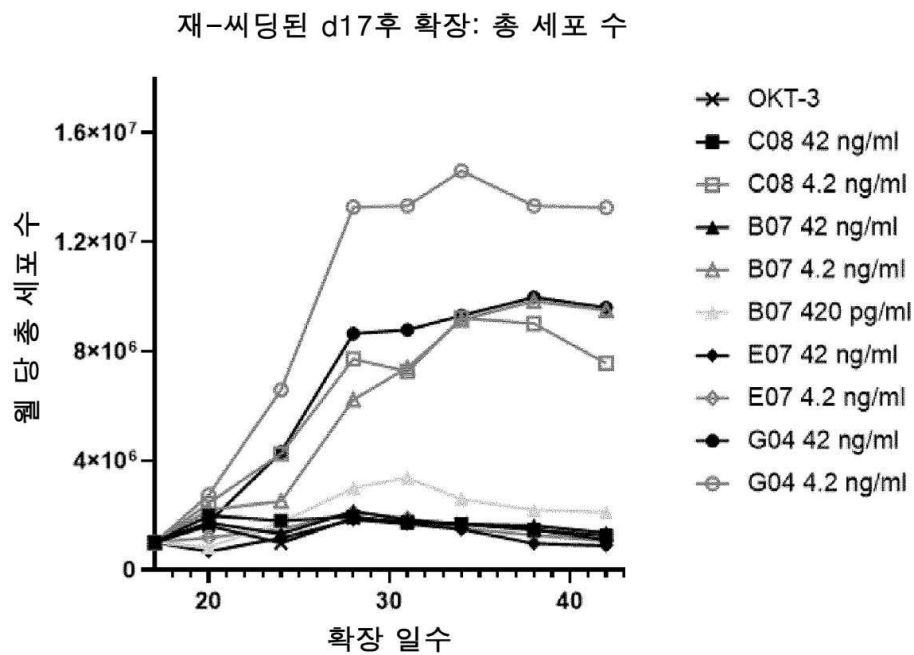
도면12



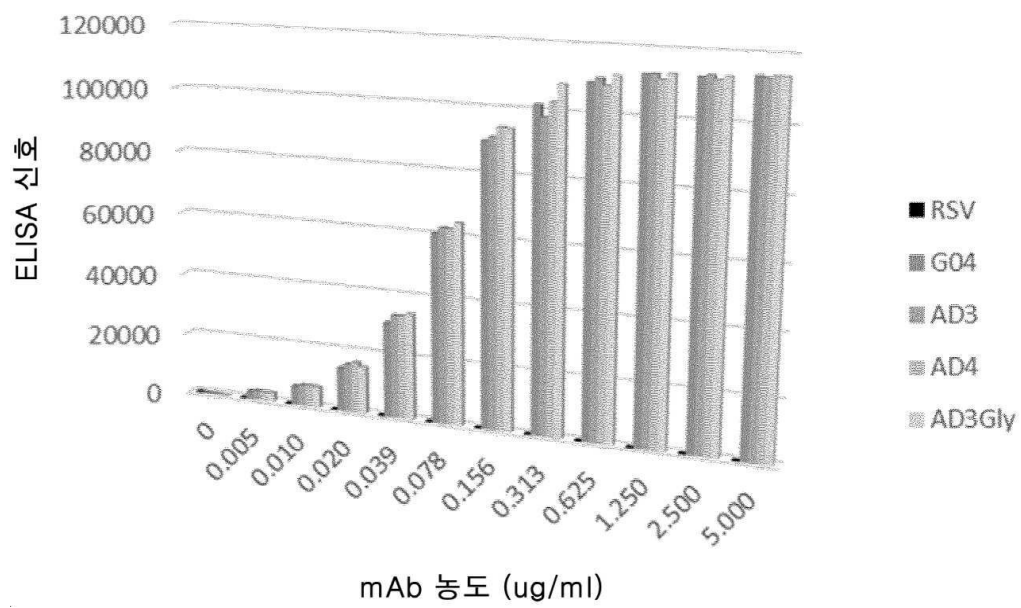
도면13



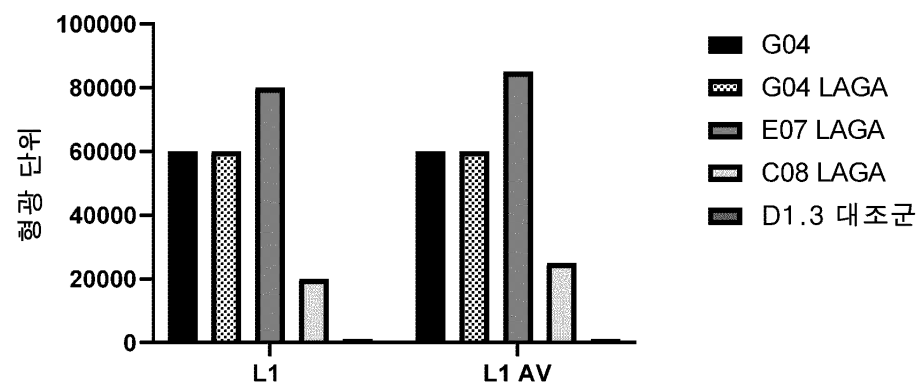
도면14



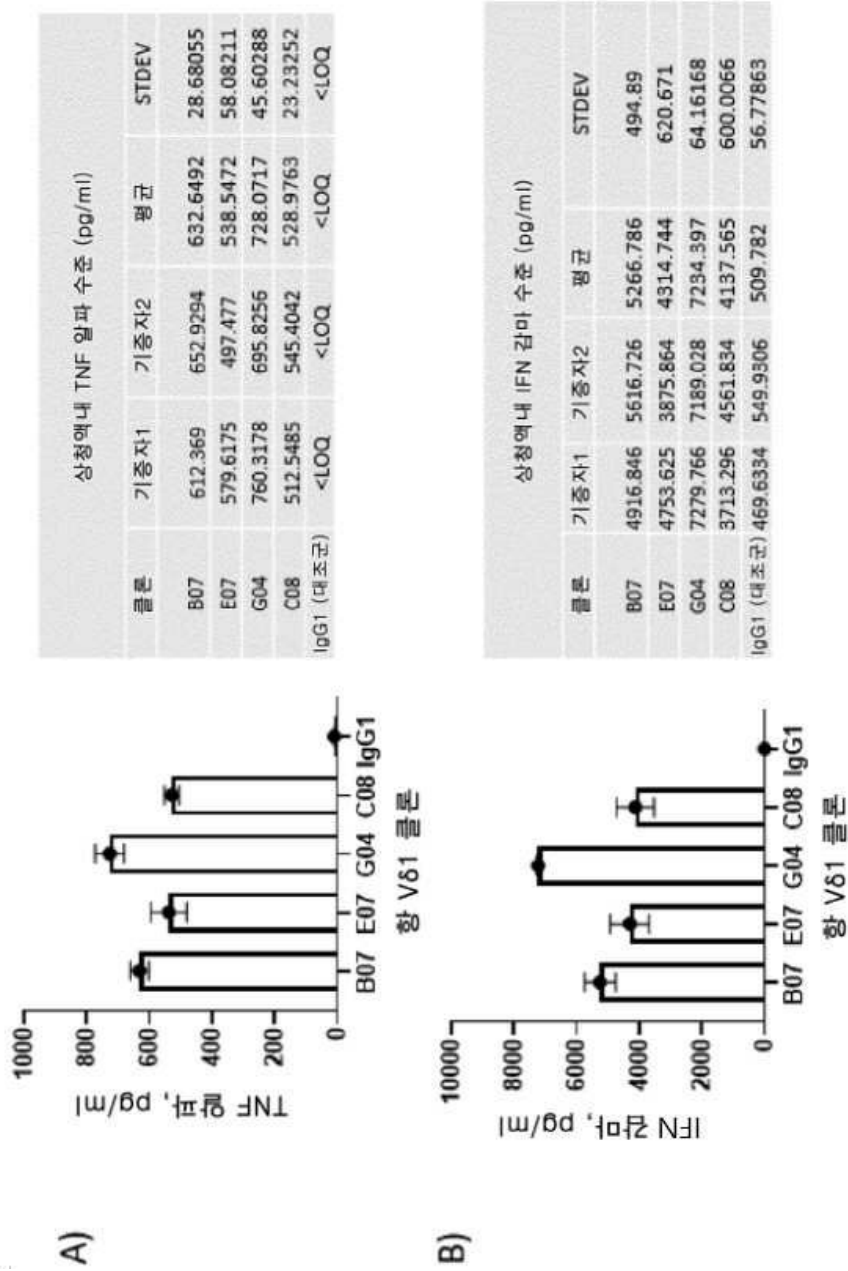
도면15



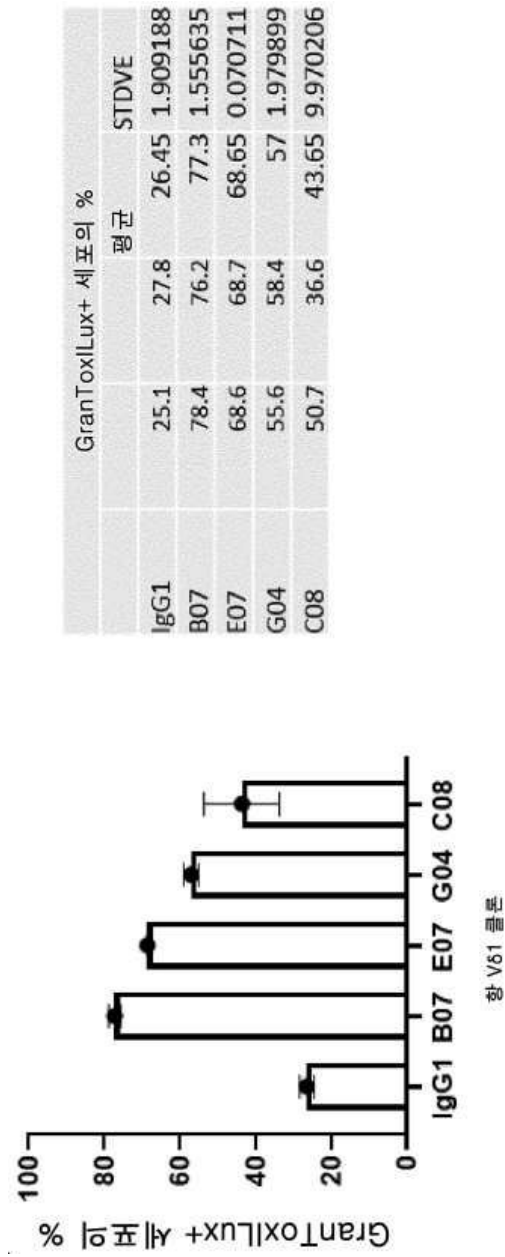
도면16



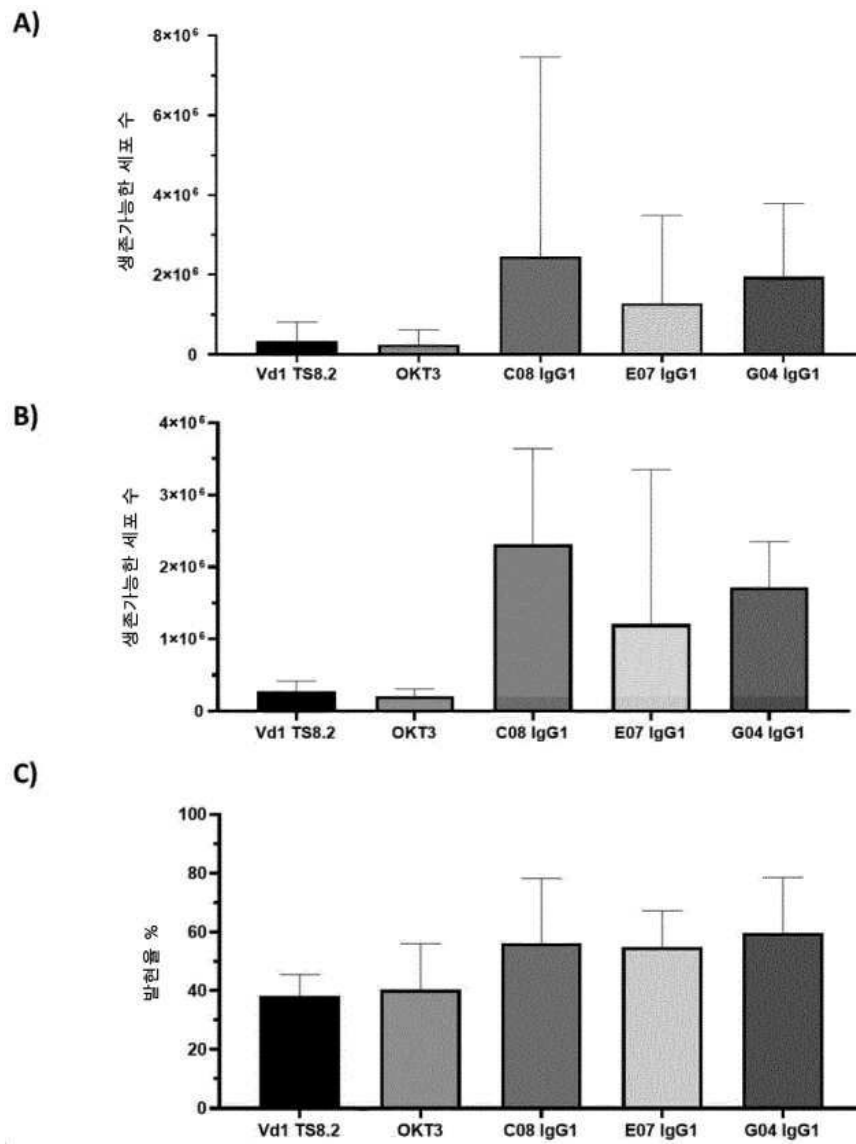
도면17



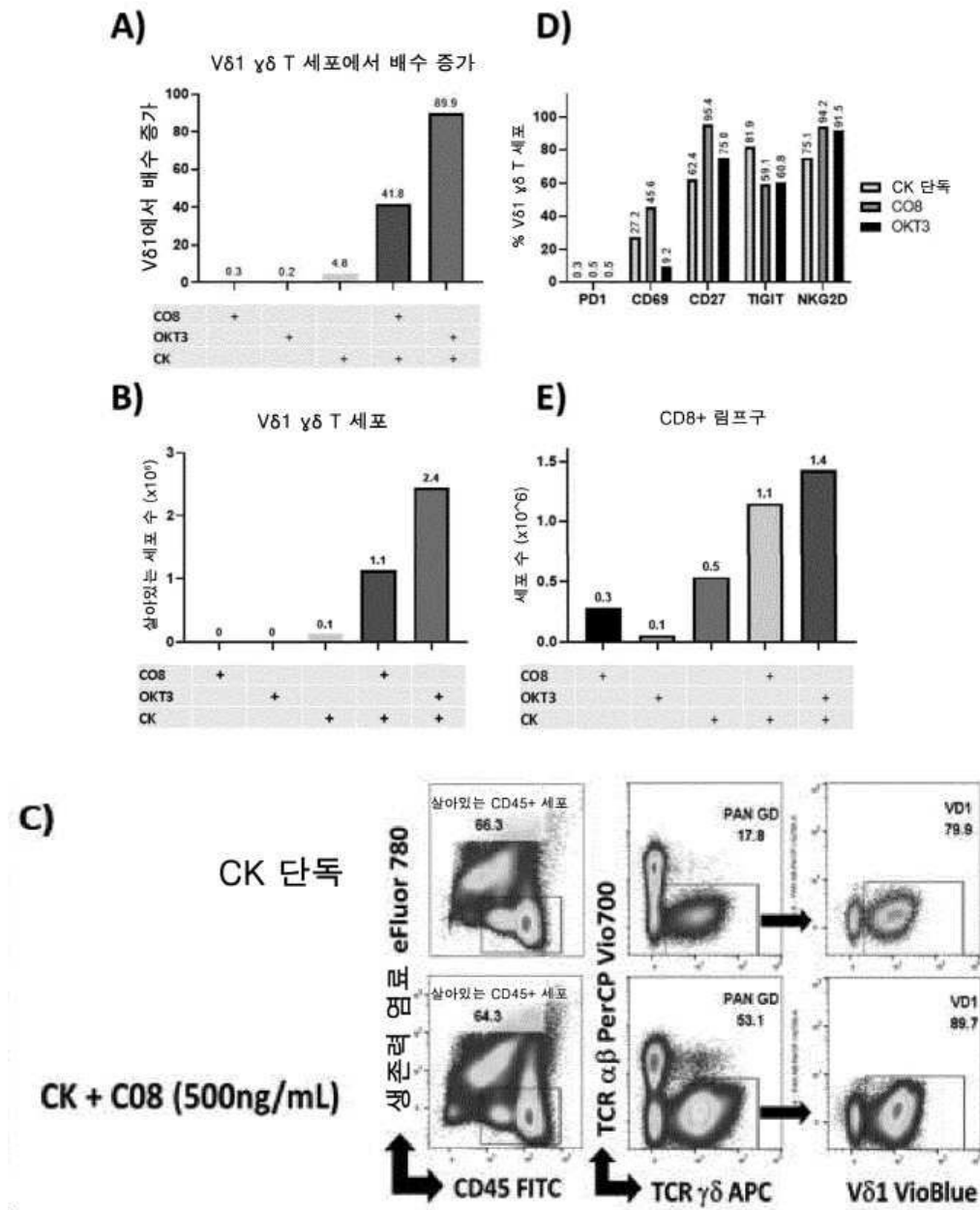
도면18



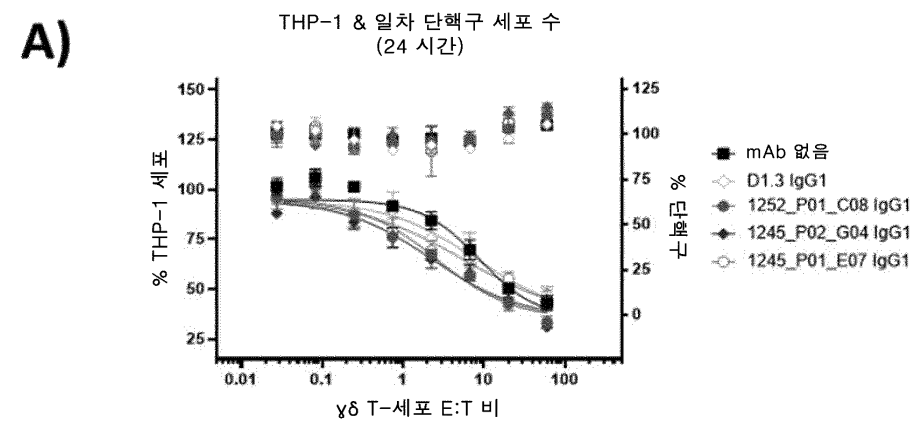
도면19



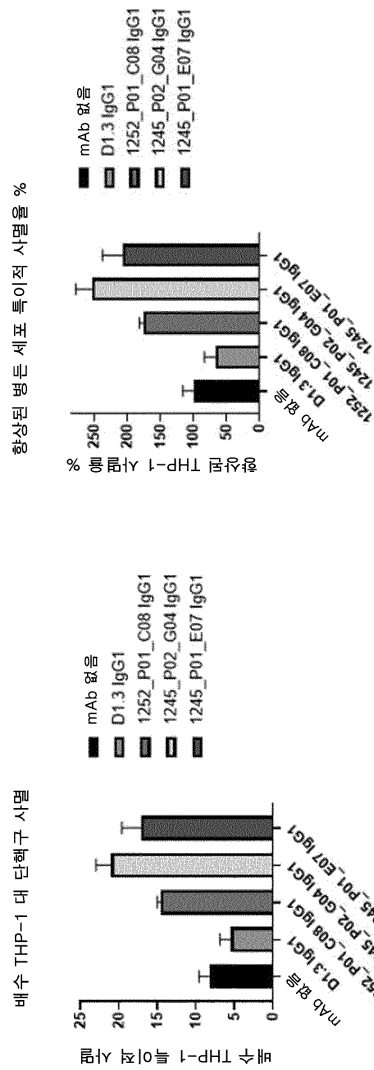
도면20



도면21a



도면21b



B)

도면21c

C)

EC50에서 개선율 %	
mAb 없음	100%
D1.3 IgG1	109%
1252_P01_C08 IgG1	337%
1245_P02_G04 IgG	383%
1245_P01_E07 IgG	159%

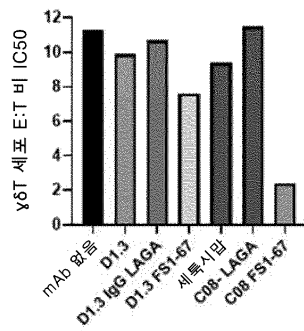
도면21d

D)

EC50		
	γδT-세포	T:E 비
mAb 없음	8729	0.11
D1.3 IgG1	8019	0.12
1252_P01_C08 IgG1	2594	0.39
1245_P02_G04 IgG	2278	0.44
1245_P01_E07 IgG	5485	0.18

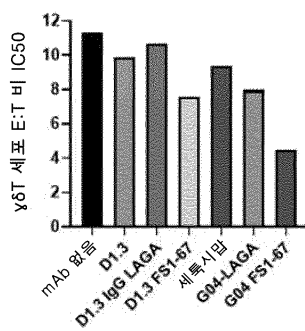
도면22a

A



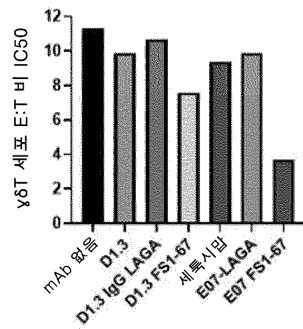
도면22b

B



도면22c

C



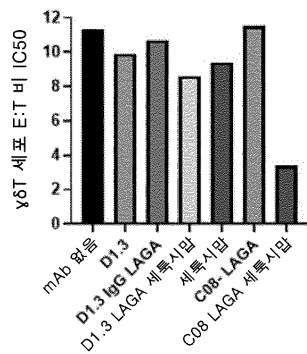
도면22d

D

	5시간	12시간	24시간
mAb 없음	100%	100%	100%
D1.3	114%	99%	112%
D1.3 IgG LAGA	106%	96%	113%
D1.3 FS1-67	149%	143%	147%
세록시만	121%	110%	126%
C08- LAGA	99%	84%	101%
E07-LAGA	115%	117%	127%
G04-LAGA	141%	128%	163%
C08 FS1-67	467%	424%	371%
E07 FS1-67	303%	292%	259%
G04 FS1-67	254%	232%	212%

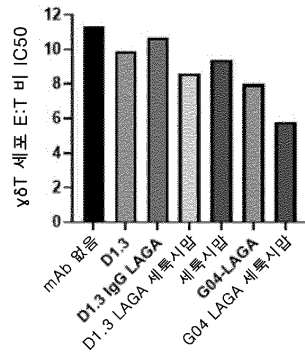
도면22e

E



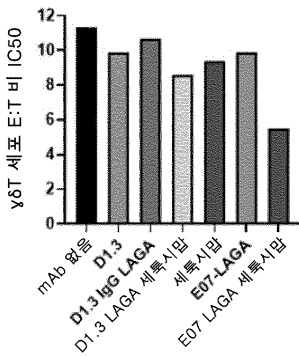
도면22f

F



도면22g

G



도면22h

H

	5시간	12시간	24시간
mAb 없음	100%	100%	100%
D1.3	114%	99%	112%
D1.3 IgG LAGA	106%	96%	113%
D1.3 LAGA 세특시맵	132%	123%	118%
세특시맵	121%	110%	126%
C08- LAGA	99%	84%	101%
E07-LAGA	115%	117%	127%
G04-LAGA	141%	128%	163%
C08 LAGA 세특시맵	334%	313%	245%
E07 LAGA 세특시맵	208%	216%	187%
G04 LAGA 세특시맵	197%	210%	158%

도면22i

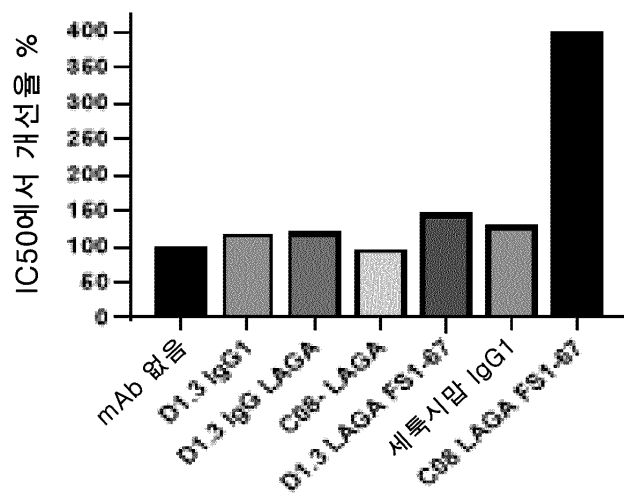
I

	$\gamma\delta$ T-세포	EC50 T:E 비	개선을 %
mAb 없음	4102	0.24	100%
D1.3 IgG1	3651	0.27	112%
D1.3 IgG LAGA	3640	0.27	113%
E07-LAGA	3229	0.31	127%
D1.3 FS1-67	2794	0.36	147%
세톡시맙	3246	0.31	126%
E07 FS1-67	1581	0.63	259%

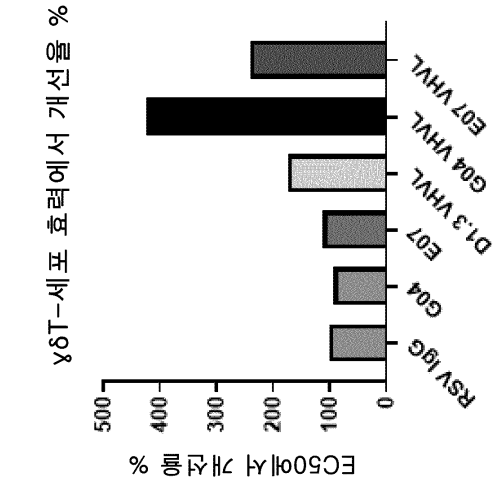
도면22j

J

$\gamma\delta$ T-세포 효력에서 개선을 %



도면23

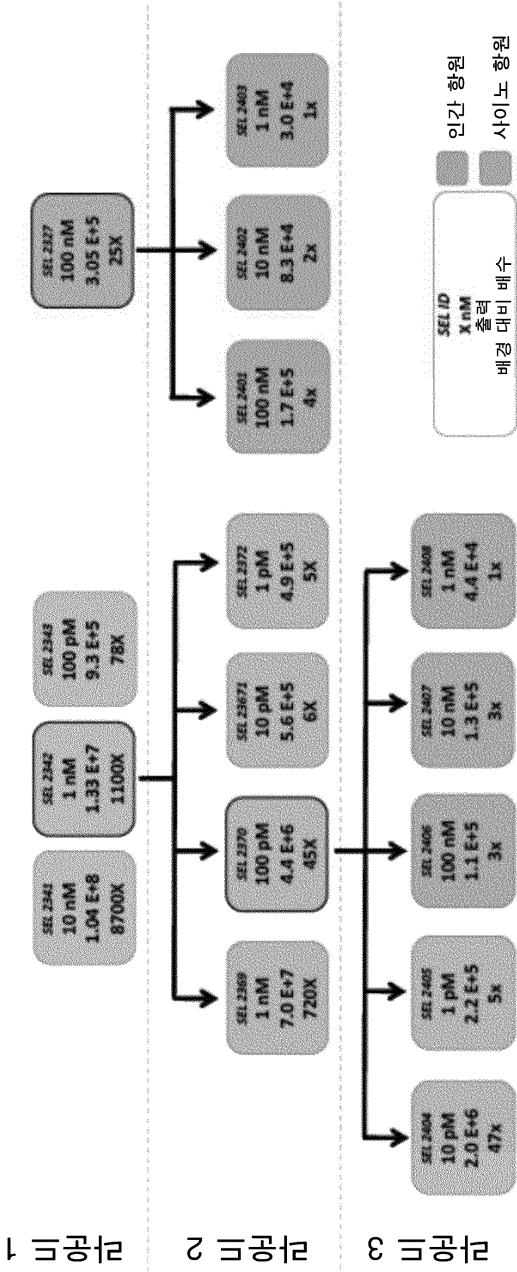


B)

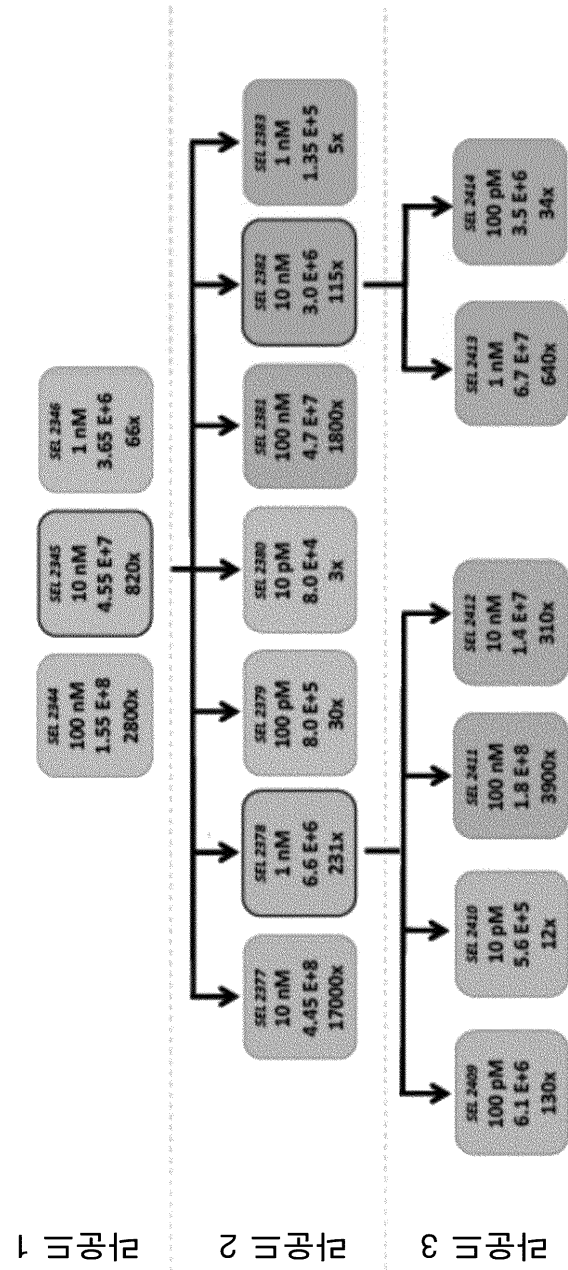
EC50		
gamma delta T-세포	T:E 비	개선율 %
RSV IgG	1988	100%
G04	2128	93%
E07	1775	112%
D1.3 VHVL	1143	174%
G04 VHVL	470	423%
E07 VHVL	828	240%

A)

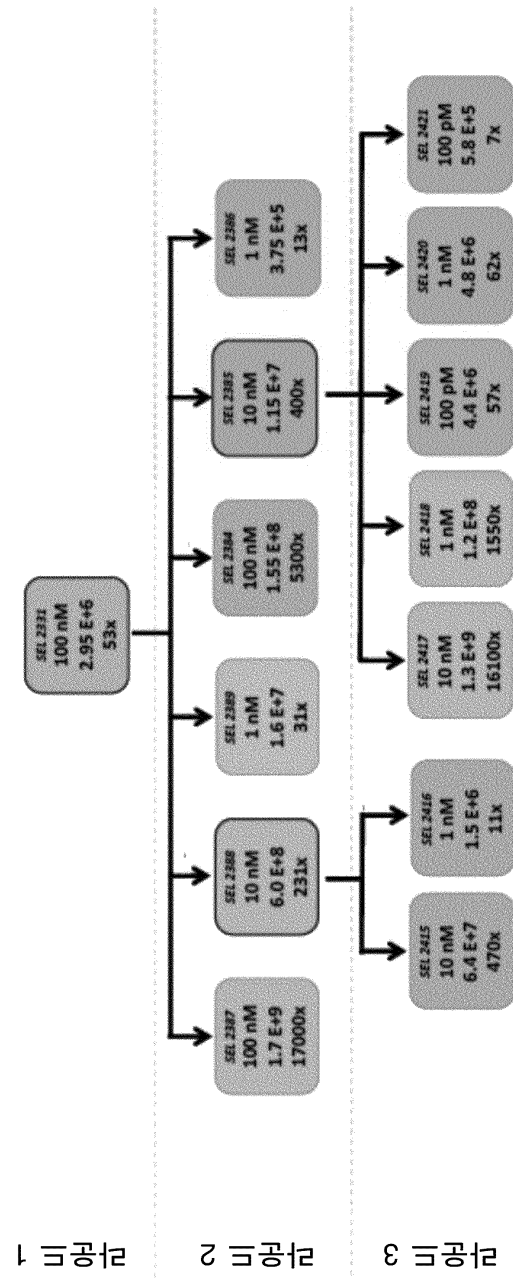
도면24a



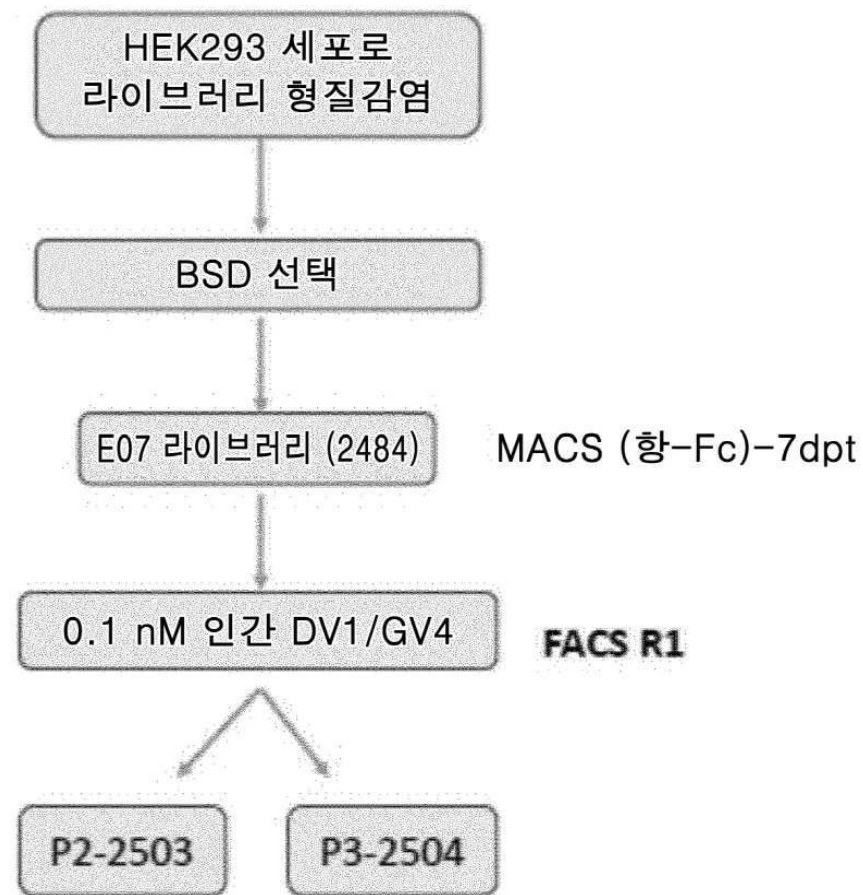
도면24b



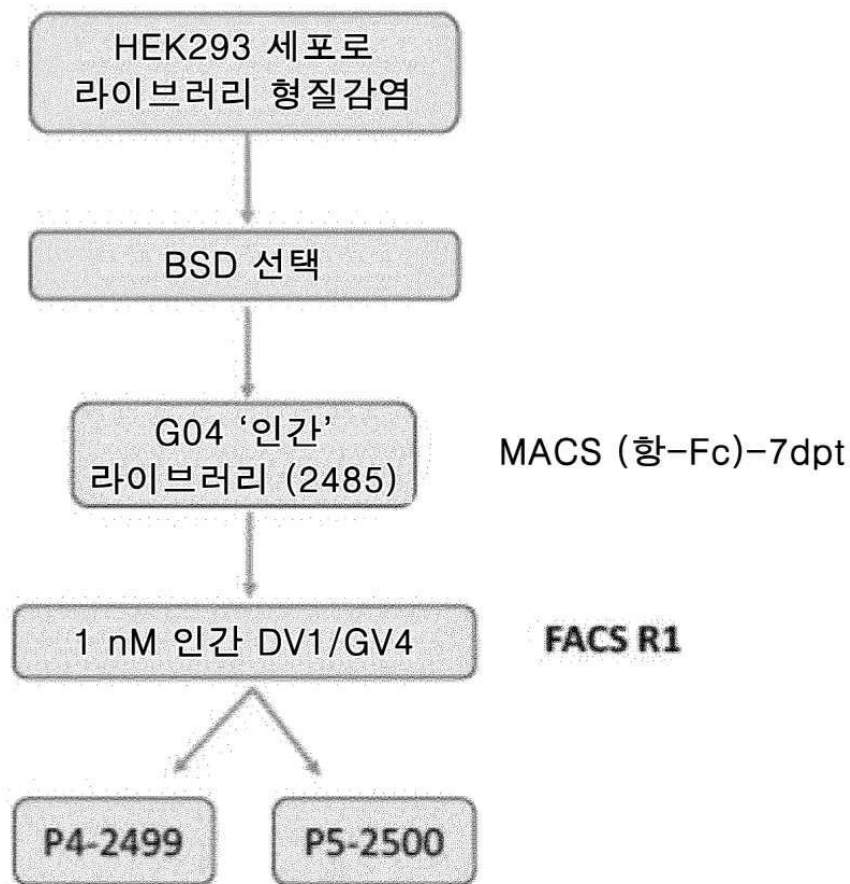
도면24c



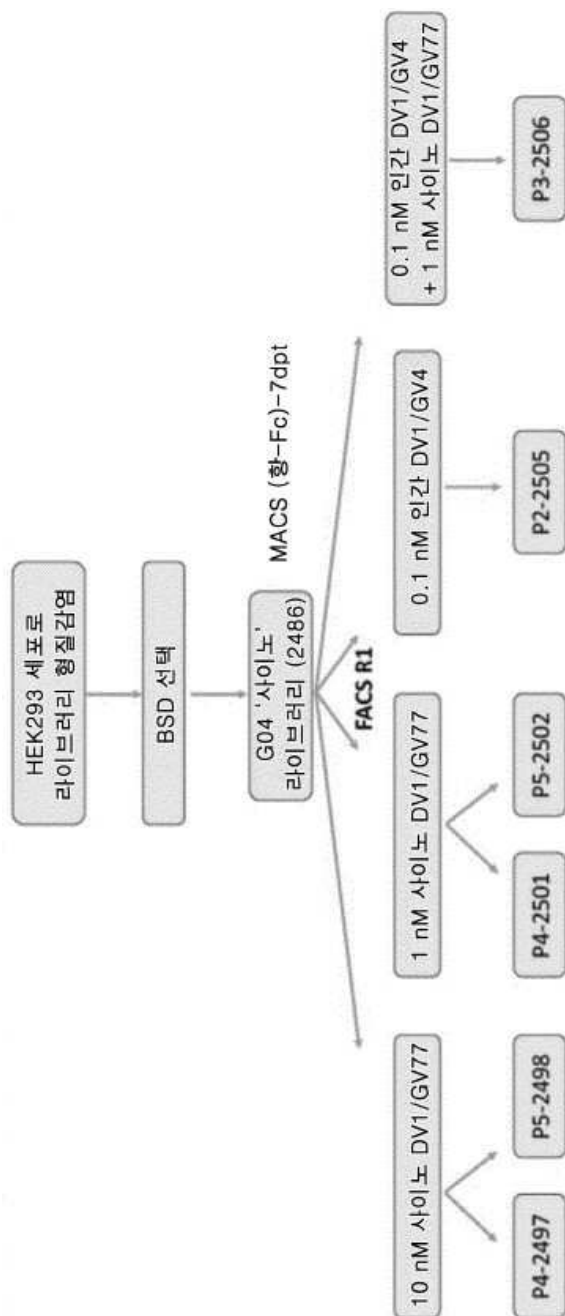
도면25a



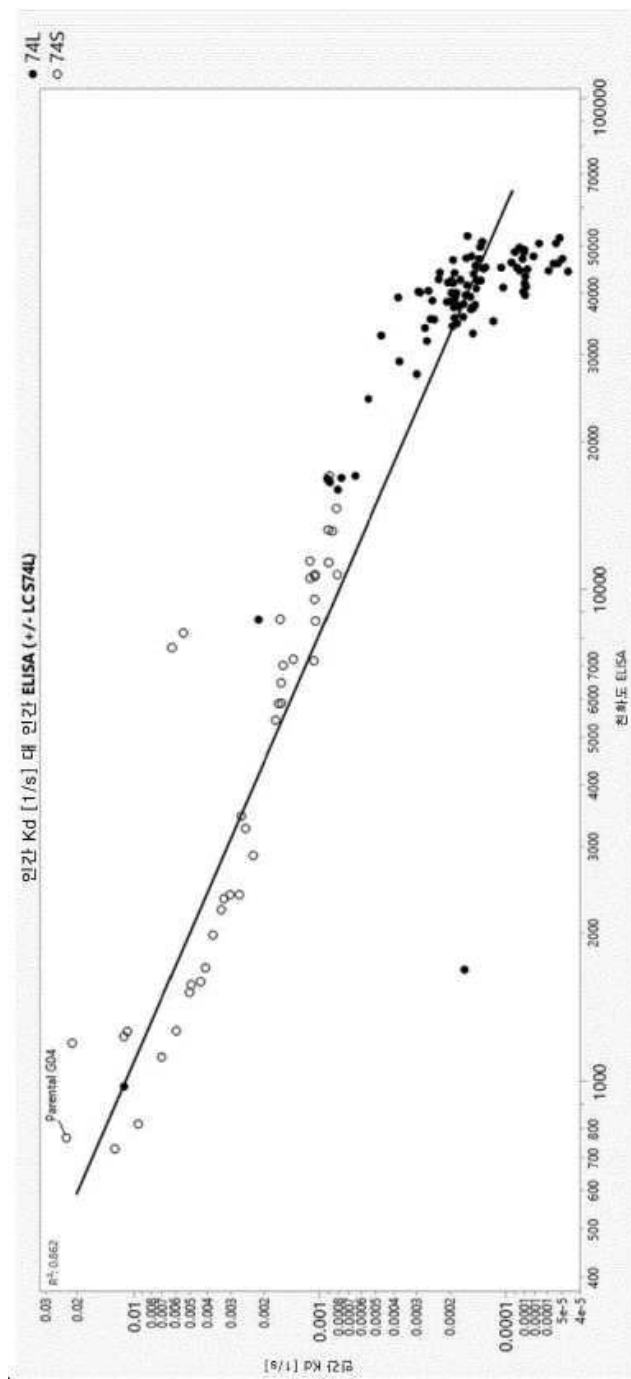
도면25b



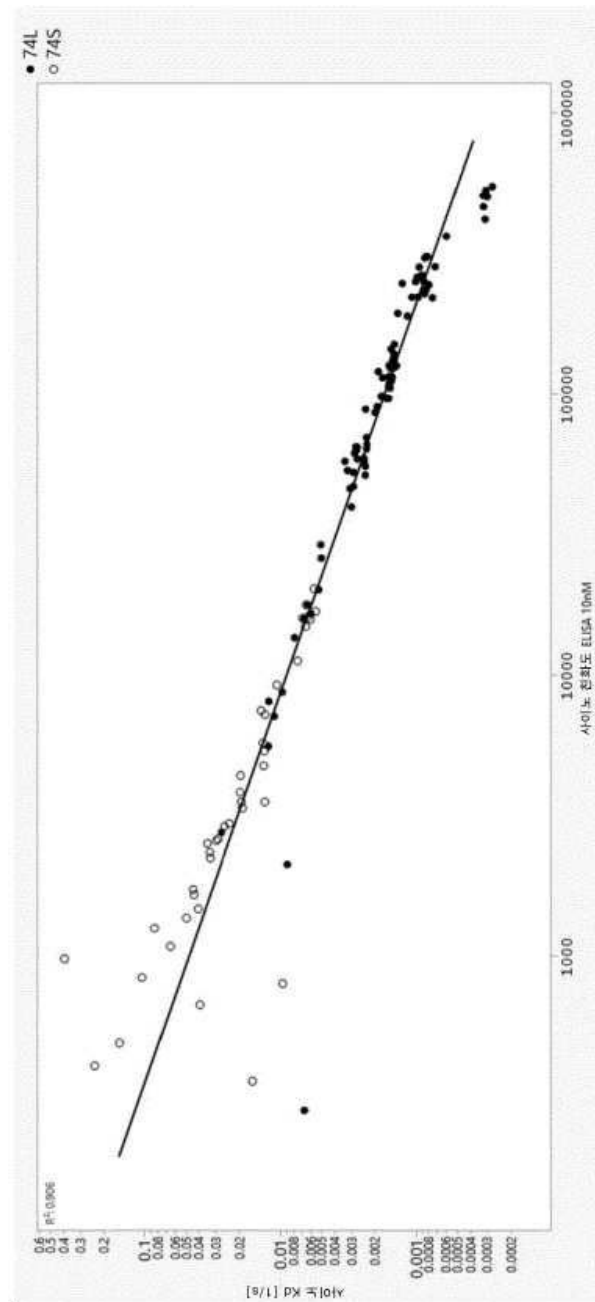
도면25c



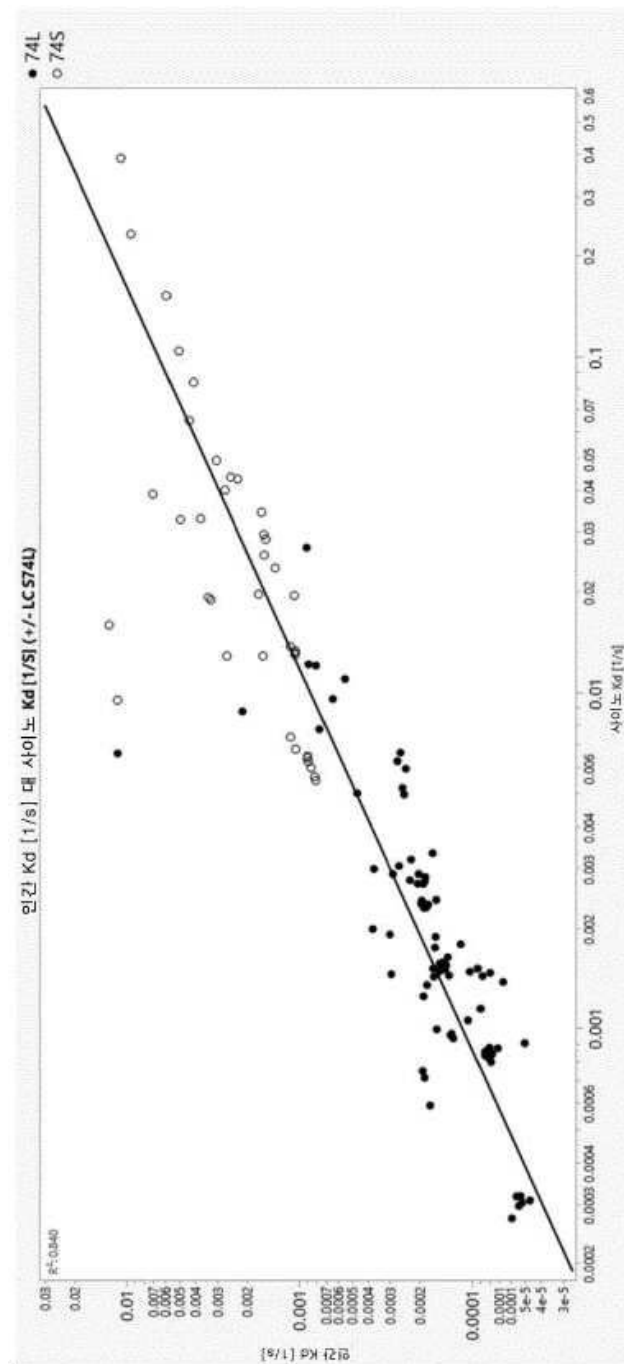
도면 26a



도면26b



도면26c



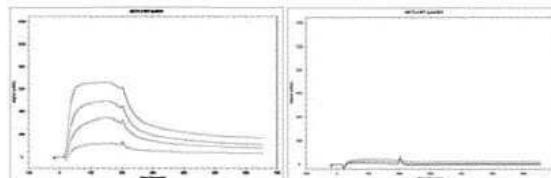
도면26d

D (i)

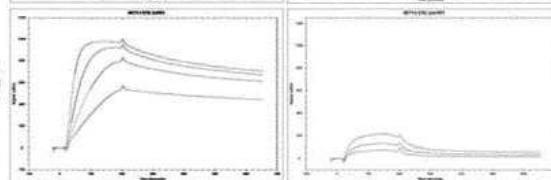
huVδ1

사이노 Vδ1

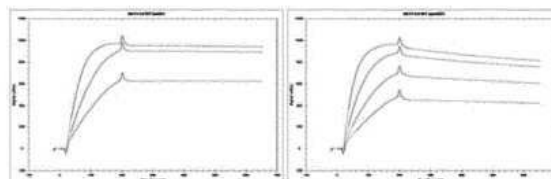
ADT1-4



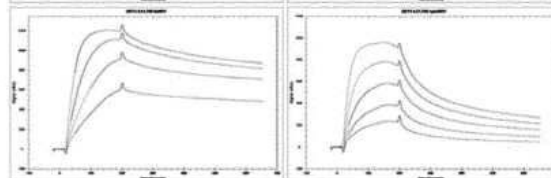
ADT1-4 (S74L)



ADT1-4-2



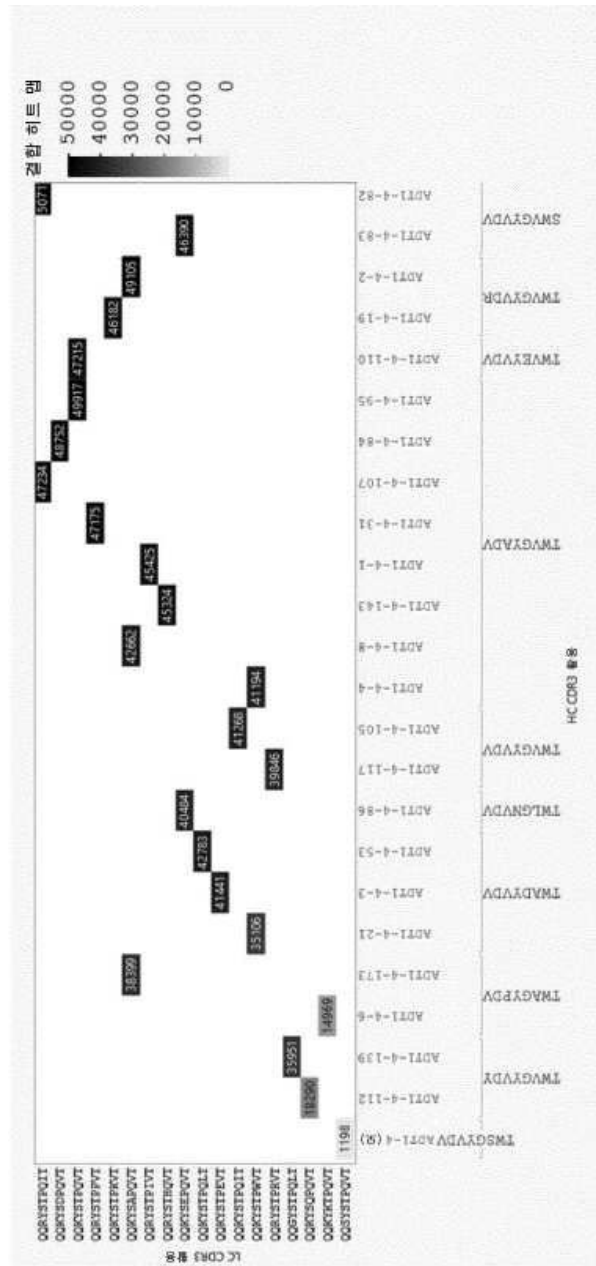
ADT1-4-2 (L74S)



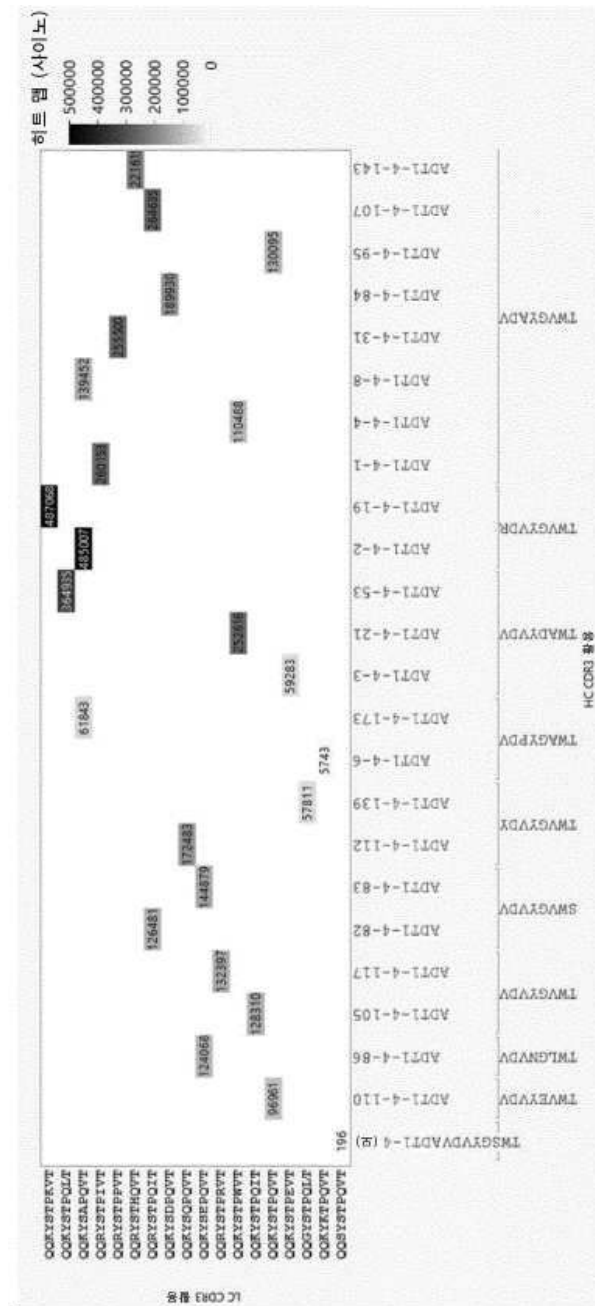
D (ii)

항체	huVδ1 [KD]	사이노Vδ1 [KD]
ADT1-4	47nM	397nM
ADT1-4 (S74L)	3.5nM	77nM
ADT1-4-2	0.34nM	2.6nM
ADT1-4-2 (L74S)	4nM	61nM

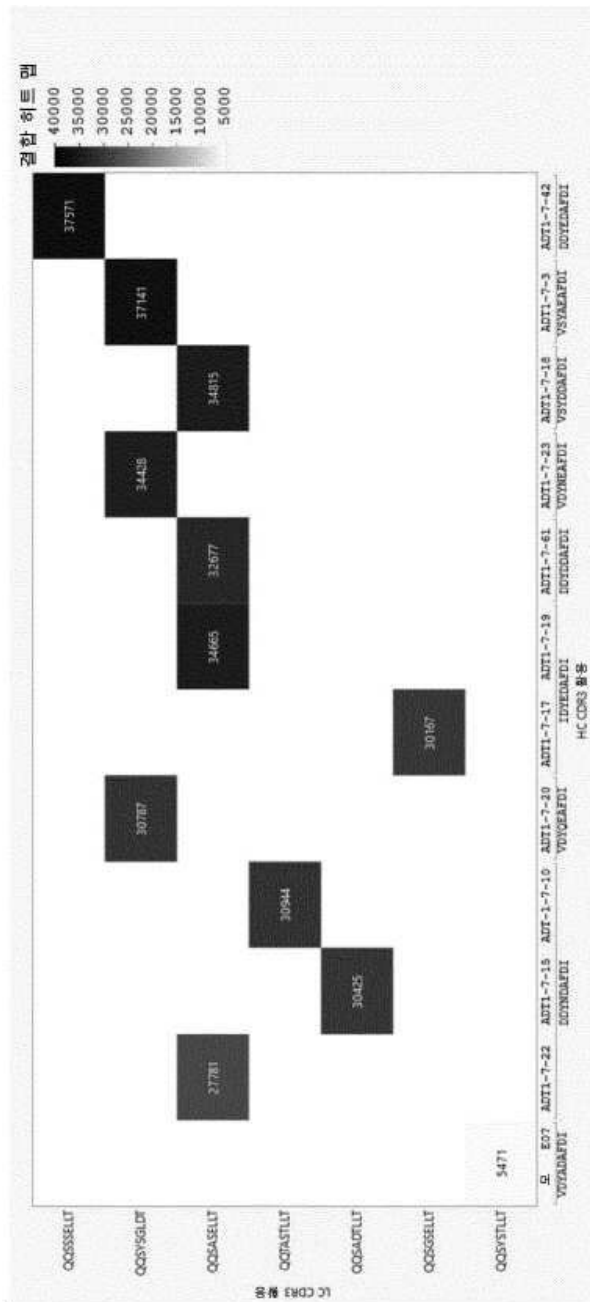
도면27a



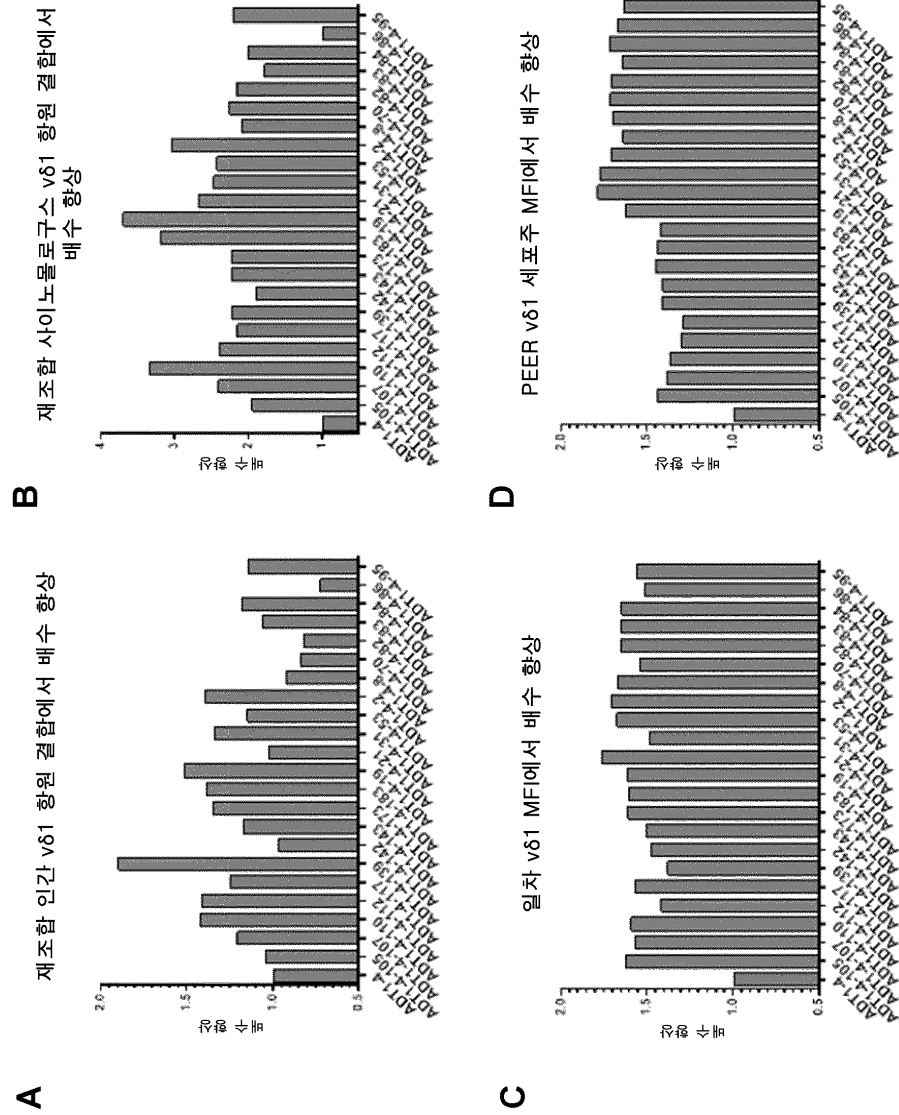
도면27b



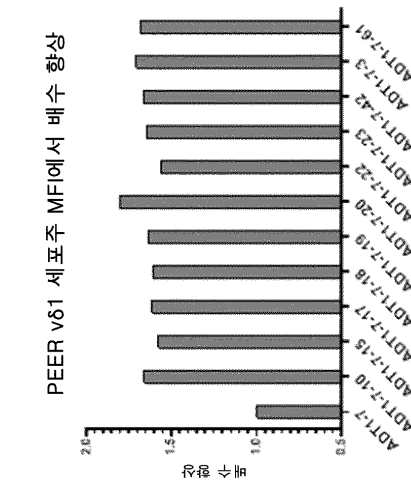
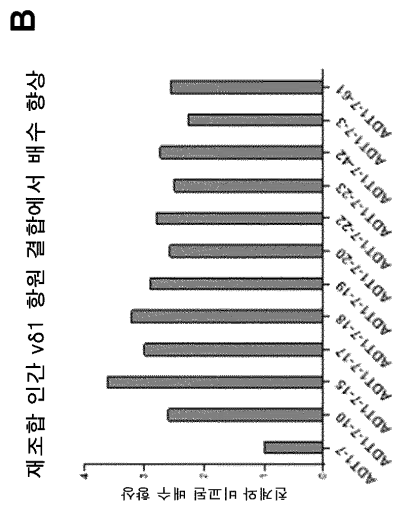
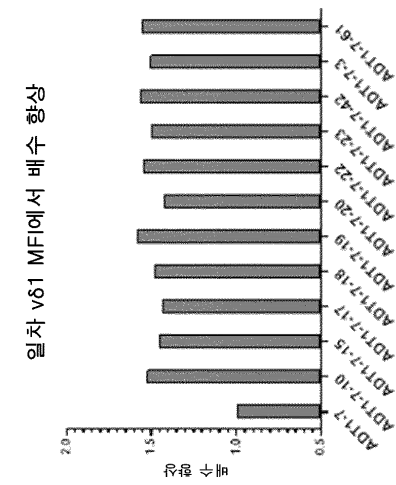
도면27c



도면28

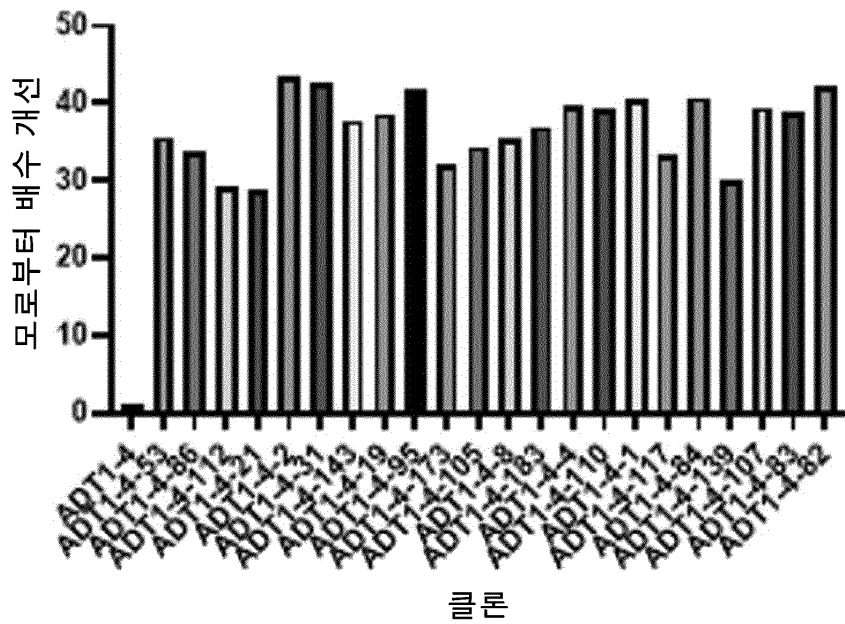


도면29



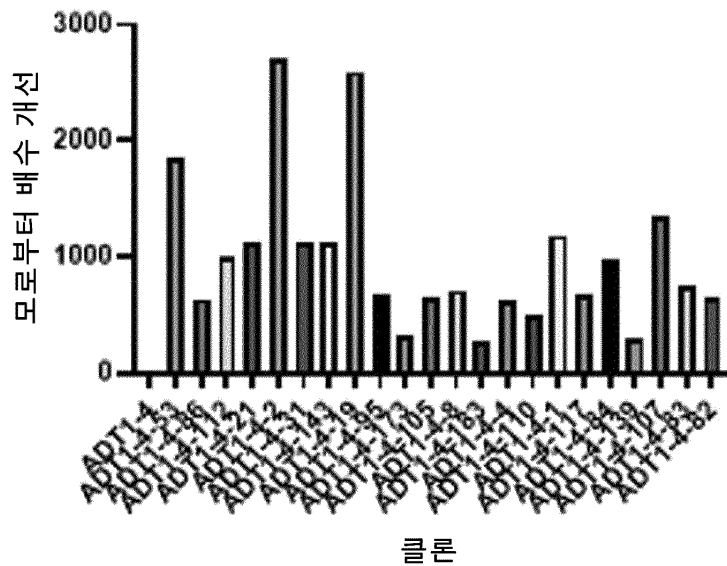
도면30a

모 ADT1-4에 대한 배수 개선



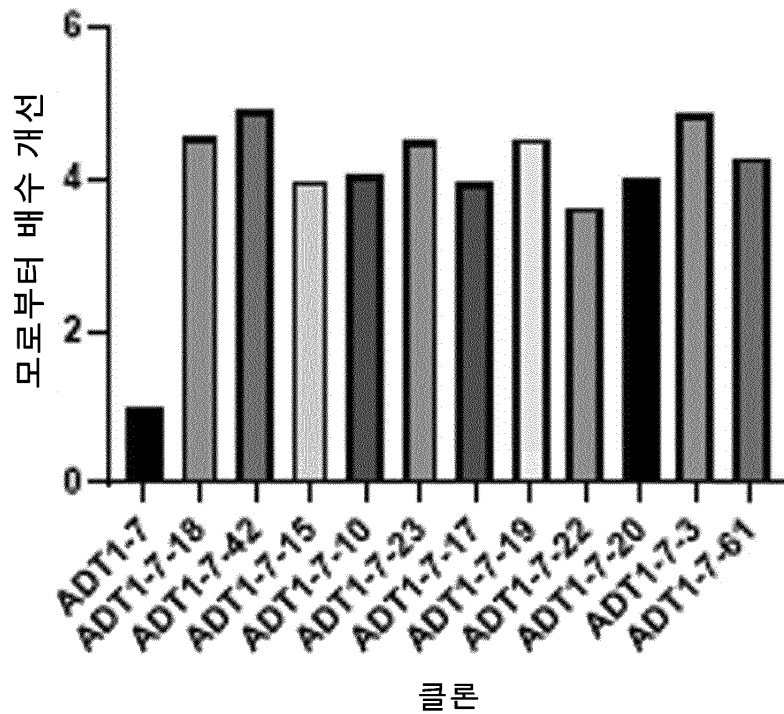
도면30b

사이노 항원에의 결합에서 모 ADT1-4로부터 배수 개선



도면30c

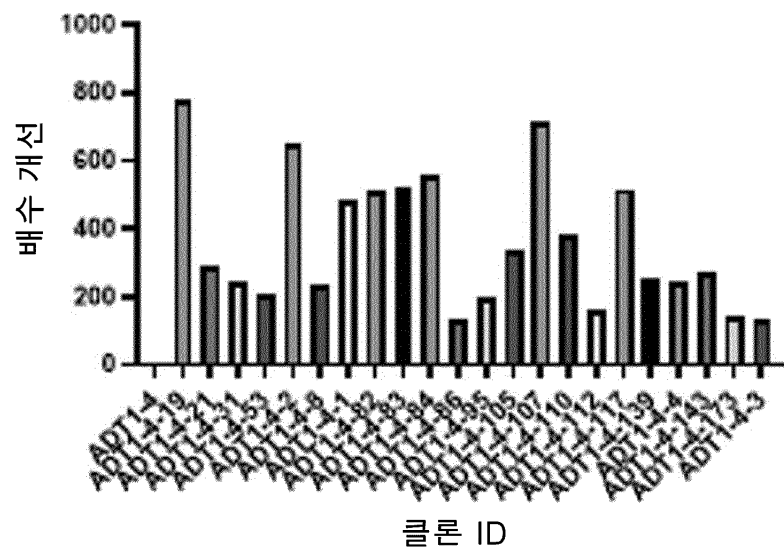
ELISA에서 결합 배수 개선



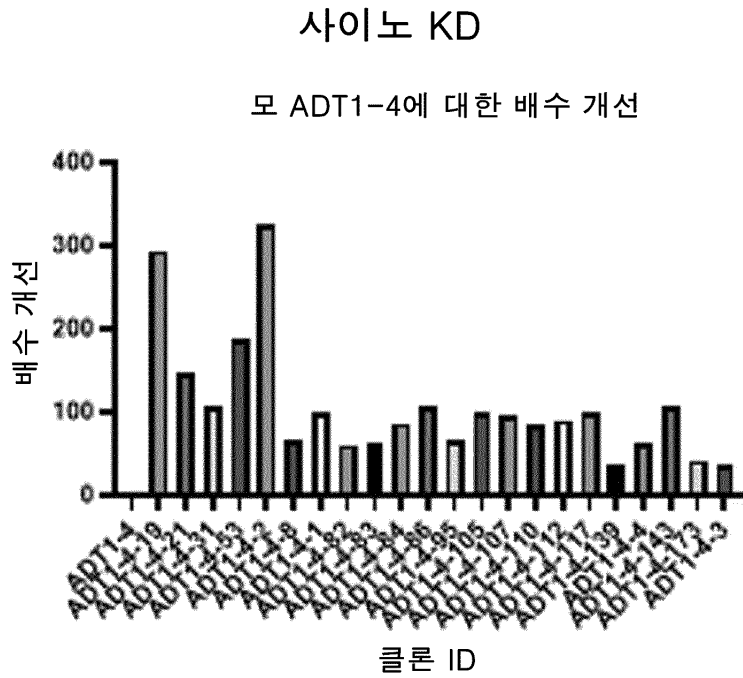
도면31a

인간 KD

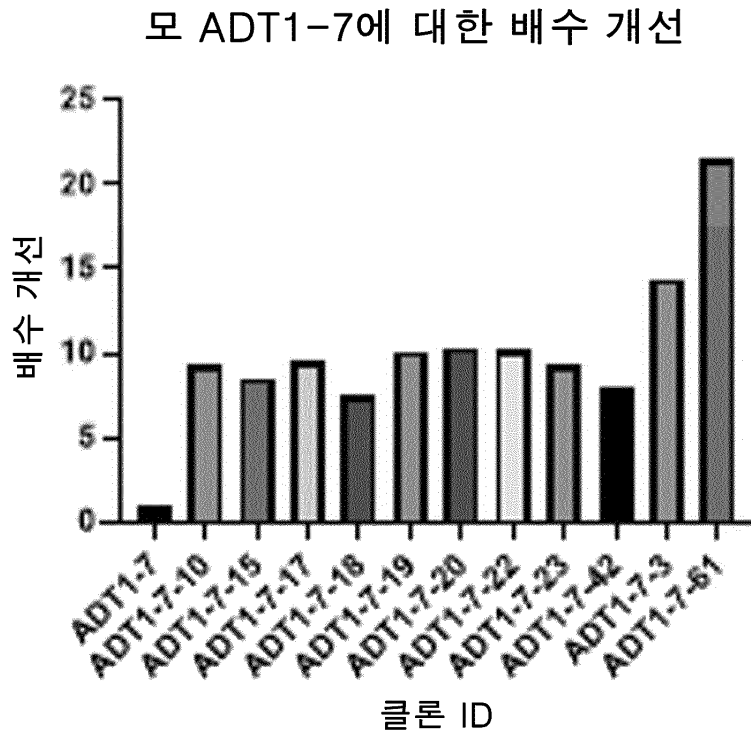
모 ADT1-4에 대한 배수 개선



도면31b



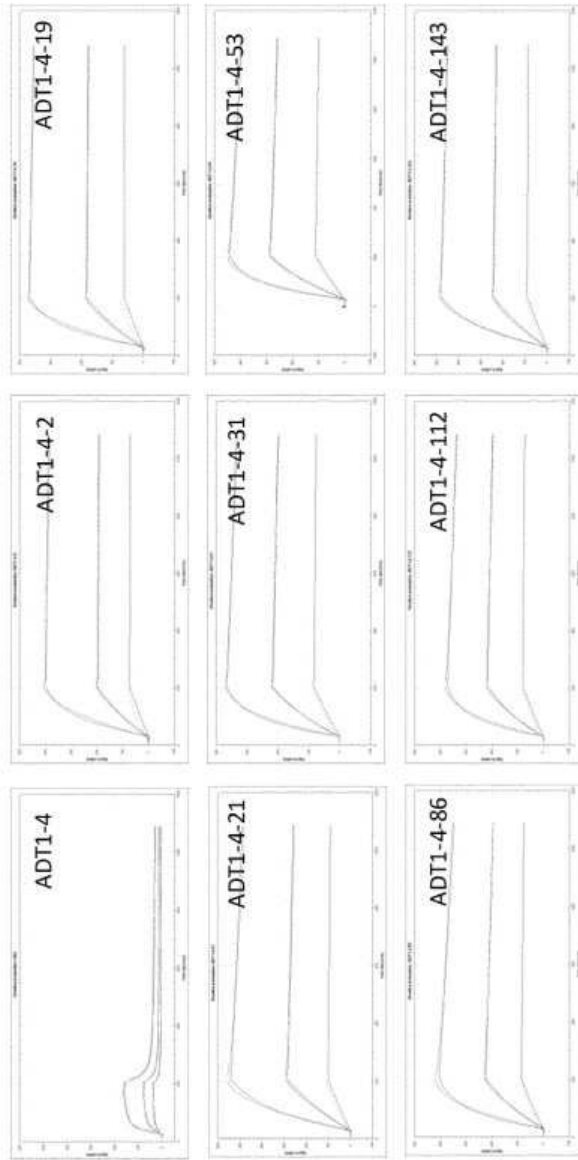
도면31c



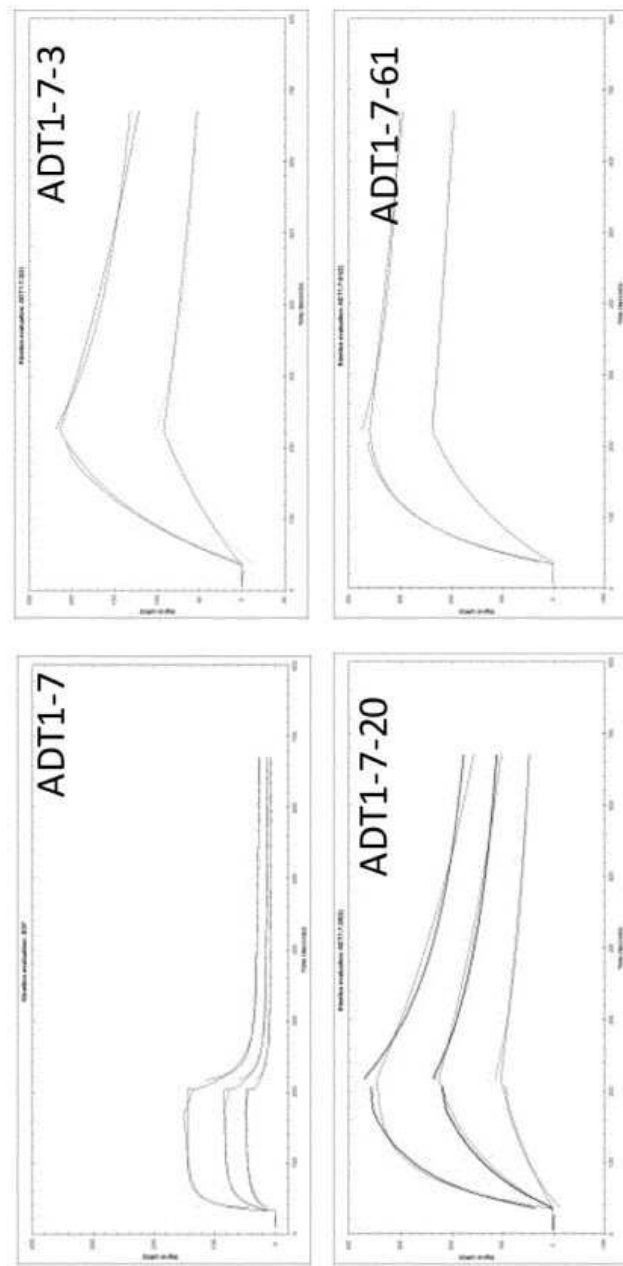
도면32a

클론: ADT1-4 유래된 분석물: 인간 VD1

A



도면32b



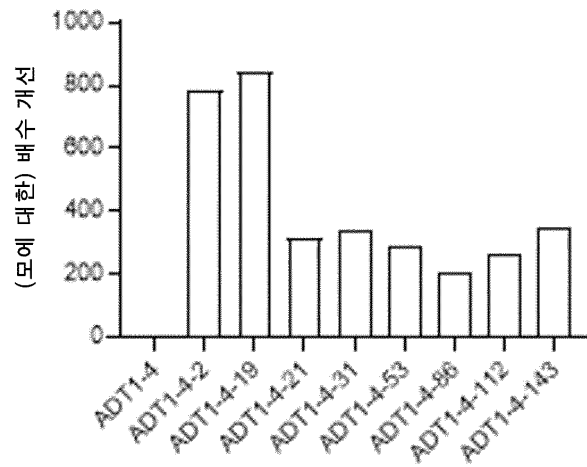
도면32c

클론	평균 KD (M)	배수-변화
ADT1-4	1.49E-07	1.00
ADT1-4-2	1.90E-10	784.21
ADT1-4-19	1.77E-10	841.81
ADT1-4-21	4.74E-10	314.35
ADT1-4-31	4.42E-10	337.49
ADT1-4-53	5.07E-10	294.18
ADT1-4-86	7.16E-10	208.25
ADT1-4-112	5.65E-10	263.95
ADT1-4-143	4.24E-10	351.42

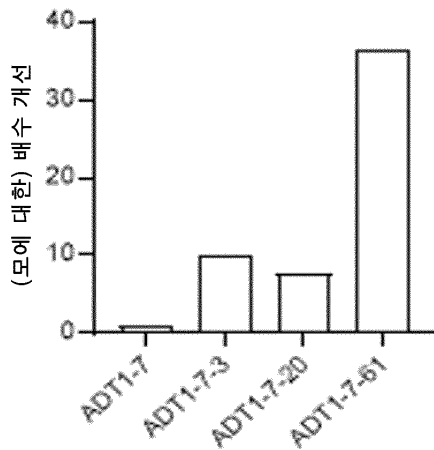
도면32d

클론	평균 KD (M)	배수-변화
ADT1-7	3.81E-08	1.00
ADT1-7-3	3.78E-09	10.07
ADT1-7-20	4.99E-09	7.63
ADT1-7-61	1.04E-09	36.62

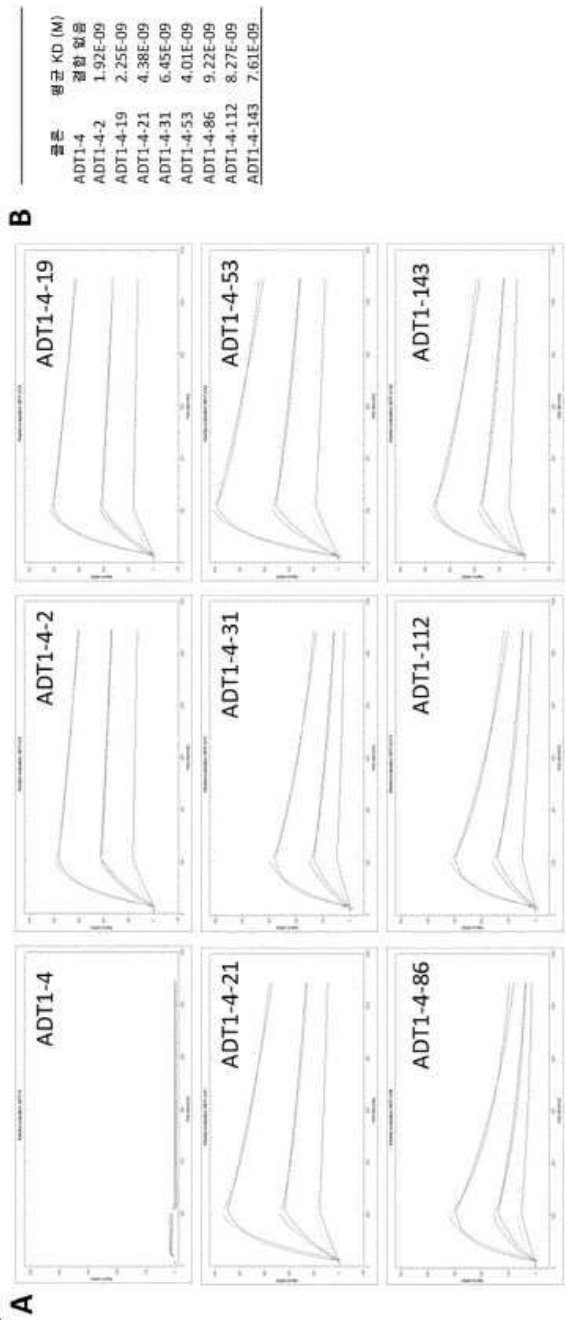
도면32e



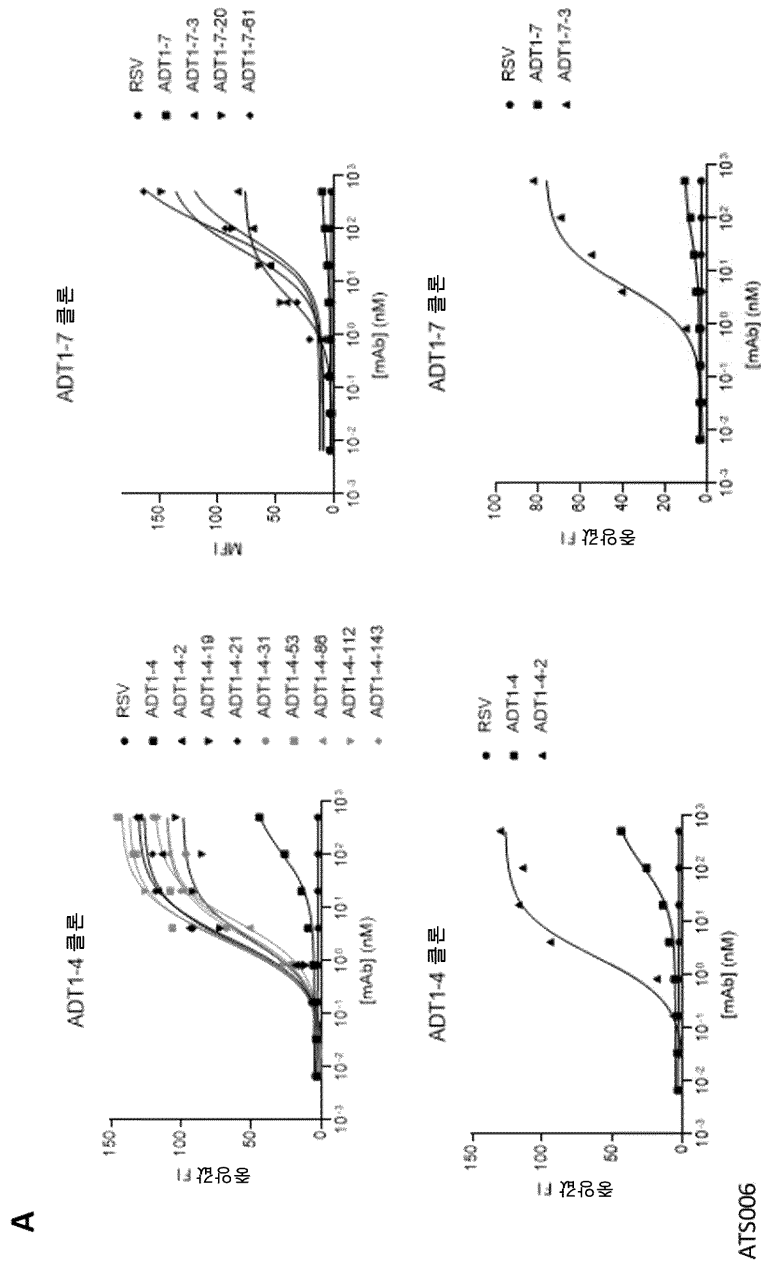
도면32f



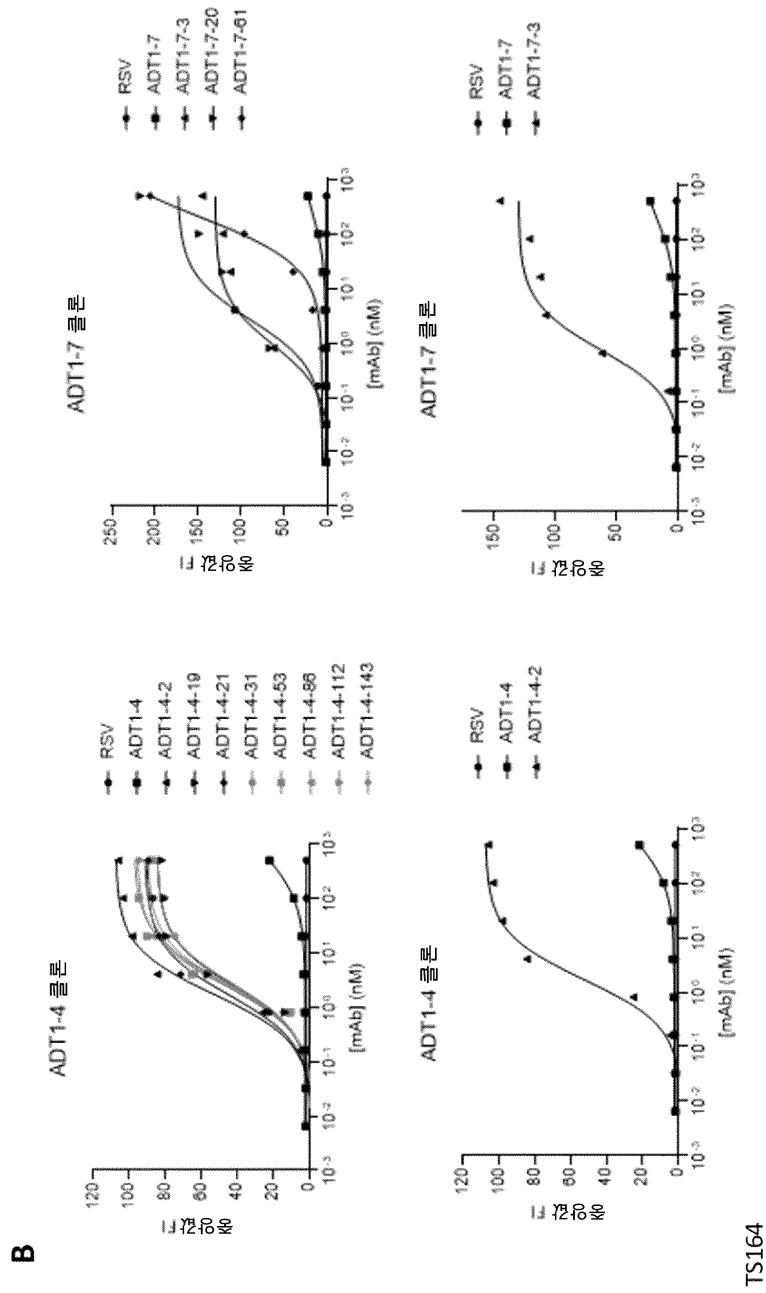
도면33



도면34a



도면34b

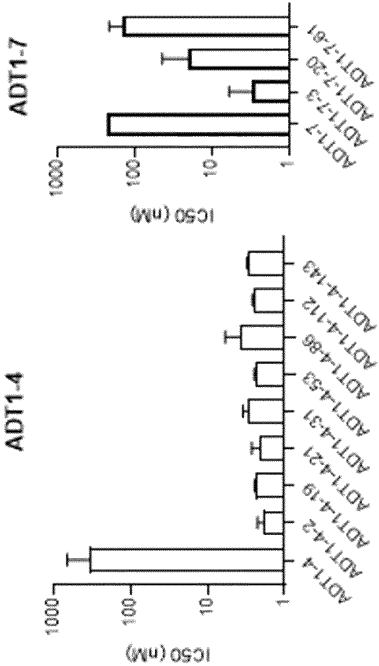


도면34c

ATS006			TS164	
다음에서 개선율 %			다음에서 개선율 %	
mAb	IC50		IC50	IC50
ADT1-4	107.7	0.00	575.9	0.00
ADT1-4-2	2.164	4876.89	1.703	33716.79
ADT1-4-19	2.375	4434.74	2.456	23348.70
ADT1-4-21	2.536	4146.85	1.675	34282.09
ADT1-4-31	3.33	3134.23	2.63	21797.34
ADT1-4-53	2.228	4733.93	2.456	23348.70
ADT1-4-86	5.357	1910.45	2.34	24511.11
ADT1-4-112	2.621	4009.12	2.436	23541.22
ADT1-4-143	2.819	3720.50	3.066	18683.43

ATS006			TS164	
다음에서 개선율 %			다음에서 개선율 %	
	IC50		IC50	IC50
ADT1-7	>100	0.00	225.6	0.00
ADT1-7-3	5.153	N/A	0.9517	23604.95
ADT1-7-20	37.22	N/A	2.684	8305.37
ADT1-7-61	93.01	N/A	195.7	15.28

C



도면34d

mAb	기증자 1 (ATS006)	기증자 2 (TS164)	HEK293T	Raji	IC50 (nM)					
					CD8 (PBMC)	CD4 (PBMC)	CD56 (PBMC)	CD19 (PBMC)	CD14 (PBMC)	CD14 (PBMC)
ADT1-4	107.7	575.9	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-2	2.164	1.703	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-19	2.375	2.456	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-21	2.536	1.675	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-31	3.33	2.63	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-53	2.228	2.456	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-86	5.357	2.34	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-112	2.621	2.436	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-4-143	2.819	3.066	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음

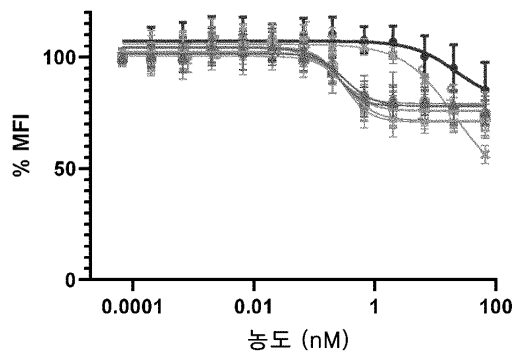
mAb	기증자 1 (ATS006)	기증자 2 (TS164)	HEK293T	Raji	IC50 (nM)					
					CD8 (PBMC)	CD4 (PBMC)	CD56 (PBMC)	CD19 (PBMC)	CD14 (PBMC)	CD14 (PBMC)
ADT1-7	>100	225.6	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-7-3	5.153	0.9517	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-7-20	37.22	2.684	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음
ADT1-7-61	93.01	195.7	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음

IC50 (nM)					
mAb	기증자 1 (ATS006)	CD8 (PBMC)	CD4 (PBMC)	CD56 (PBMC)	CD19 (PBMC) CD14 (PBMC)
OKT3	2.889	0.252	0.1906	결함 없음	결함 없음
RSV (IgG 대조군)	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음	결함 없음

도면35a

A

2개 GD 기증자의 TCR 하향조절

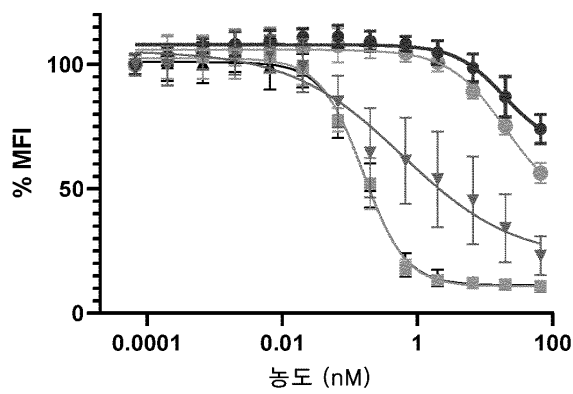


ADT1-4
ADT1-4-1
ADT1-4-2
ADT1-4-6
ADT1-4-19
ADT1-4-21
ADT1-4-31
ADT1-4-53
ADT1-4-86
ADT1-4-112
ADT1-4-138
ADT1-4-143
OKT3

도면35b

B

2개 GD 기증자의 TCR 하향조절

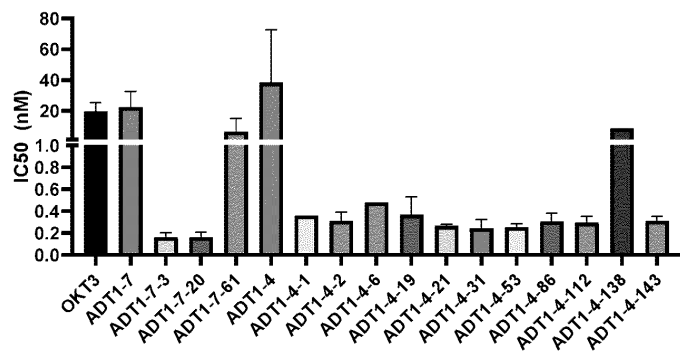


ADT1-7
ADT1-7-3
ADT1-7-20
ADT1-7-61
OKT3

도면35c

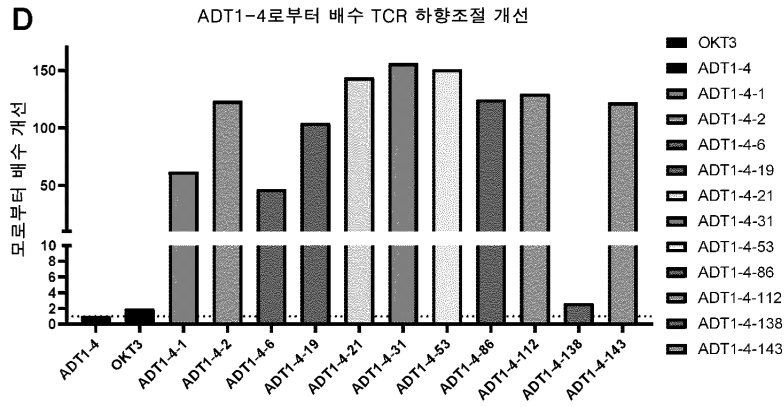
C

2개 GD 기증자로부터
평균 TCR 하향조절 IC50 결과

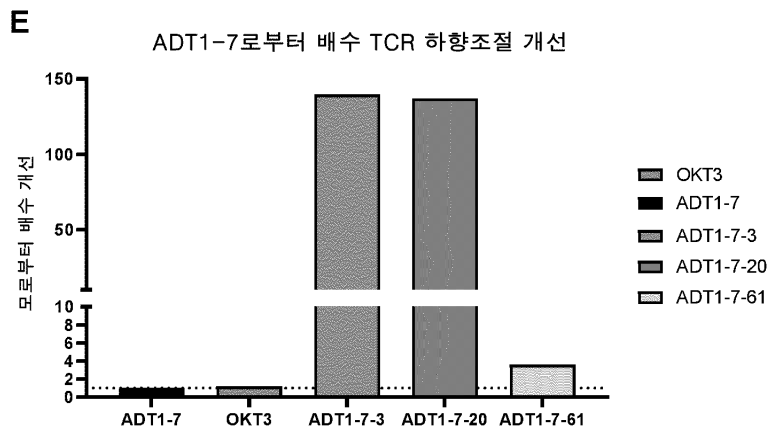


ADT1-4
ADT1-4-1
ADT1-4-2
ADT1-4-6
ADT1-4-19
ADT1-4-21
ADT1-4-31
ADT1-4-53
ADT1-4-86
ADT1-4-112
ADT1-4-138
ADT1-4-143
OKT3
ADT1-7
ADT1-7-3
ADT1-7-20
ADT1-7-61

도면35d



도면35e



도면35f

F

	IC50	IC50에서 개선을 %
ADT1-4	38.28	100
OKT3	19.43	197
ADT1-4-2	0.31	12348
ADT1-4-31	0.24	15630
ADT1-4-21	0.27	14372
ADT1-4-86	0.31	12472
ADT1-4-143	0.31	12219
ADT1-4-19	0.37	10420
ADT1-4-53	0.25	15090
ADT1-4-112	0.30	12964
ADT1-4-1	0.36	6185
ADT1-4-6	0.48	4648
ADT1-4-138	8.38	266

	IC50	IC50에서 개선을 %
ADT1-7	22.42	100
OKT3	19.43	115
ADT1-7-3	0.16	13968
ADT1-7-20	0.16	13697
ADT1-7-61	6.26	358

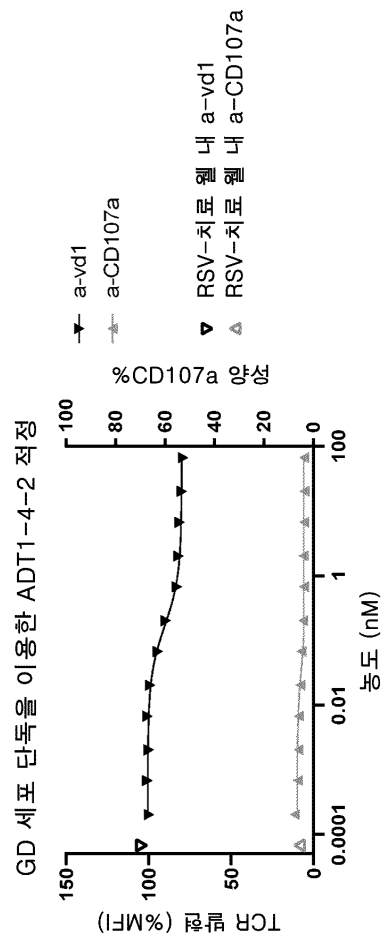
도면35g

G

	IC50	IC50에서 배수 개선
ADT1-4	38.28	1
OKT3	19.43	2
ADT1-4-1	0.36	62
ADT1-4-2	0.31	123
ADT1-4-6	0.48	46
ADT1-4-19	0.37	104
ADT1-4-21	0.27	144
ADT1-4-31	0.24	156
ADT1-4-53	0.25	151
ADT1-4-86	0.31	125
ADT1-4-112	0.30	130
ADT1-4-138	8.38	3
ADT1-4-143	0.31	122

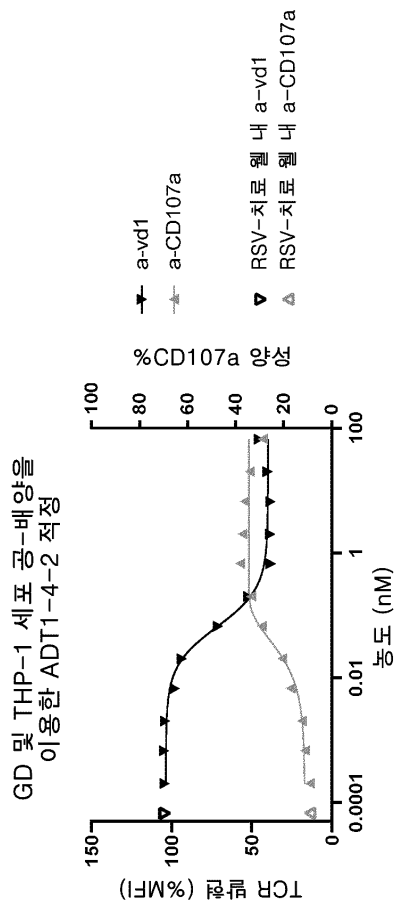
	IC50	IC50에서 배수 개선
ADT1-7	22.42	1
OKT3	19.43	1
ADT1-7-3	0.16	140
ADT1-7-20	0.16	137
ADT1-7-61	6.26	4

도면36a



A

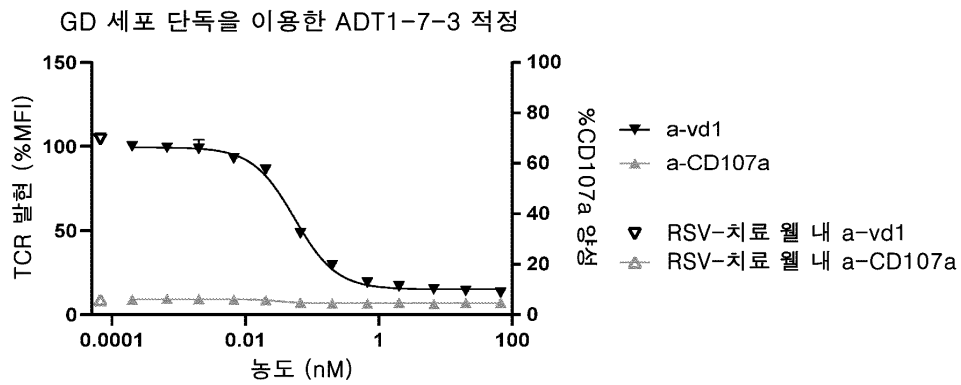
도면36b



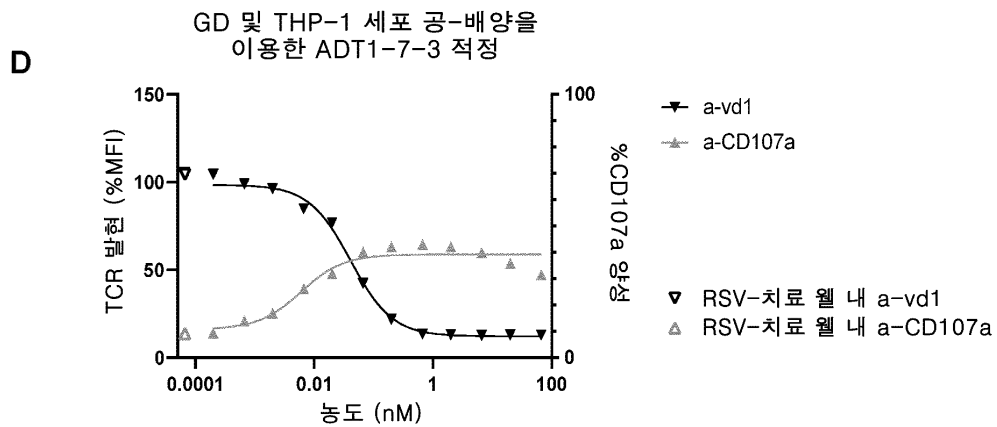
B

도면36c

C



도면36d



도면36e

E

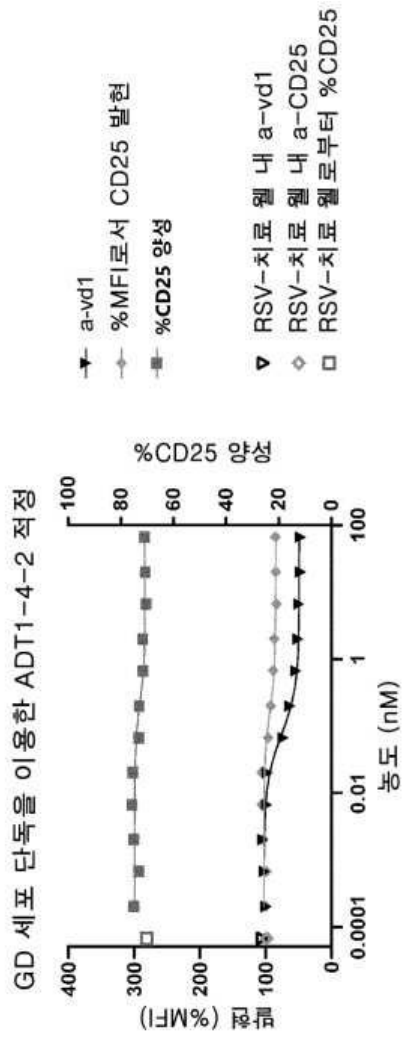
CD107a 양성 세포에서	
% 증가	
ADT1-4-2	24.705
ADT1-7-3	26.7

도면36f

F

조건	mAb	CD107a 양성 세포에서 % 최대 증가
GD	ADT1-4-2	-3.73
GD	ADT1-7-3	-1.28
GD + THP-1	ADT1-4-2	19.53
GD + THP-1	ADT1-7-3	22.3

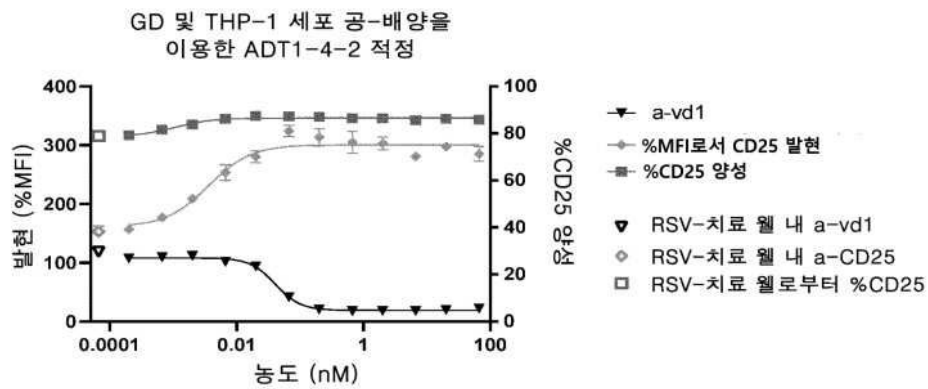
도면37a



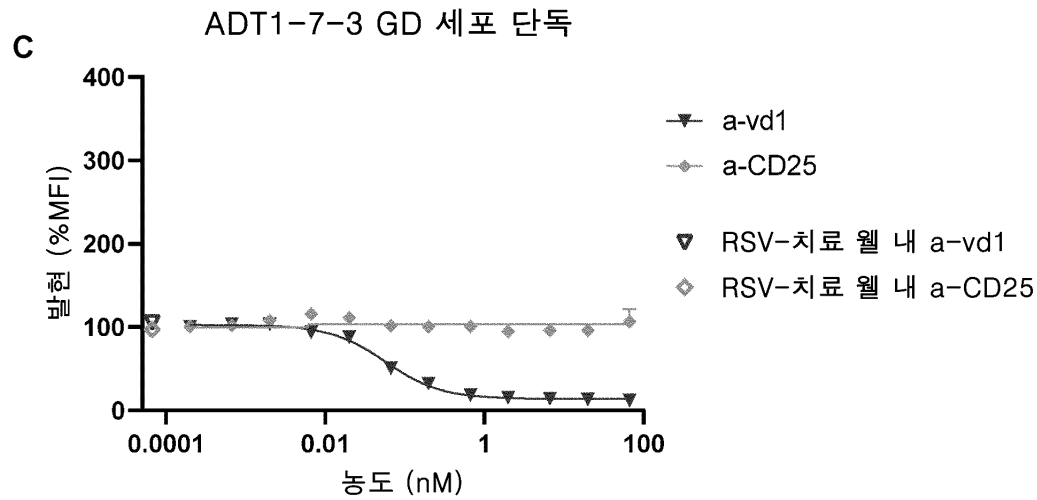
A

도면37b

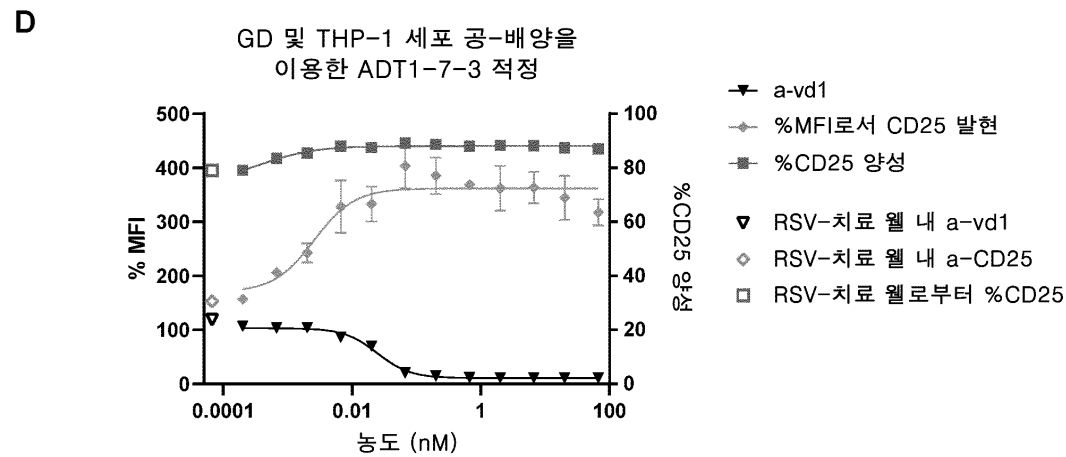
B



도면37c



도면37d



도면37e

E

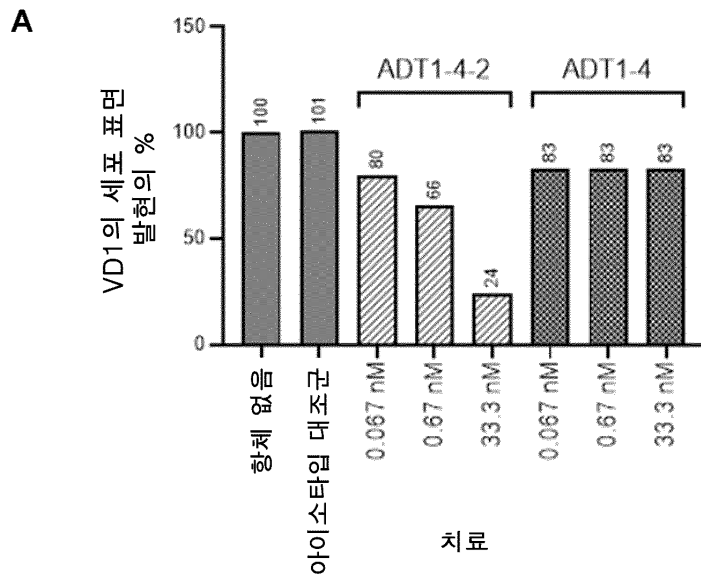
	CD25 발현에서 % 증가
ADT1-4-2	170.1
ADT1-7-3	220.9

도면37f

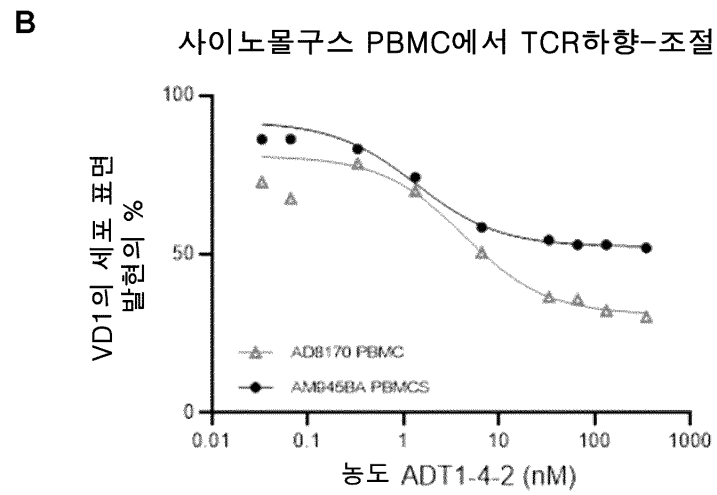
F

조건	mAb	CD25 발현에서 % 최대 증가
GD	ADT1-4-2	-15.23
GD + THP-1	ADT1-4-2	116.8
GD	ADT1-7-3	3.84
GD + THP-1	ADT1-7-3	162.2

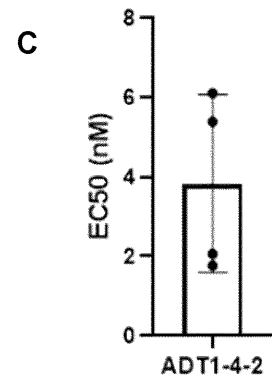
도면38a



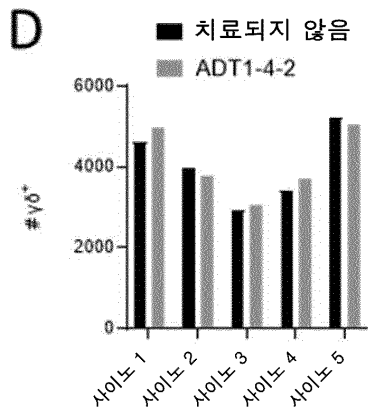
도면38b



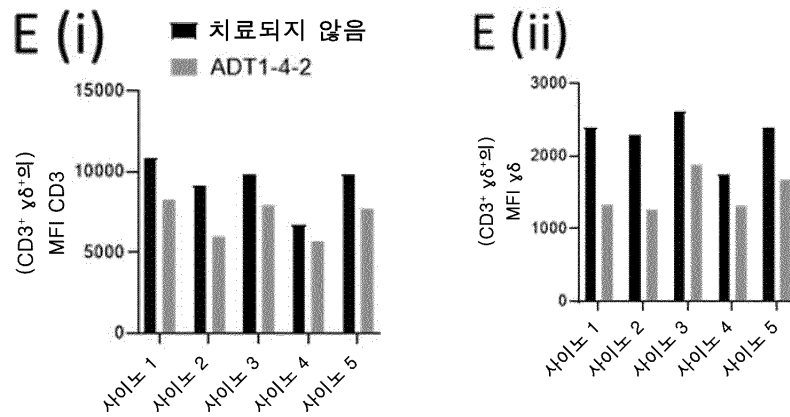
도면38c



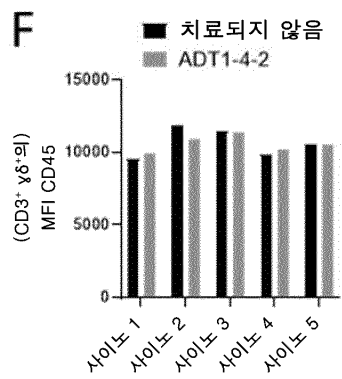
도면38d



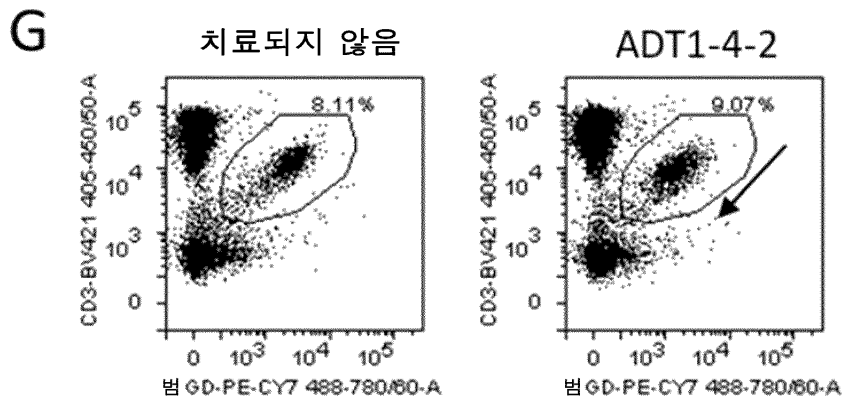
도면38e



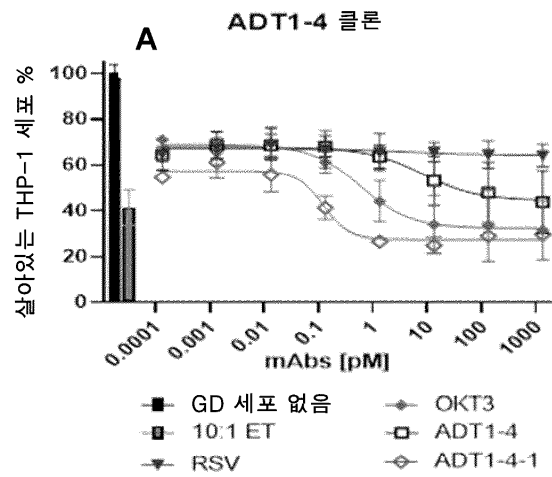
도면38f



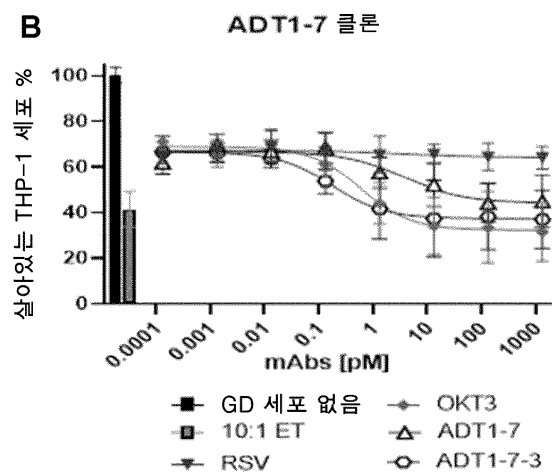
도면38g



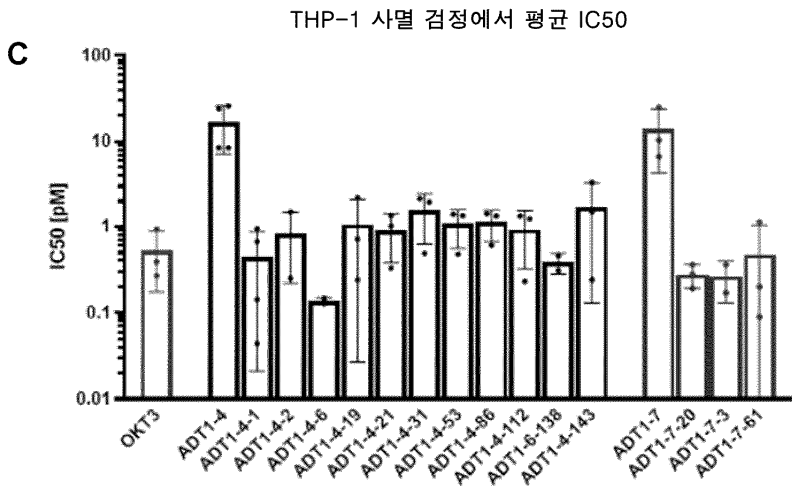
도면39a



도면39b



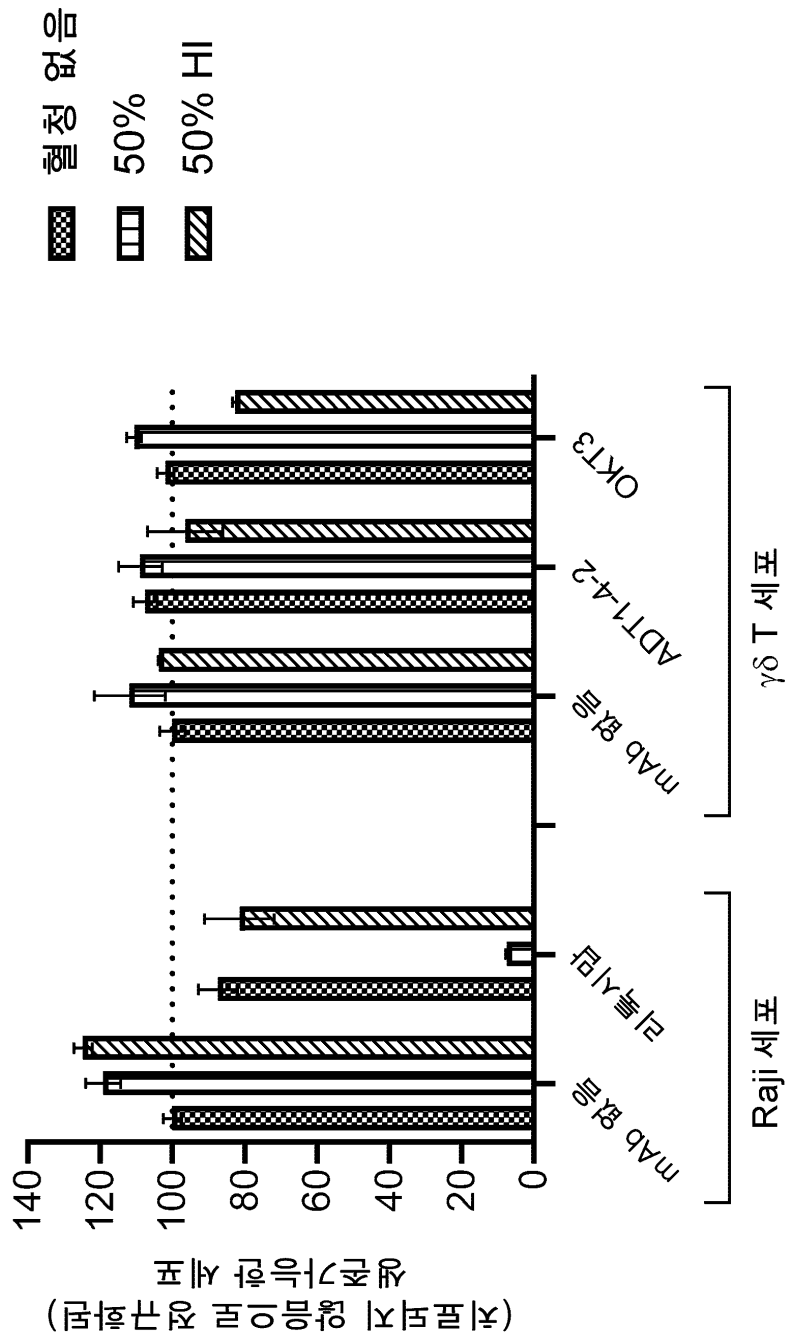
도면39c



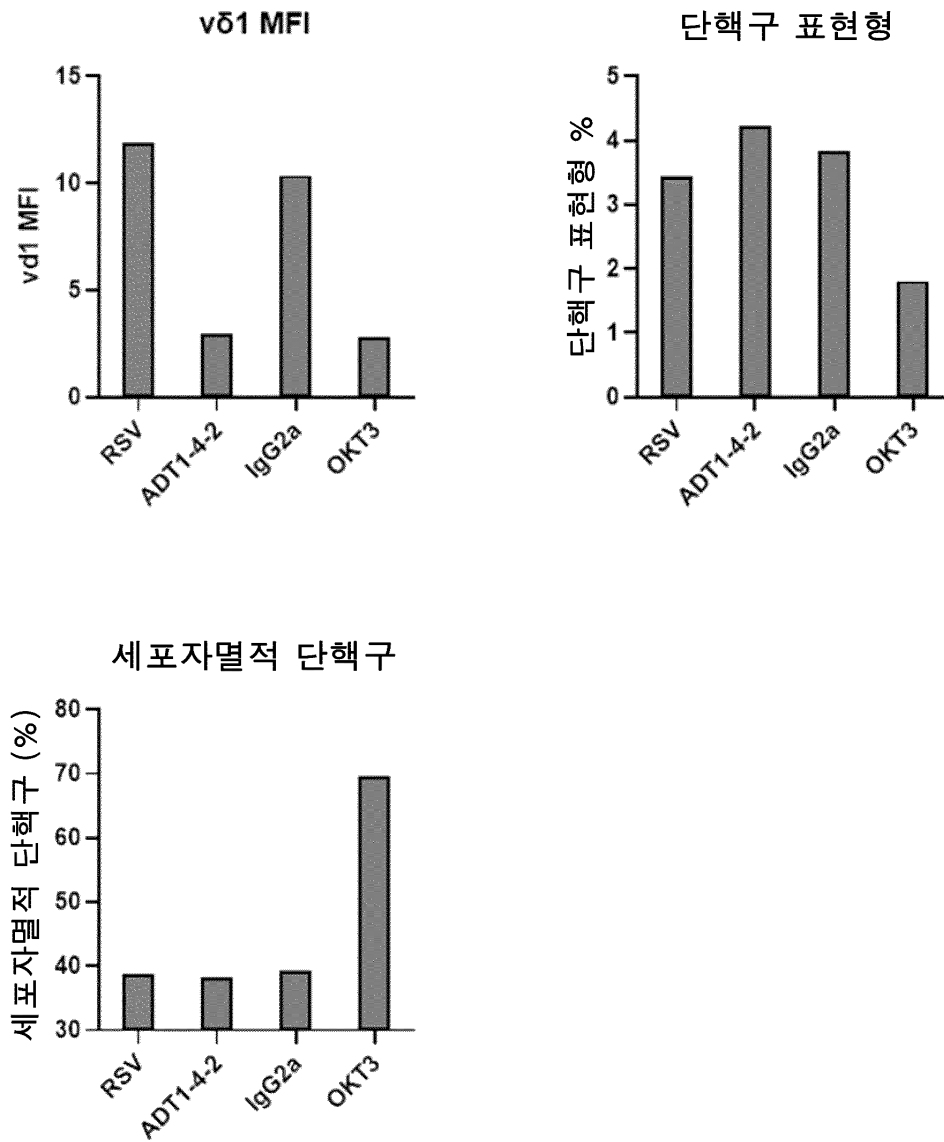
도면39d

클론 ID	THP-1 사멸 검정 EC50 [pM] (≥3개 기증자의 평균)	표준 편차	배수 개선편차	모에 대한 개선율 %
OKT3 _(4.09-CD3)	3.53	2.40		
ADT1-4	121.47	136.80	1.0	100%
ADT1-4-1	3.00	2.87	40.5	4049%
ADT1-4-2	6.33	3.67	19.2	1918%
ADT1-4-6	0.93	0.07	130.1	13014%
ADT1-4-19	8.33	6.13	14.6	1458%
ADT1-4-21	6.13	2.93	19.8	1980%
ADT1-4-31	10.93	4.73	11.1	1111%
ADT1-4-53	7.40	3.13	16.4	1641%
ADT1-4-86	7.60	2.87	16.0	1598%
ADT1-4-112	6.47	3.53	18.8	1878%
ADT1-6-138	2.53	0.73	47.9	4795%
ADT1-4-143	13.07	9.27	9.3	930%
ADT1-7	65.20	54.80	1.0	100%
ADT1-7-20	1.87	0.53	34.9	3493%
ADT1-7-3	1.33	0.87	48.9	4890%
ADT1-7-61	3.60	3.60	18.1	1811%

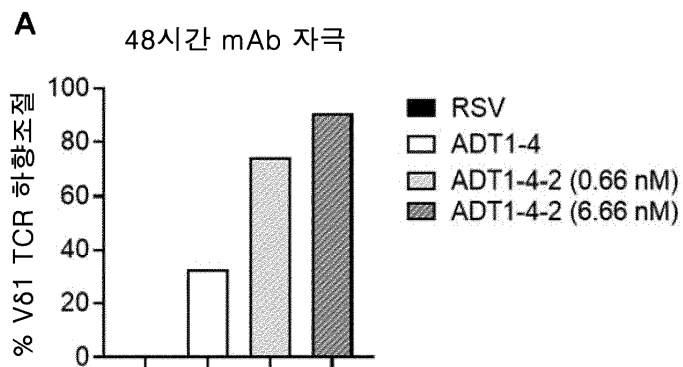
도면41



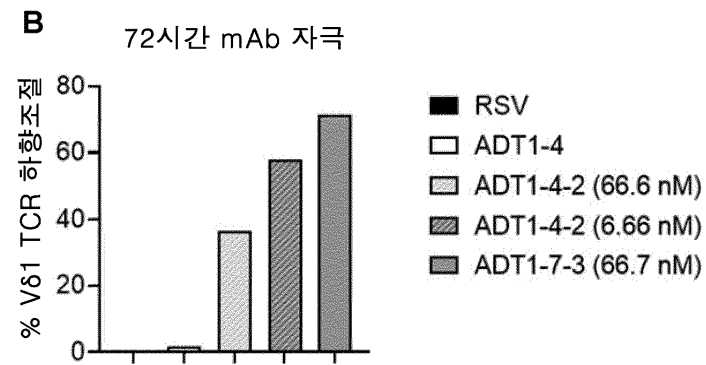
도면42



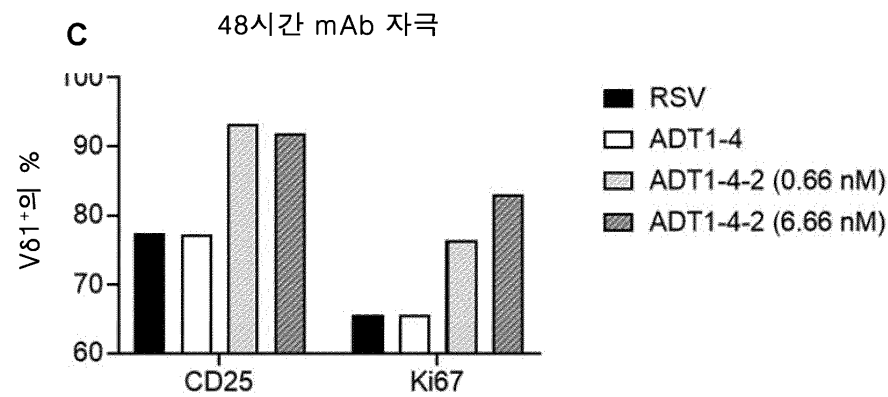
도면43a



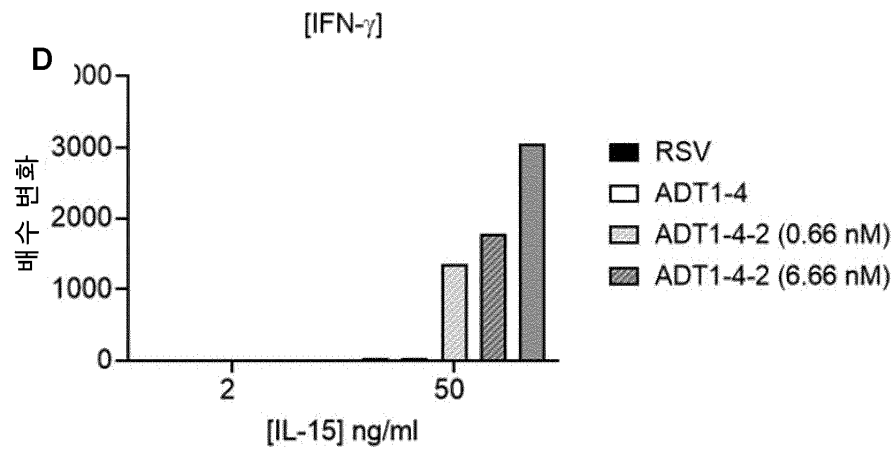
도면43b



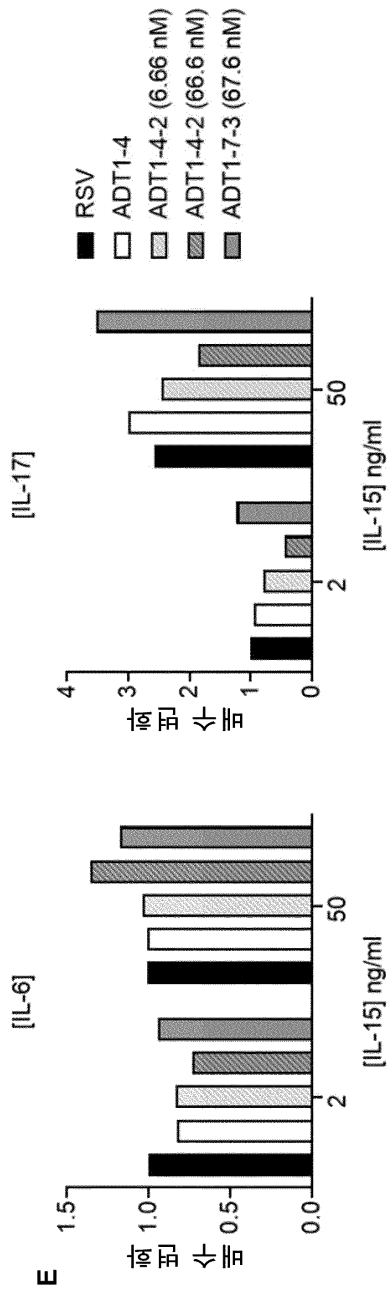
도면43c



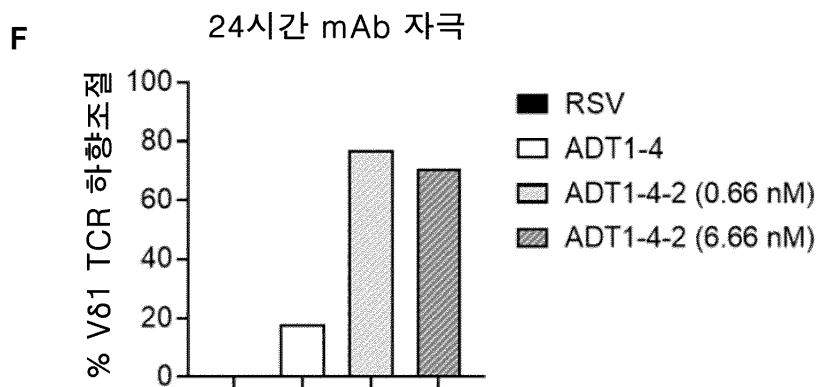
도면43d



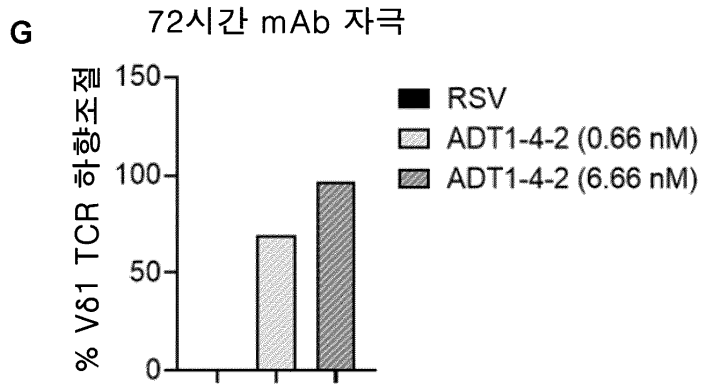
도면43e



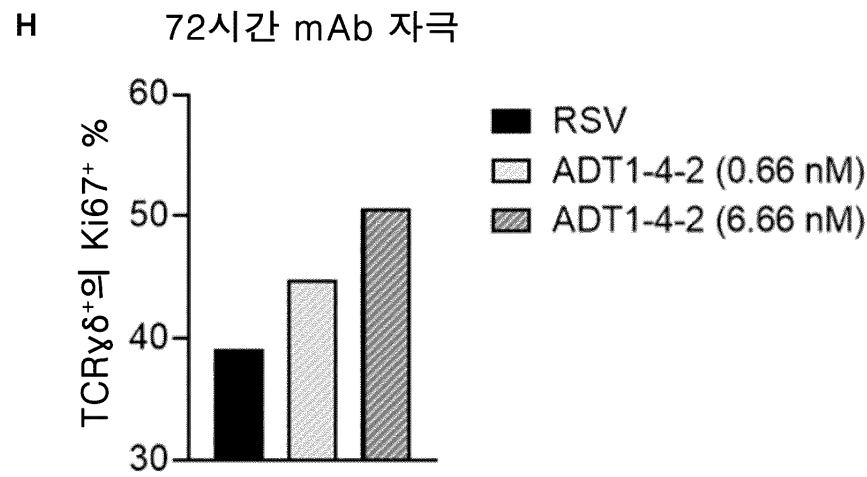
도면43f



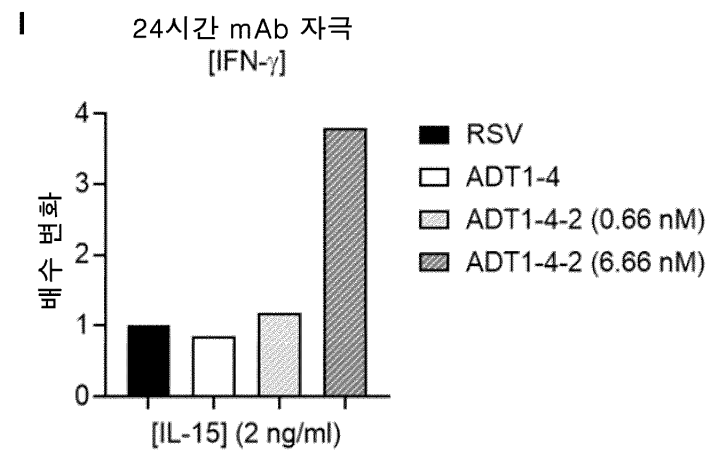
도면43g



도면43h

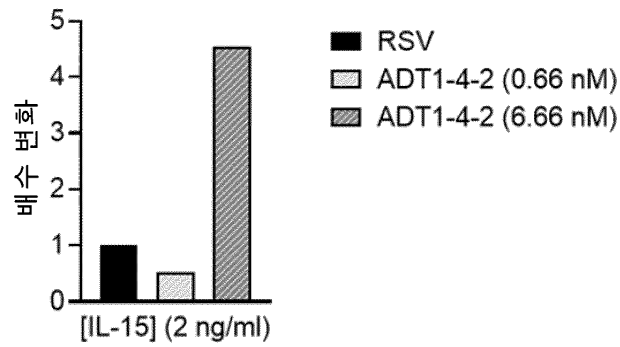


도면43i

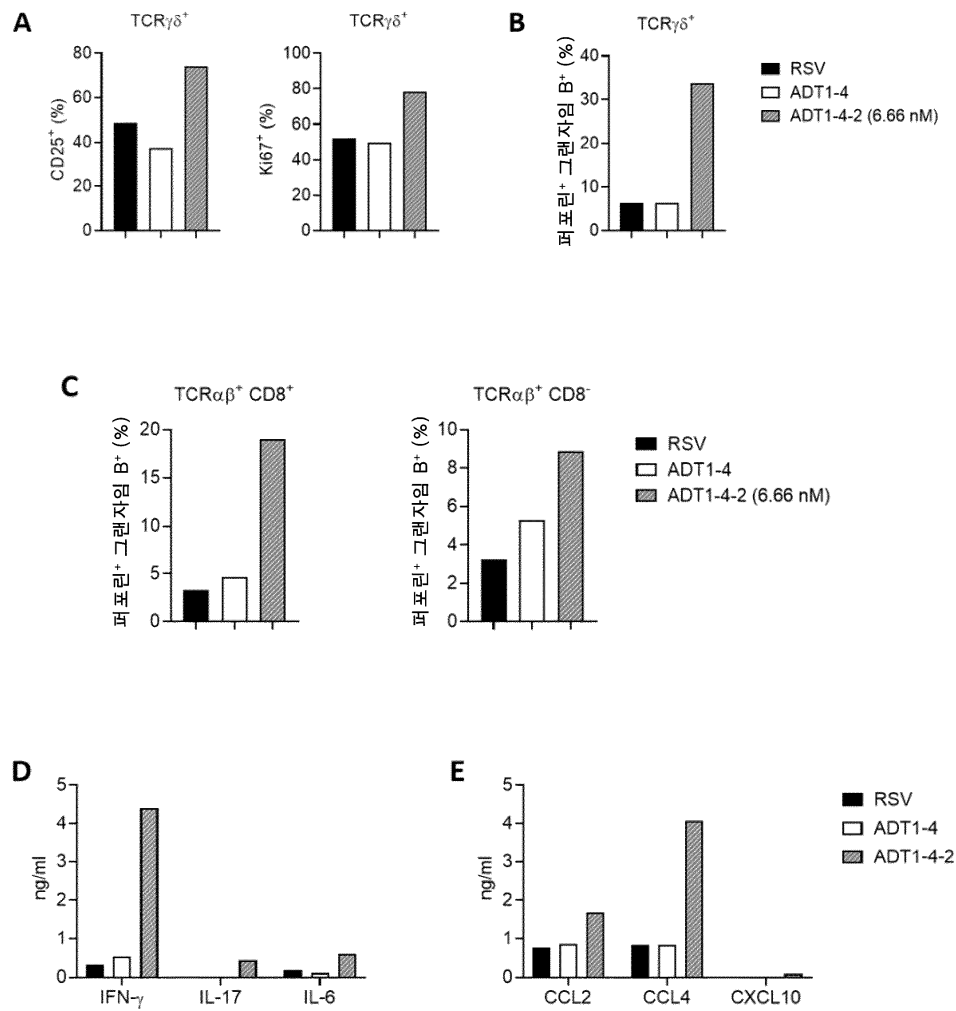


도면43j

J 72시간 mAb 자극
[IFN- γ]



도면44



도면45a

ADT1-4-105 2499_01_D07
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-107 2499_01_F07
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-110 2499_02_A02
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGAGTREIK

ADT1-4-112 2499_02_B04
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-117 2499_02_F12
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-19 2501_01_H01
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-21 2501_02_A05
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-31 2501_02_G09
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-139 2502_01_C07
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-4 2502_01_E01
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-143 2502_01_E05
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

ADT1-4-53 2505_02_E12
DIQMTQSPFPALSASVGDRVTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTITSSLOPDDFATYYCQQRYSTPQVITFGQGTREIK

도면45b

ADT1-4-173 2505_02_g11
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSAPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-2 2506_01_B10
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSAPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-8 2506_01_B11
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSAPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-82 2506_02_B09
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQORYSTPQITFGQGTREIK
ADT1-4-83 2506_02_B10
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSEPPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-3 2506_02_C01
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSTPEVTFGQGTREIK
ADT1-4-84 2506_02_C02
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSDPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-86 2506_02_C12
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSEPPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-95 2506_02_H04
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYSTPQVTFGSGTREIK
ADT1-4-1 2501_01_C09
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQORYSTPIVTFGQGTREIK
ADT1-4-6 2506_1_B06
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQOKYKTPQVTFGQGTREIK
ADT1-4-138 2502_01_B03
DIQMTQSPFALSASVGDVRTITCRASQDINDWLAWYQHKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEATYYCQORYSTDQVTFGQGTREIK

도면46a

ADT1-4-105 2499_01_D07
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-107 2499_01_F07
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYADV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-110 2499_02_A02
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWVEYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-112 2499_02_B04
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-117 2499_02_F12
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-119 2501_01_H01
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-21 2501_02_A05
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYVDR VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-31 2501_02_G09
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWADYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-139 2502_01_C07
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYADV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-4 2502_01_E01
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYVDV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-143 2502_01_E05
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWGYADV VMGQGT TLTVSS

ADT1-4-53 2505_02_E12
EVQLQQSGPGLVKPESQTLSTLCAI SGDSVSKSA NNWIRQSPSRGLEWLGRTTYR SKWS TDYAASVKSRITINPDT SKNQLSLQNSVT PEDTAVYYCAP TWADYVDV VMGQGT TLTVSS

도면46b

ADT1-4-173 2505_02_g11
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWAGYDPDVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-2 2506_01_B10
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWVGVDVDRWGOGTLVTVSS
ADT1-4-8 2506_01_B11
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWVGADVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-82 2506_02_B09
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPSWVGVDVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-83 2506_02_B10
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPSWVGVDVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-3 2506_02_C01
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWADYVDVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-84 2506_02_C02
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWVGADVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-86 2506_02_C12
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWLGNDVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-95 2506_02_H04
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWVGADVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-1 2501_01_C09
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWVGADVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-6 2506_1_B06
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWAGYDPDVWGOGTLVTVSS
ADT1-4-138 2502_01_B03
EVQLQSGGGLVKPQTLSLTCAISGDVSYSKSAANNWIROSPSRGLEWLGRTVYRSKWSTDYAASVKSRITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAPTWADYVDVWGOGTLVTVSS

도면47

ADT1-7-10 2503_1_C12
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-15 2503_1_F01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-17 2503_1_G05
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-18 2503_1_G06
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-19 2503_1_G10
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-20 2503_1_H02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-22 2503_2_A02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-23 2503_2_A07
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-42 2503_2_H06
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-3 2504_1_A01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

ADT1-7-61 2504_1_F02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRAGQSIGTYLNWYQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTITISSLPEDFATYYQQASLTLLTFGRGTKVEIK

도면48

ADT1-7-10 2503_1_C12
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARDDYNDAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-15 2503_1_F01
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARDDYNDAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-17 2503_1_G05
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARIDYEDAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-18 2503_1_G06
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARVSYDDAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-19 2503_1_G10
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARIDYEDAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-20 2503_1_H02
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARVDYQEAFFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-22 2503_2_A02
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARDDYNDAFDIWGQGLIVTVSS

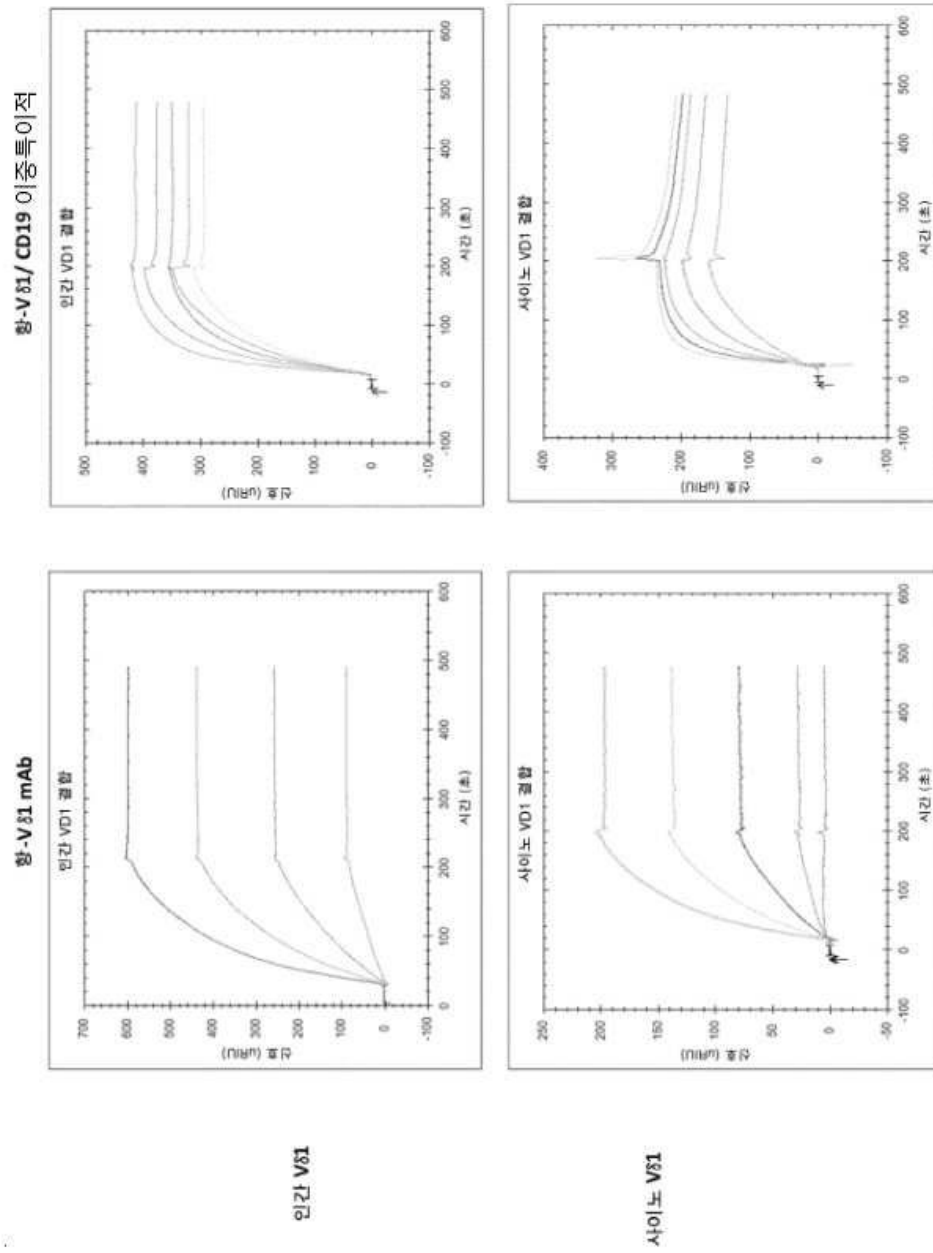
ADT1-7-23 2503_2_A07
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARDDYNDAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-42 2503_2_H06
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARDDYEDAFDIWGQGLIVTVSS

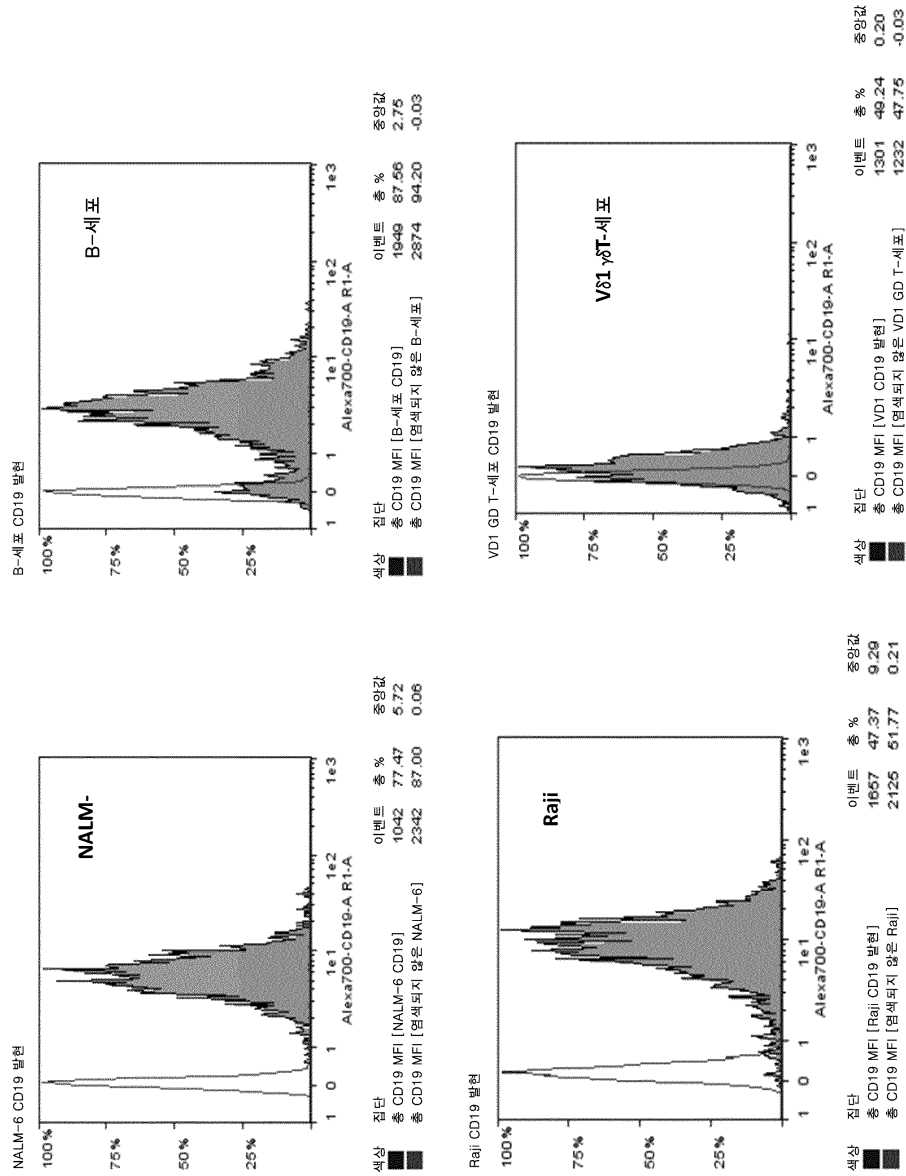
ADT1-7-3 2504_1_A01
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARVSYAEAFDIWGQGLIVTVSS

ADT1-7-61 2504_1_F02
 EVOLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYNSWIRQAFPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLPAEDTAVYYCARDDYDDAFDIWGQGLIVTVSS

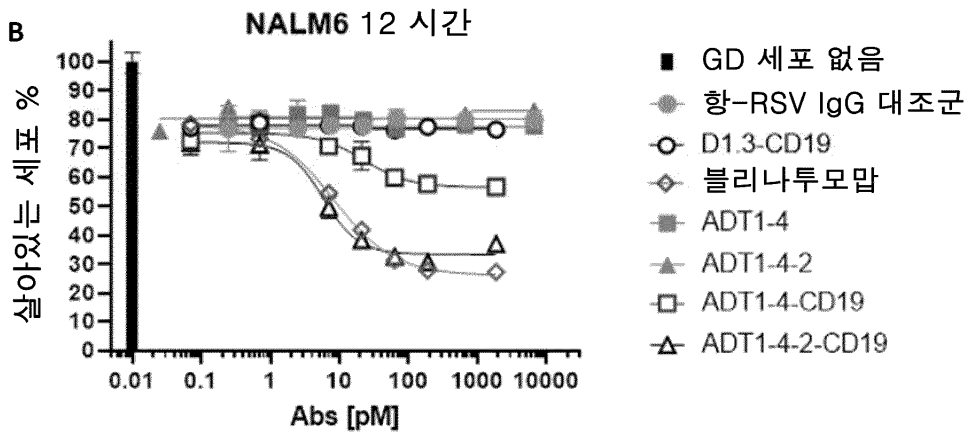
도면49



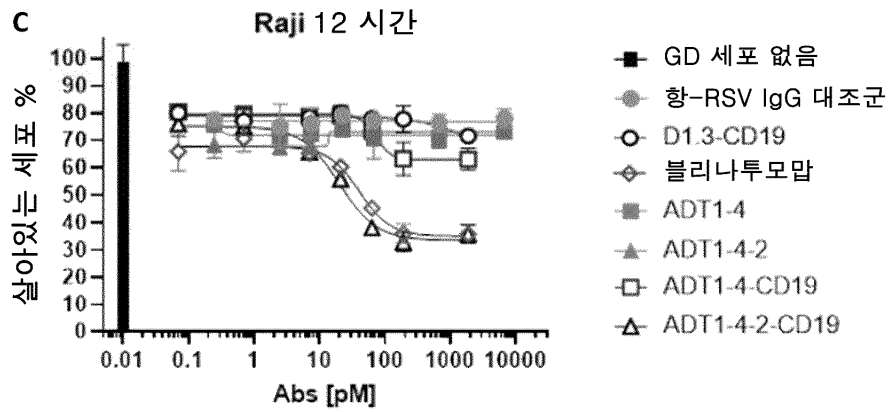
도면50a



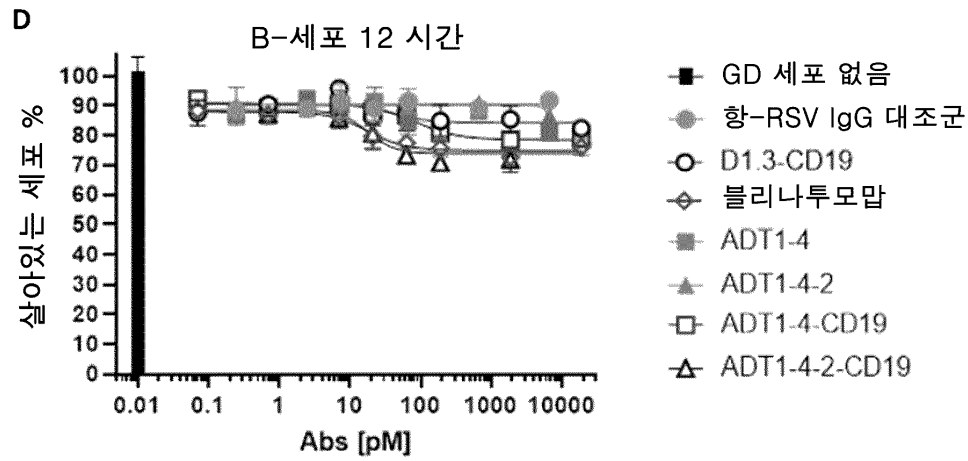
도면50b



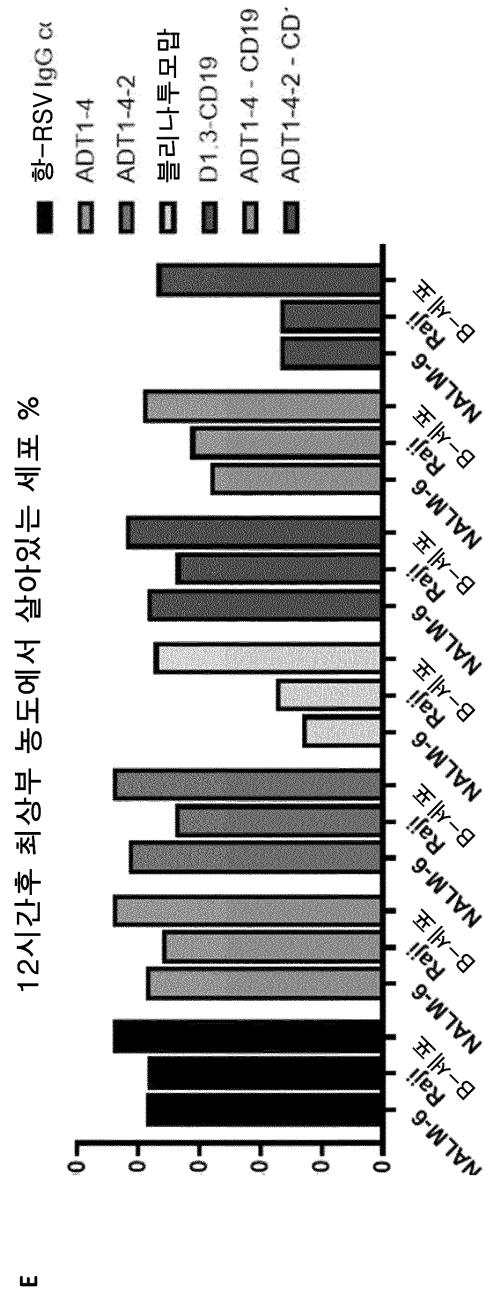
도면50c



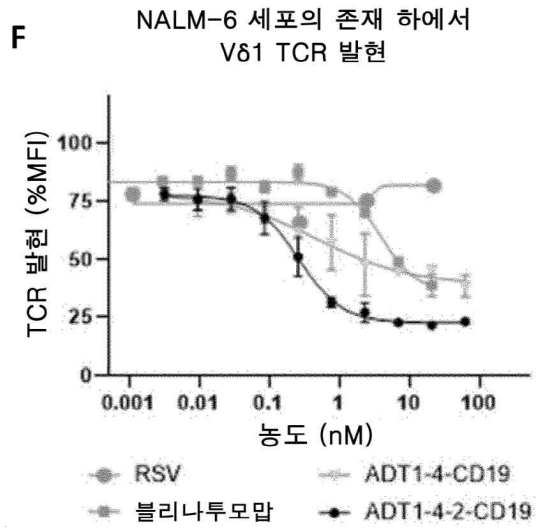
도면50d



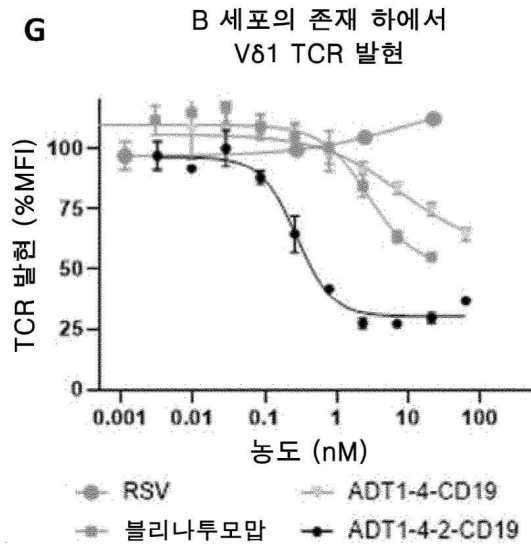
도면50e



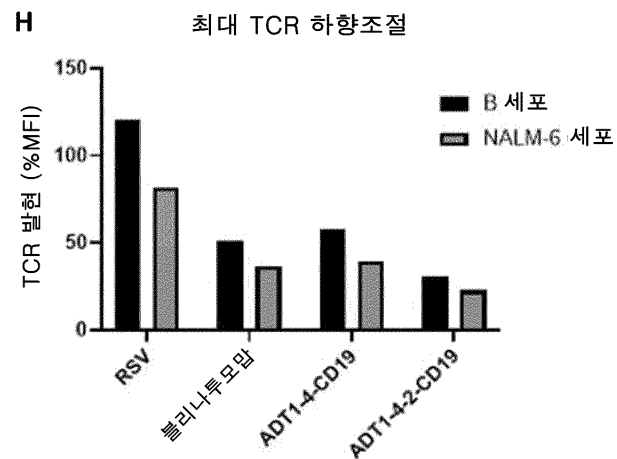
도면50f



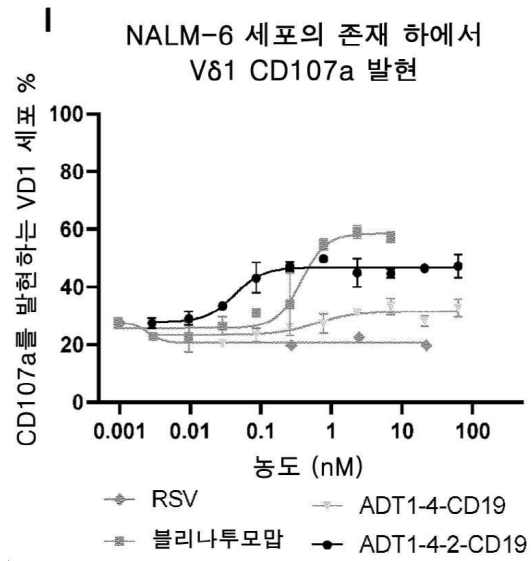
도면50g



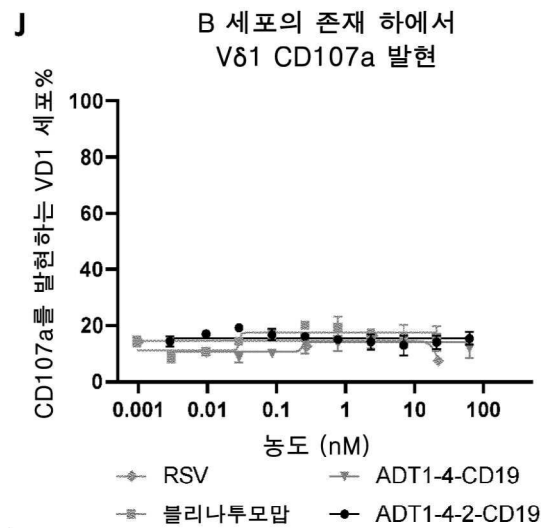
도면50h



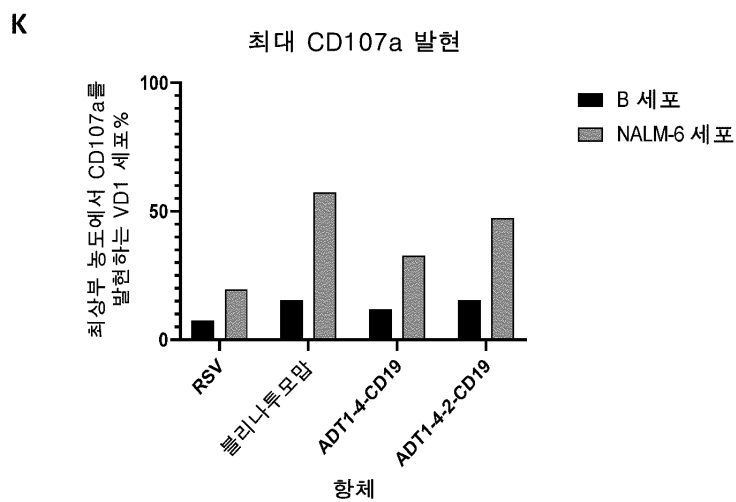
도면50i



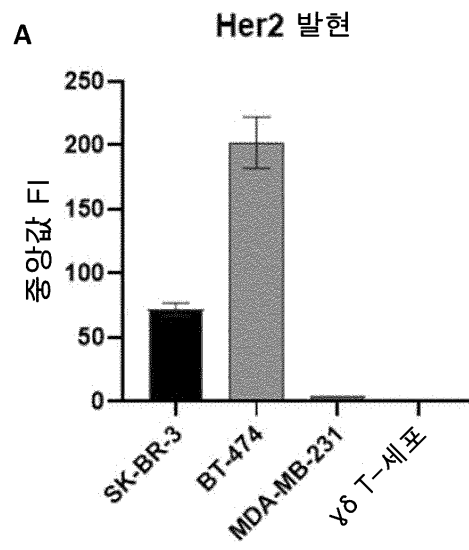
도면50j



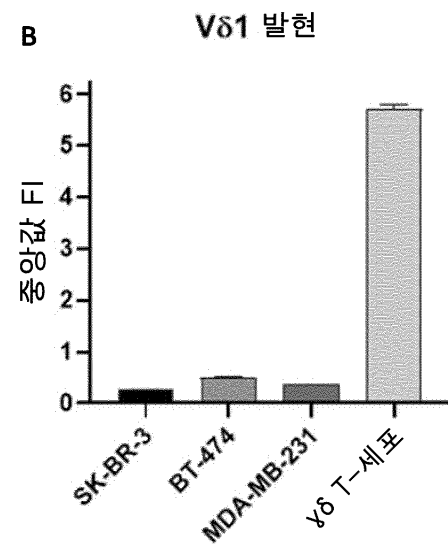
도면50k



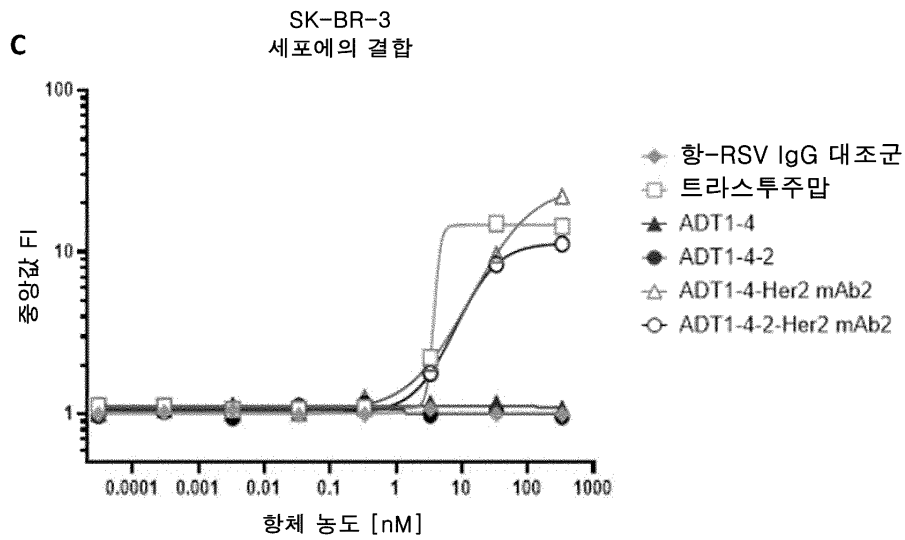
도면51a



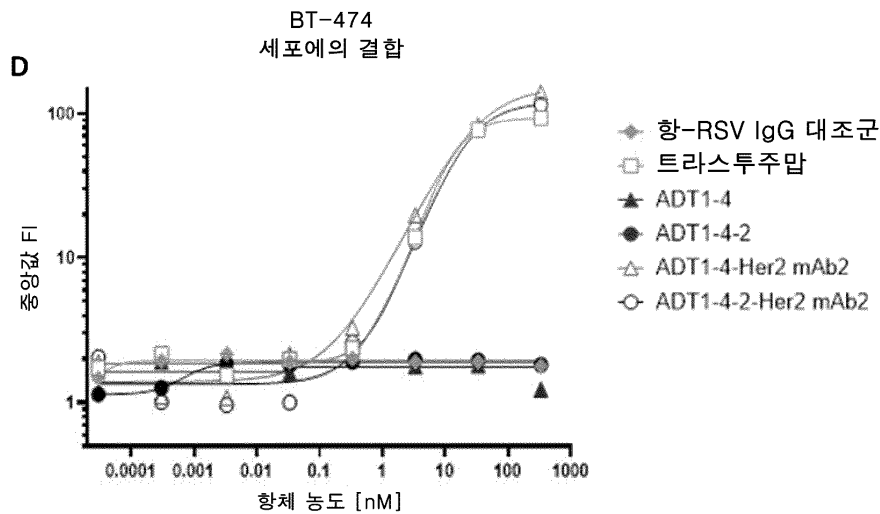
도면51b



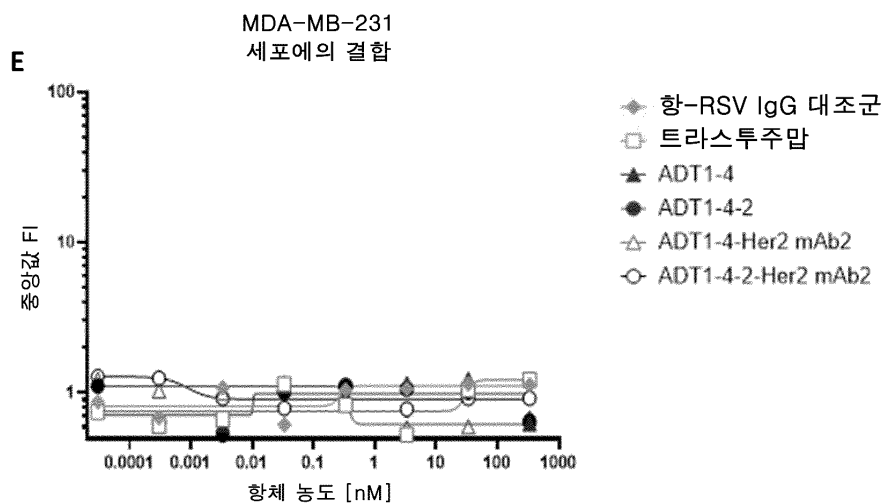
도면51c



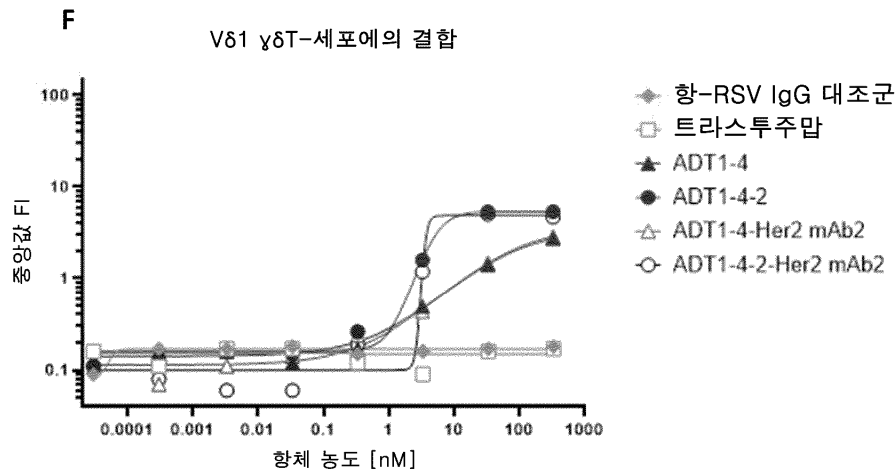
도면51d



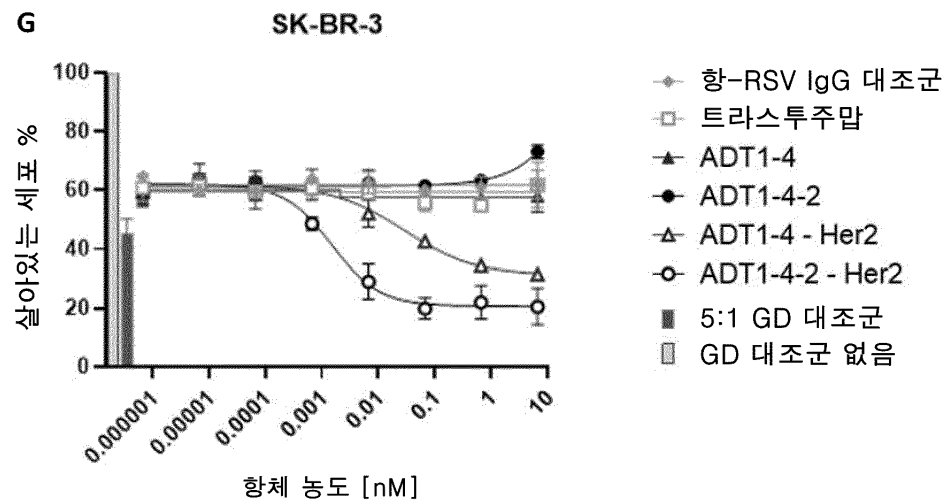
도면51e



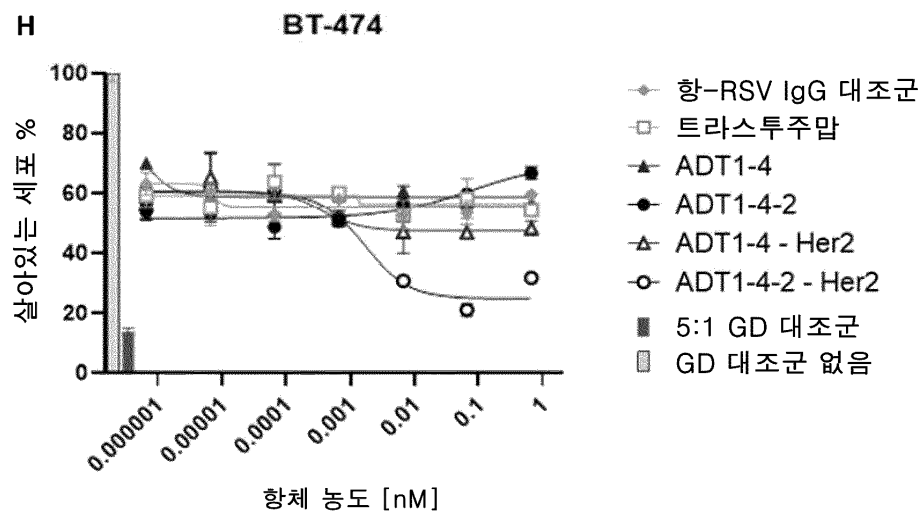
도면51f



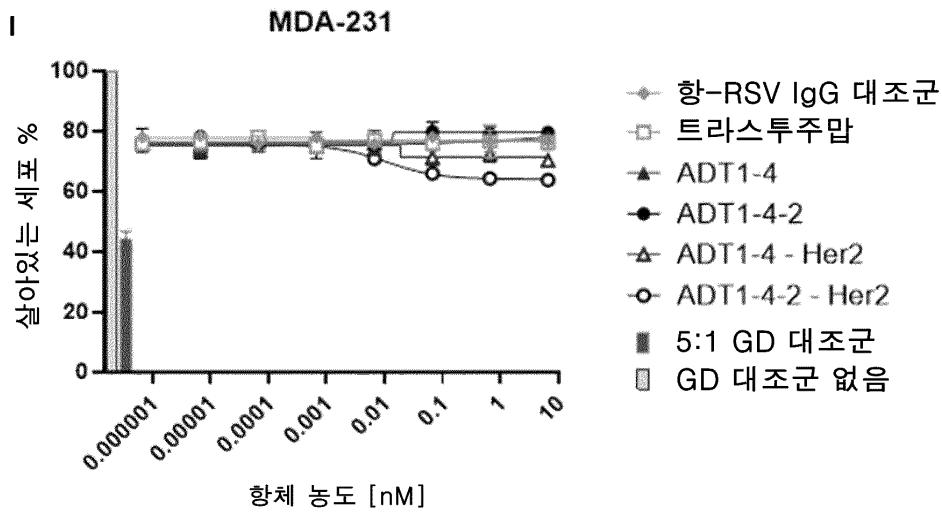
도면51g



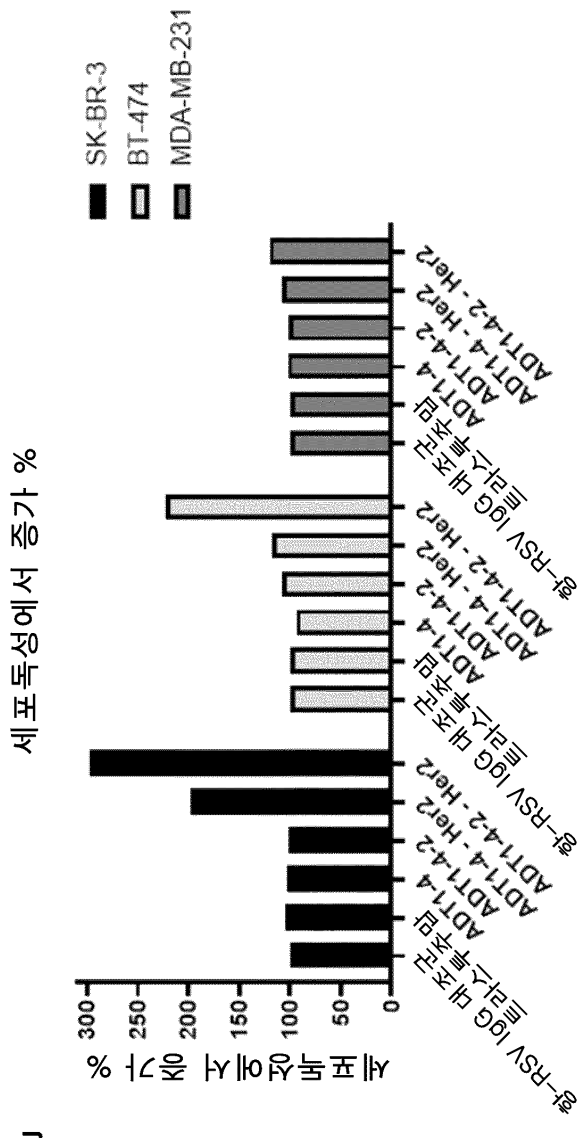
도면51h



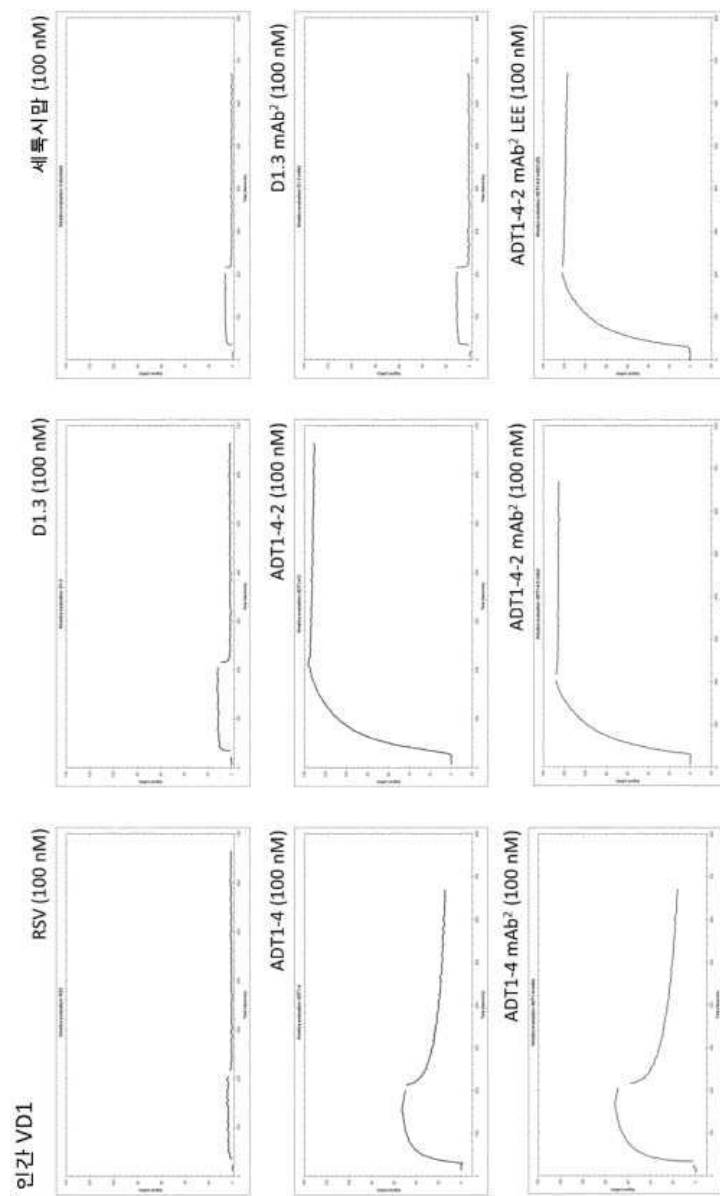
도면51i



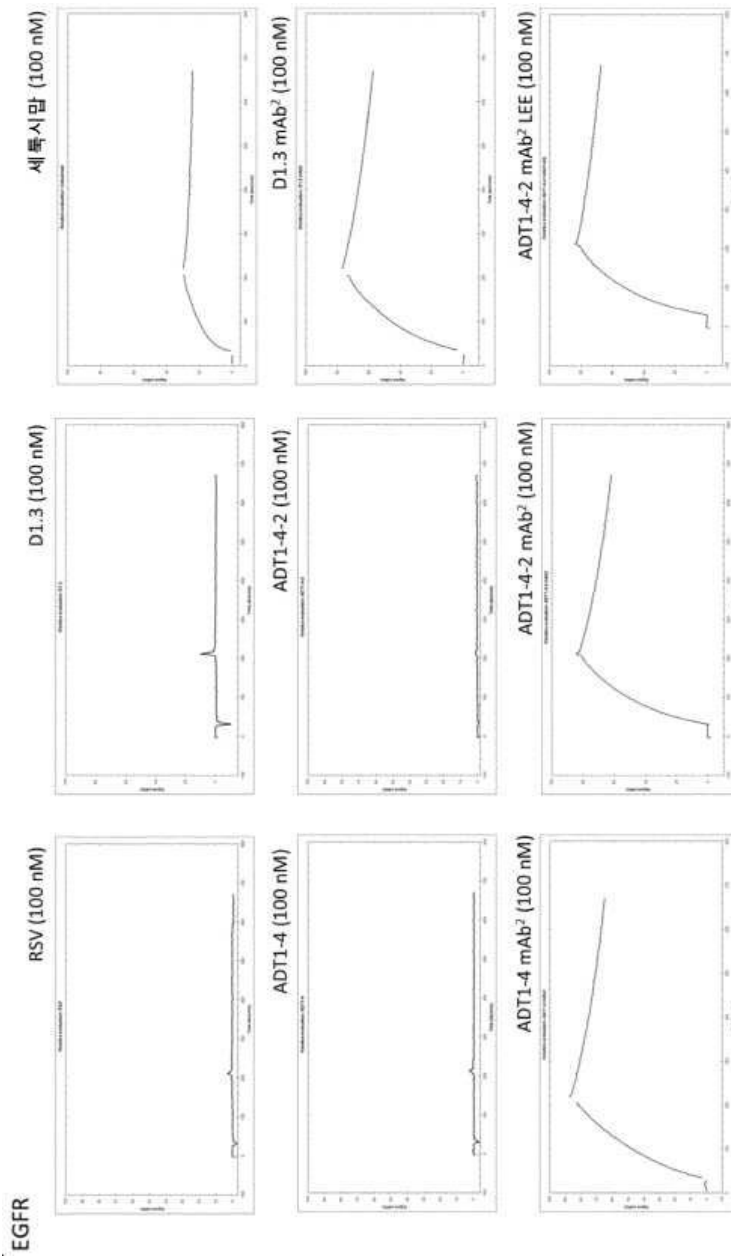
도면51j



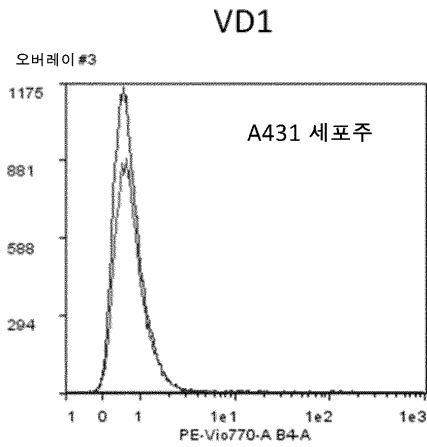
도면52a



도면52b

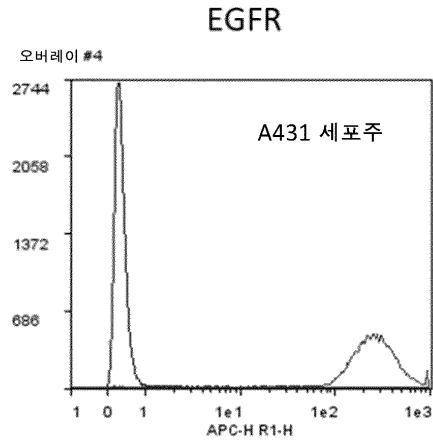


도면53a



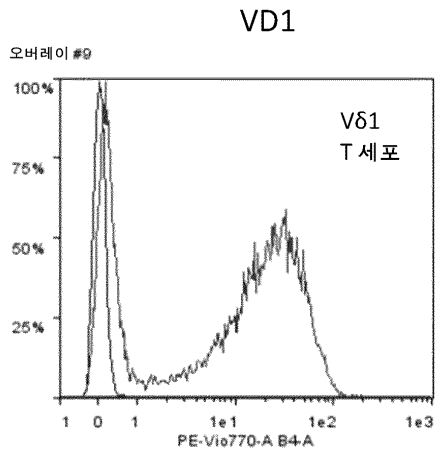
색상 집단

■	생존가능한 세포 [염색되지 않음]
■	생존가능한 세포 [VD1]



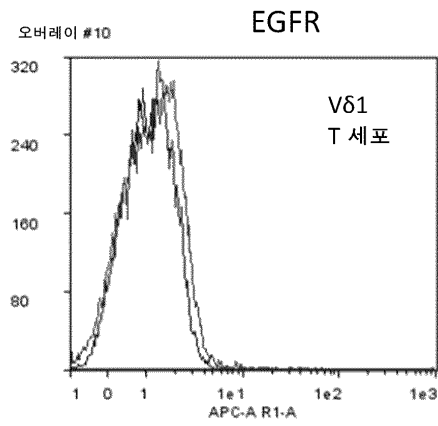
색상 집단

■	생존가능한 세포 [염색되지 않음]
■	생존가능한 세포 [EGFR]



색상 집단 이벤트 총 %

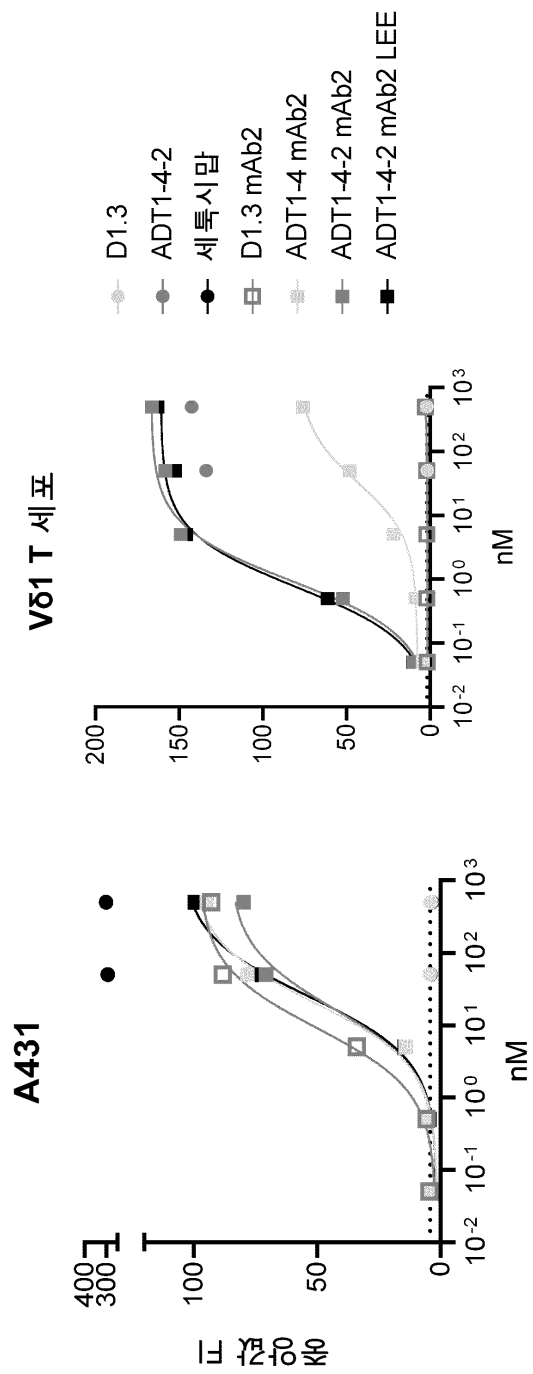
■	생존가능한 세포 [염색되지 않음]	12771	67.24
■	생존가능한 세포 [VD1]	12127	68.94



색상 집단 이벤트 총 %

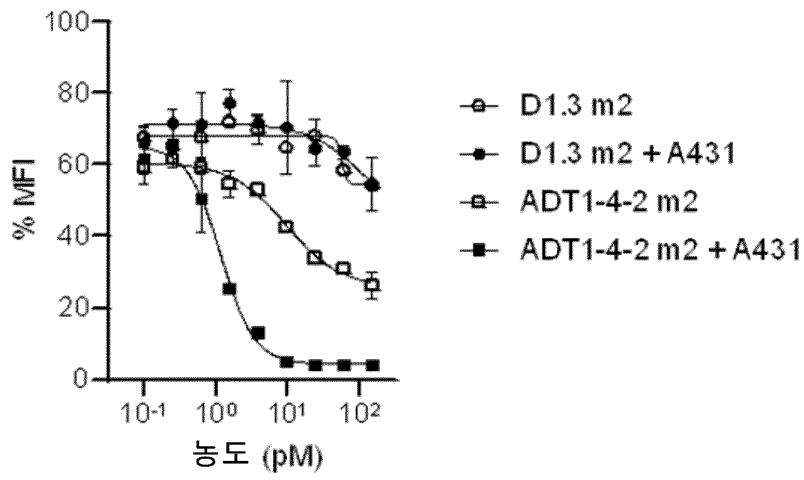
■	생존가능한 세포 [염색되지 않음]	12771	67.24
■	생존가능한 세포 [EGFR]	14831	68.75

도면53b



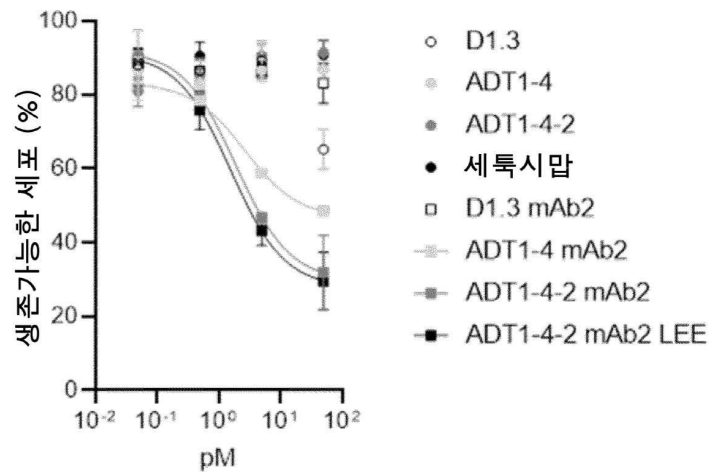
도면54a

A

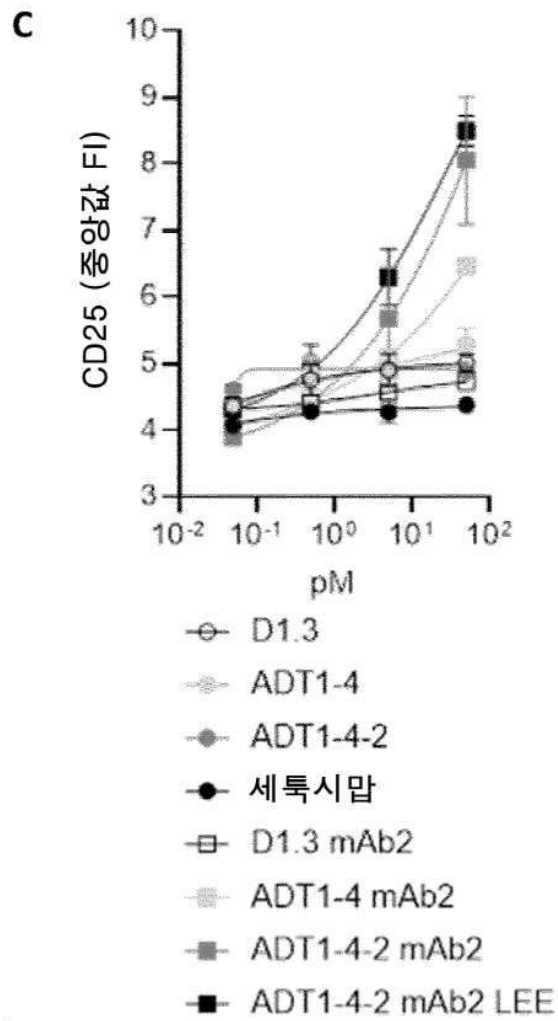


도면54b

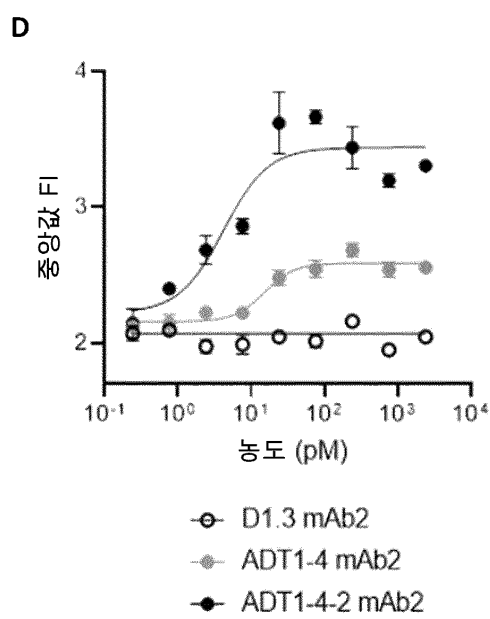
B



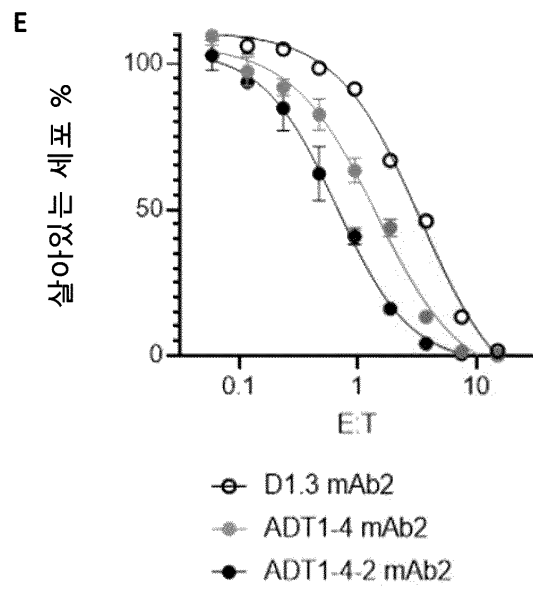
도면54c



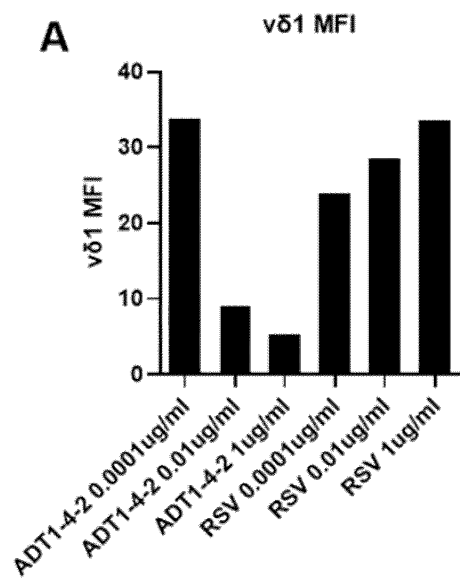
도면54d



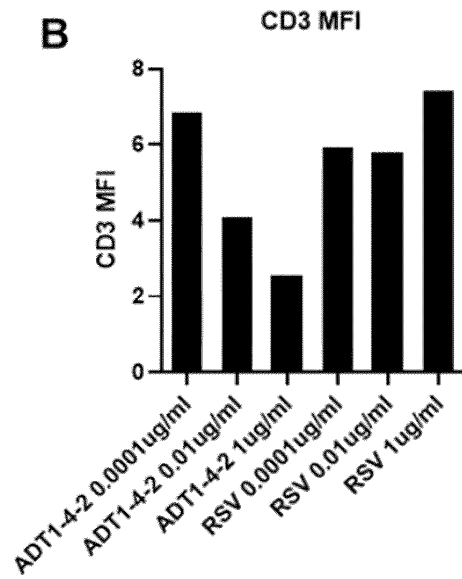
도면54e



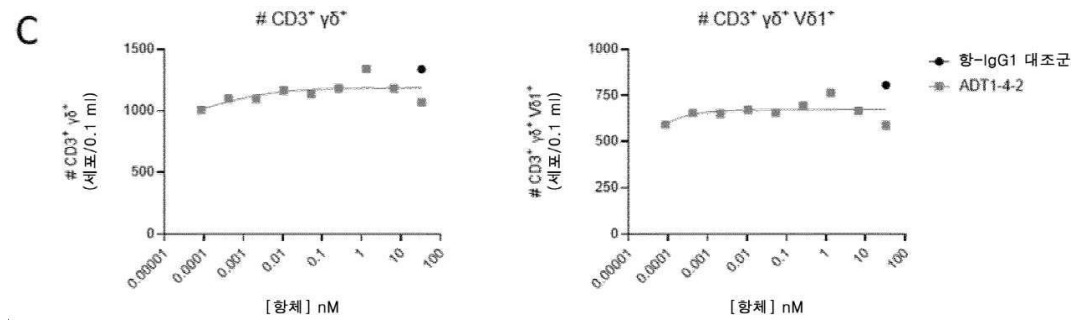
도면55a



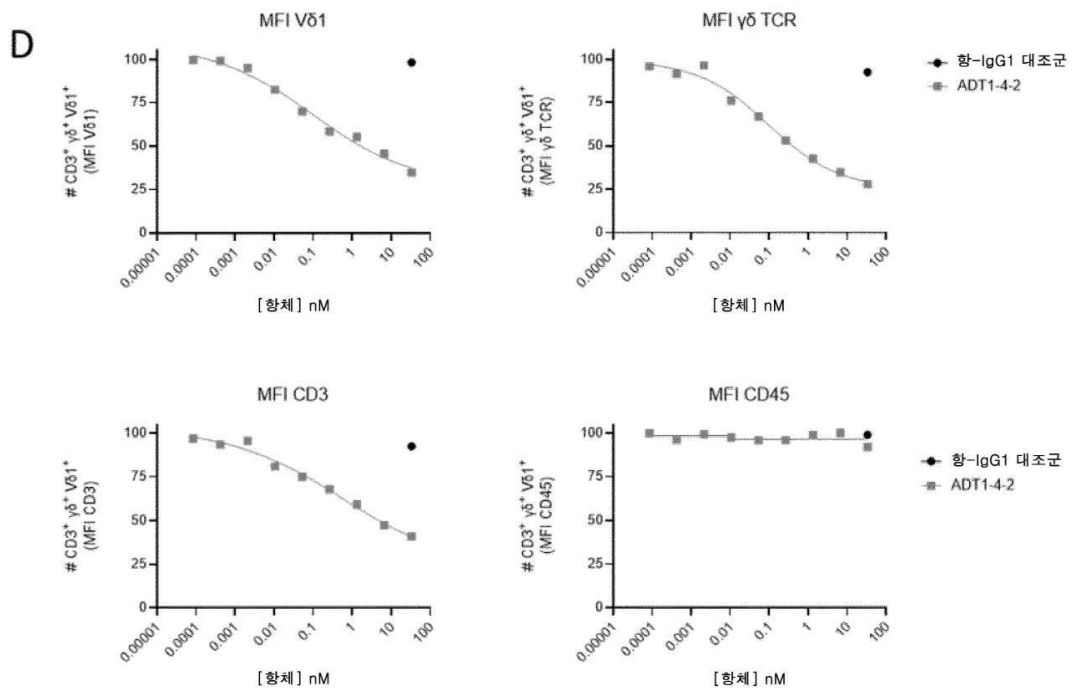
도면55b



도면55c

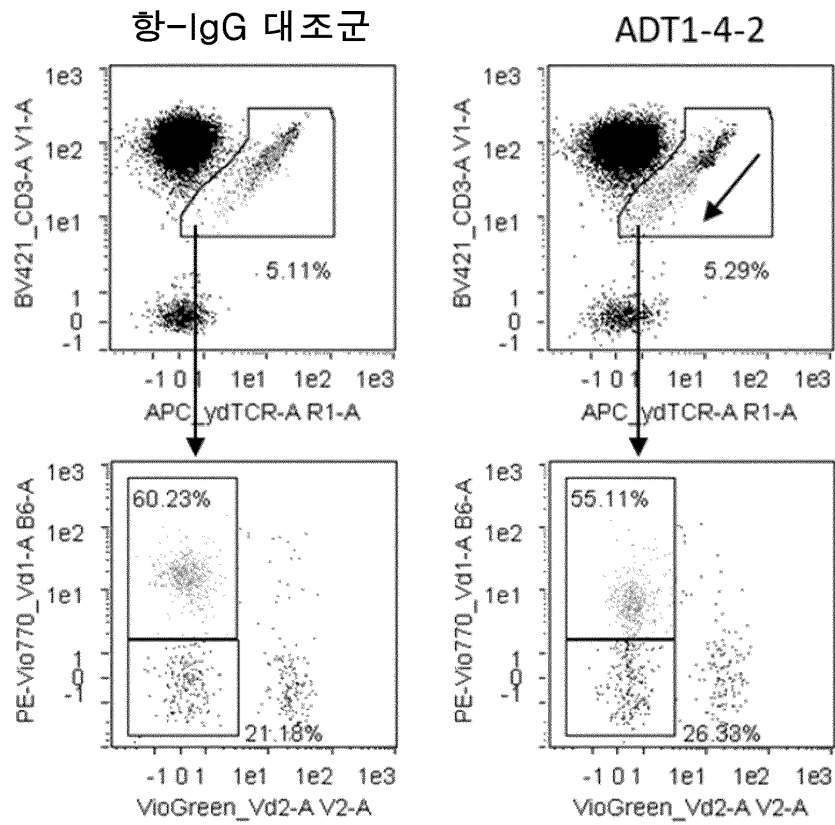


도면55d

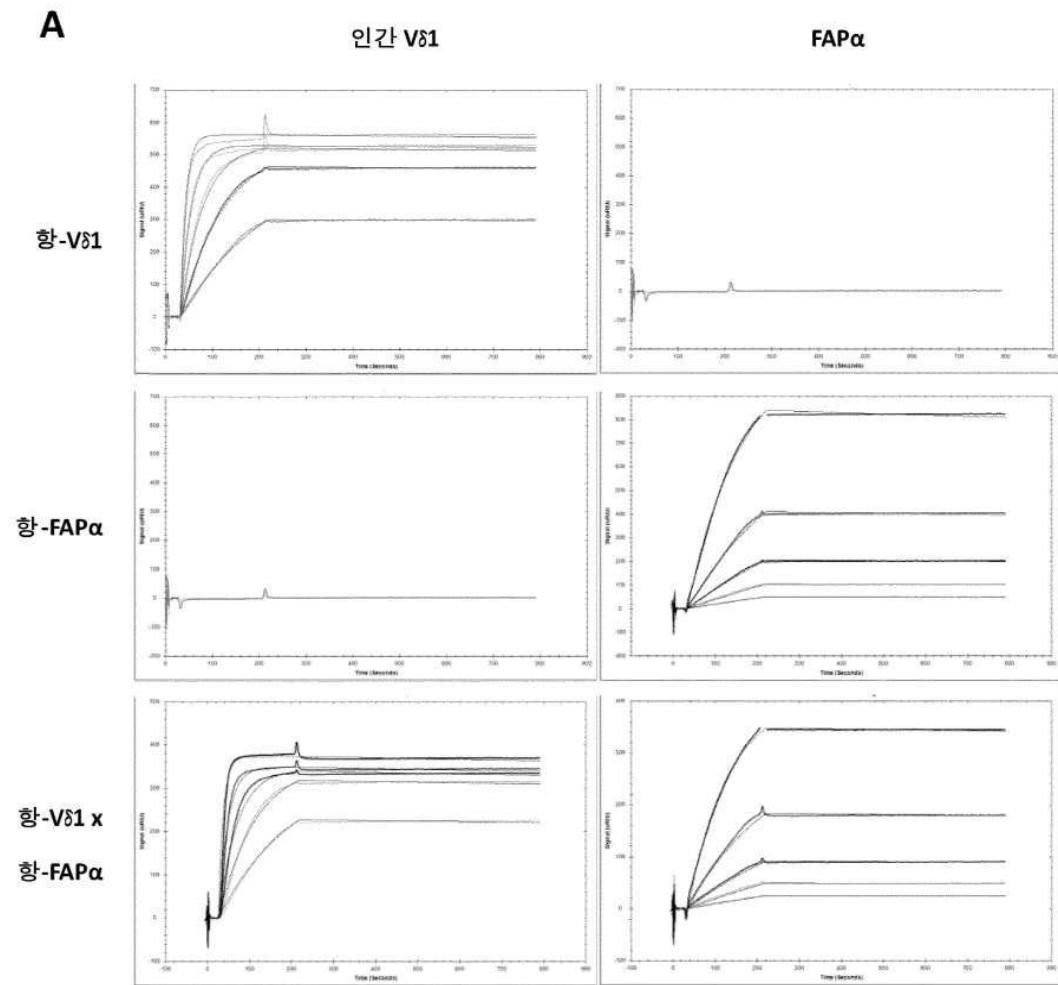


도면55e

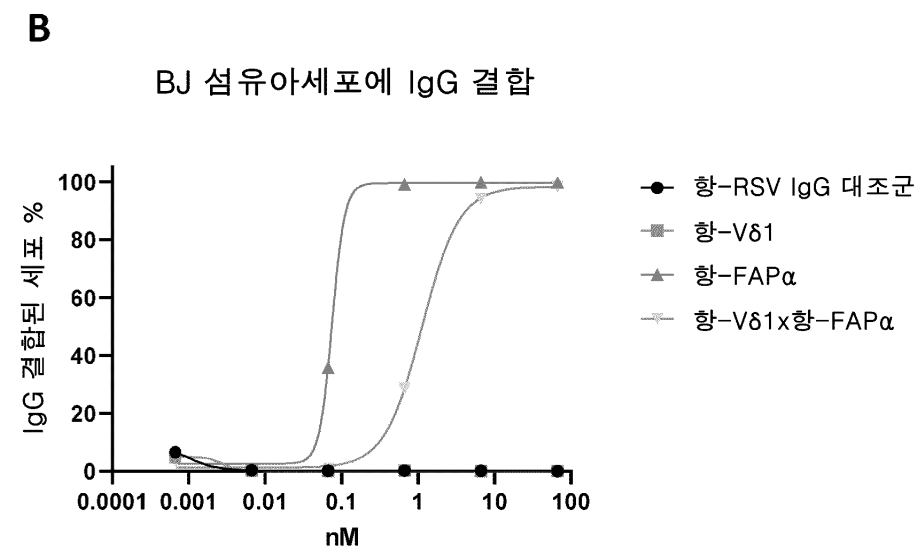
E



도면56a



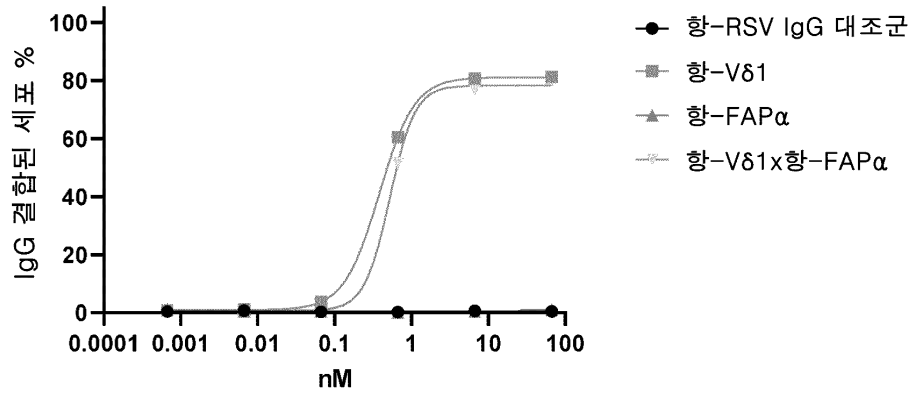
도면56b



도면56c

C

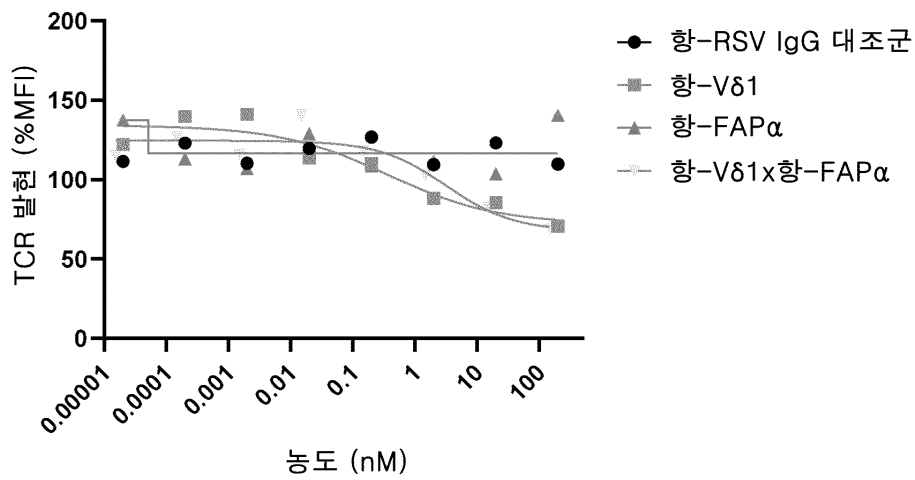
$\gamma\delta$ T-세포에 IgG 결합



도면56d

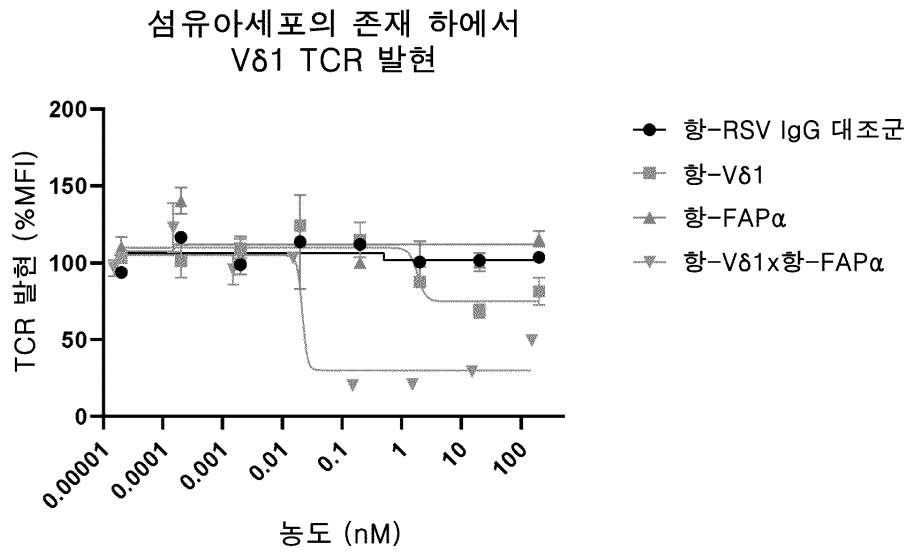
D

Vδ1 TCR 발현



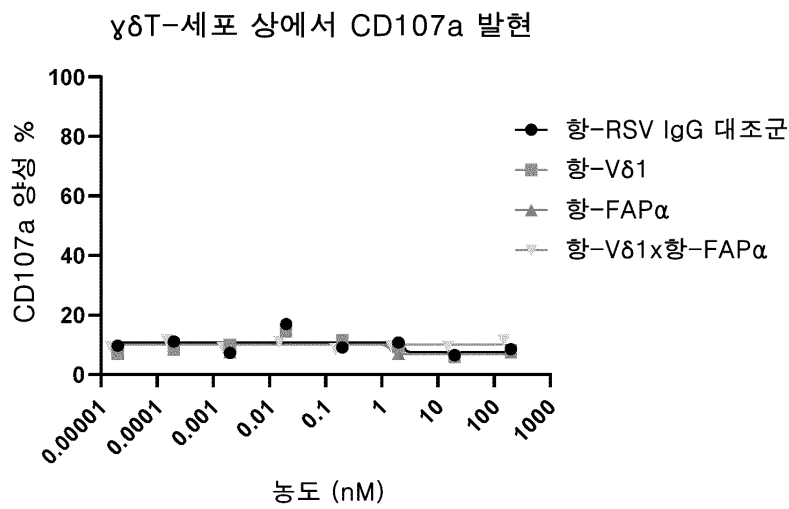
도면56e

E



도면56f

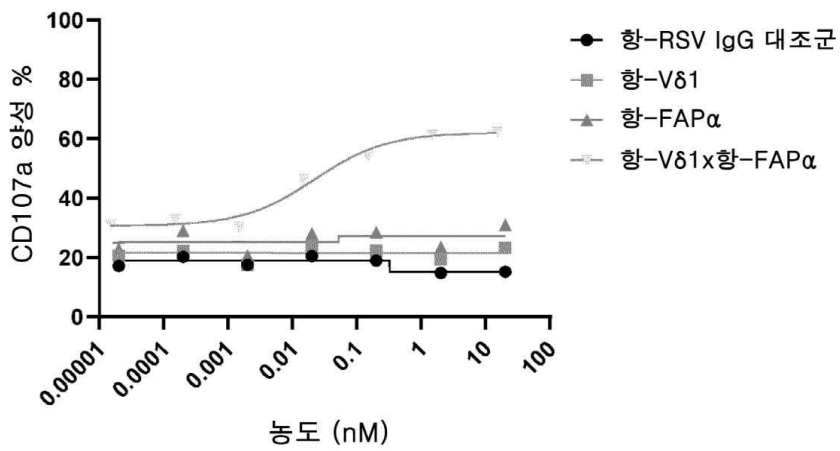
F



도면56g

G

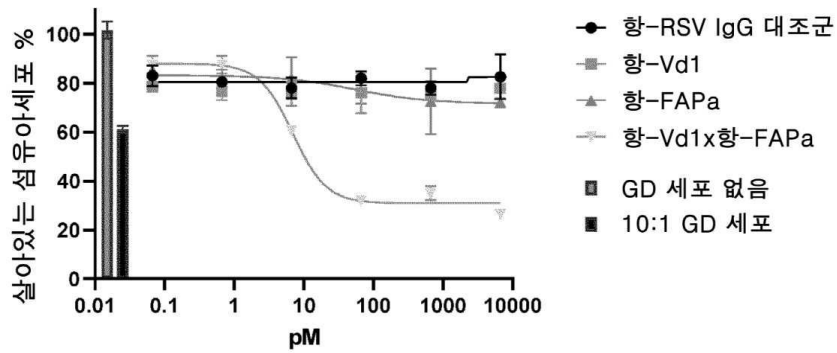
섬유아세포의 존재 하에서
 $\gamma\delta$ T-세포 상에서 CD107a 발현



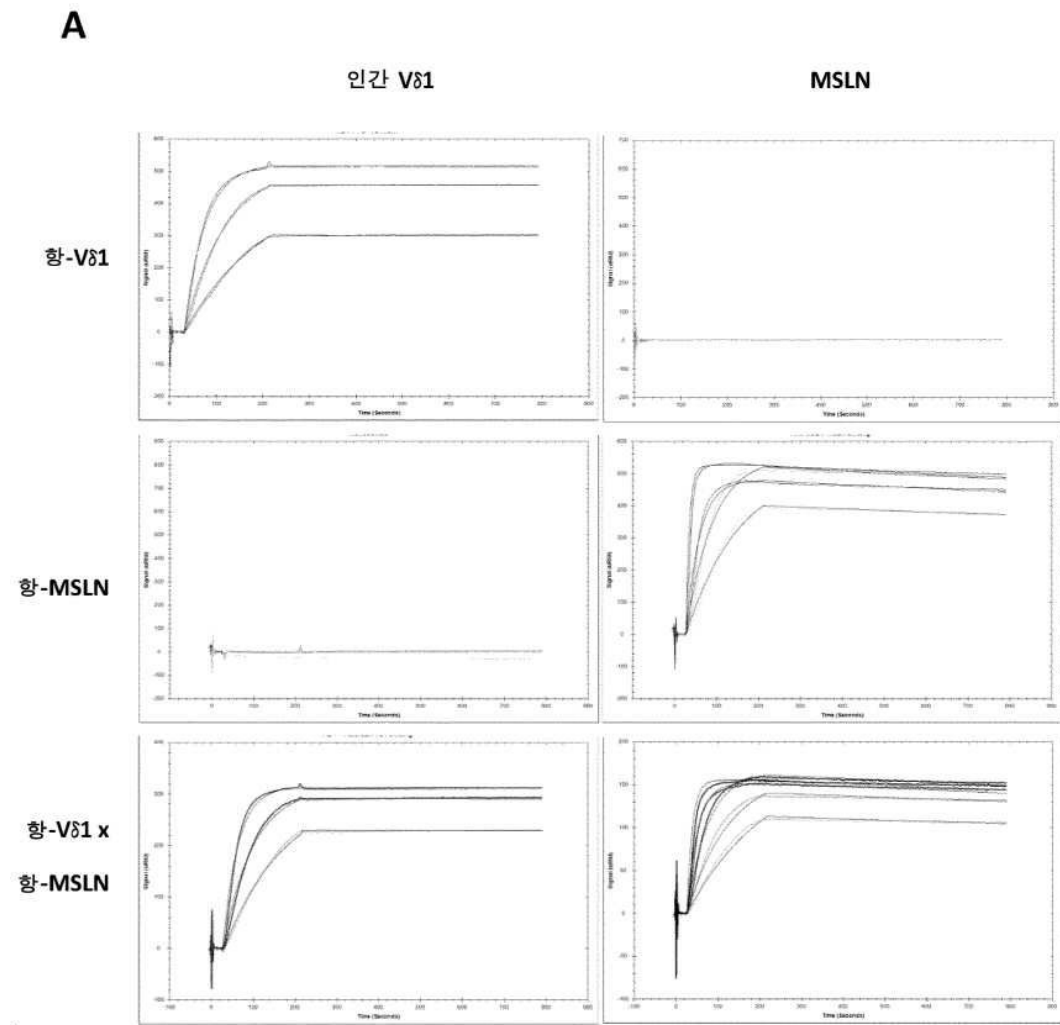
도면56h

H

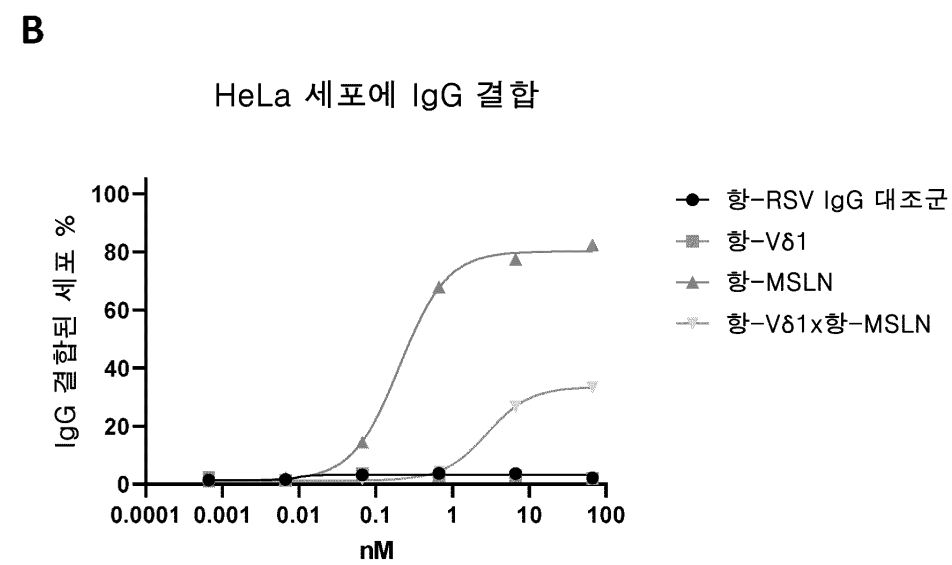
섬유아세포 세포독성



도면57a



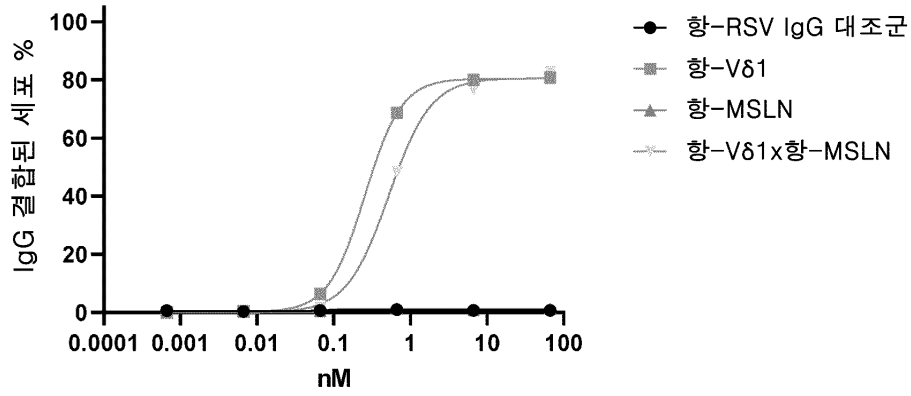
도면57b



도면57c

C

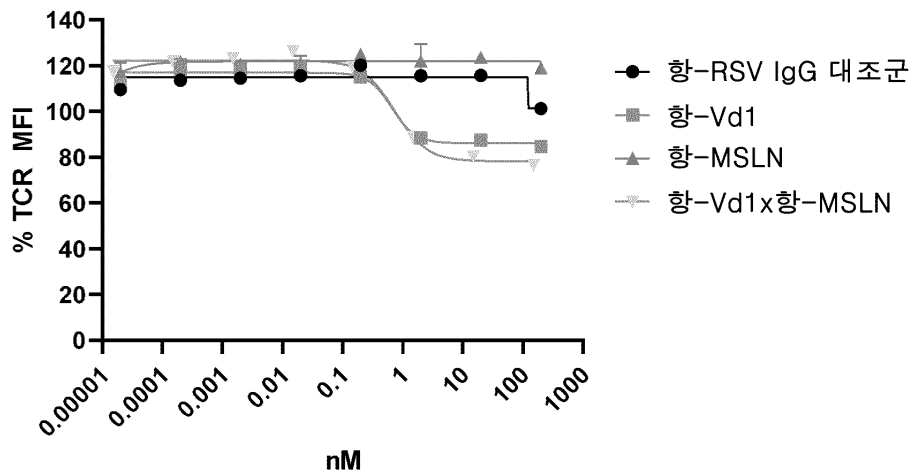
$\gamma\delta$ T-세포에 IgG 결합



도면57d

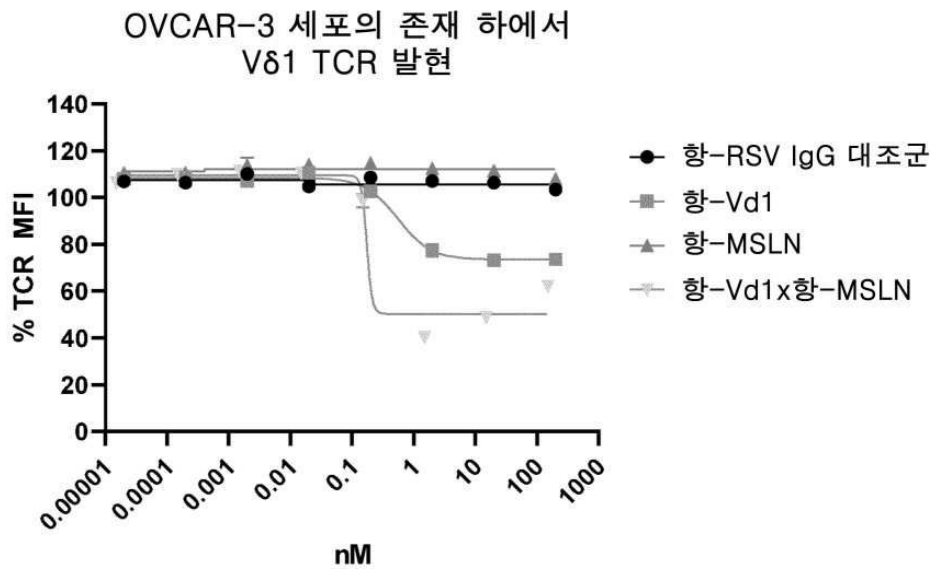
D

Vδ1 TCR 발현



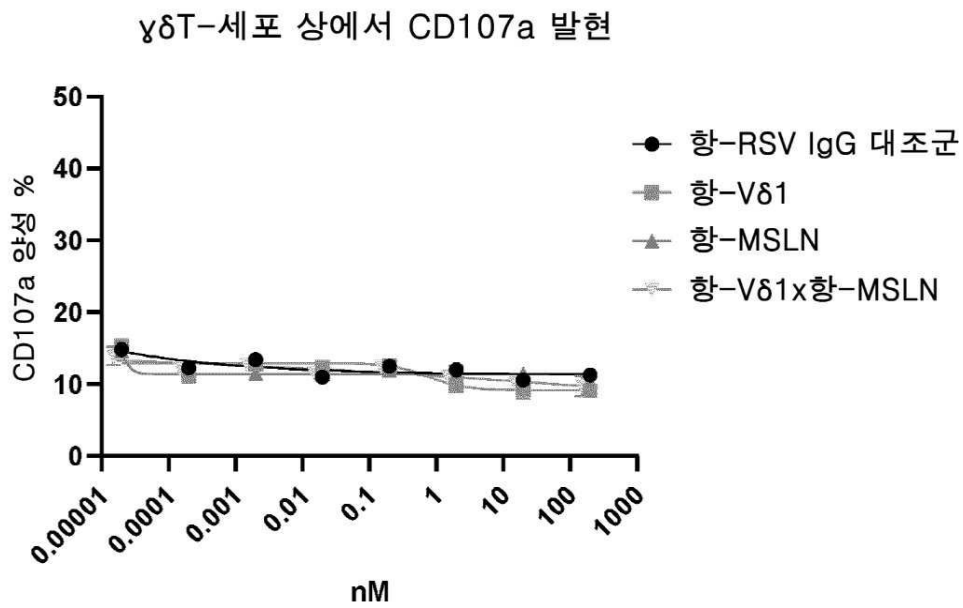
도면57e

E



도면57f

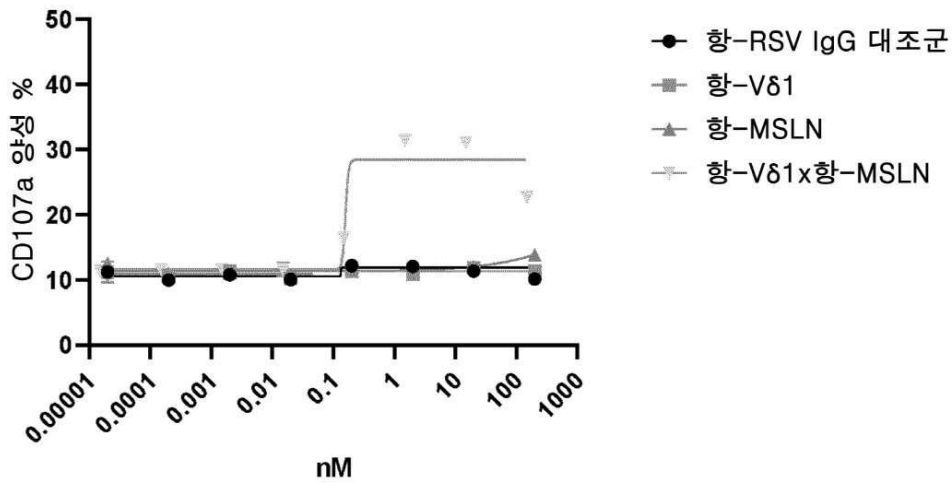
F



도면57g

G

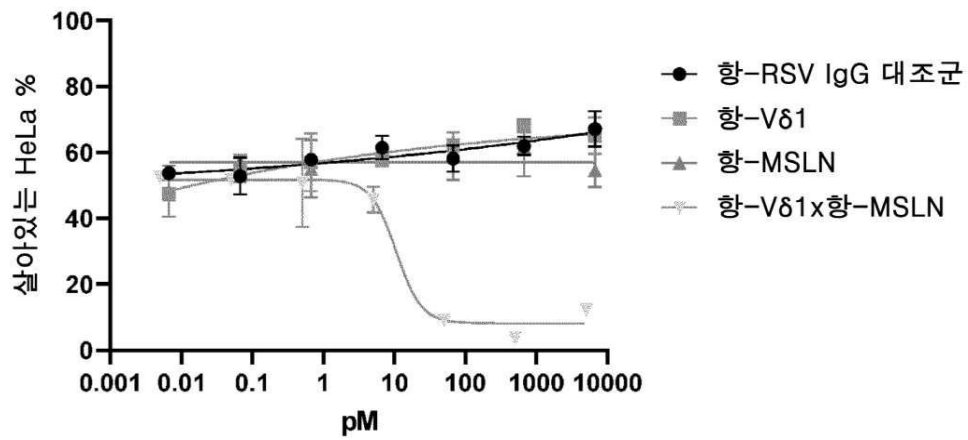
OVCA-3 세포의 존재 하에서
 $\gamma\delta$ T-세포 상에서 CD107a 발현



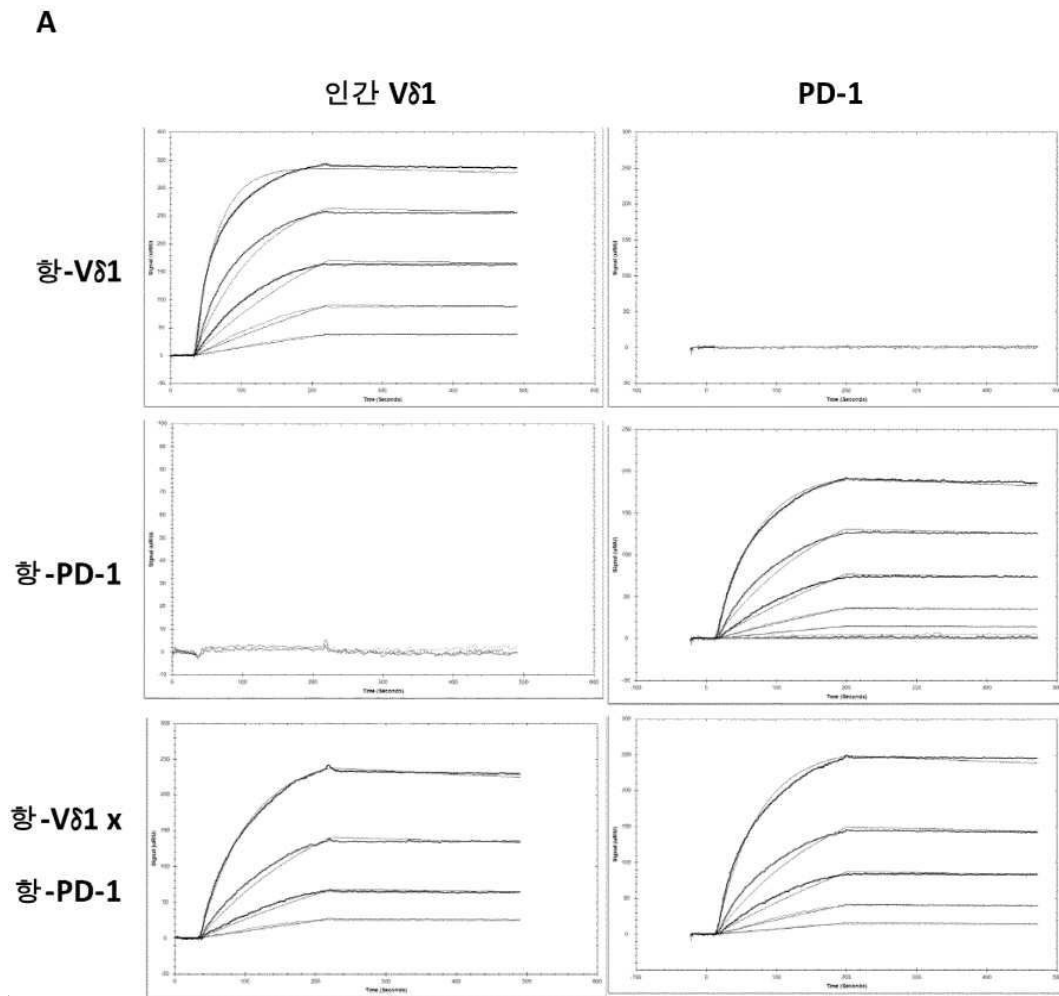
도면57h

H

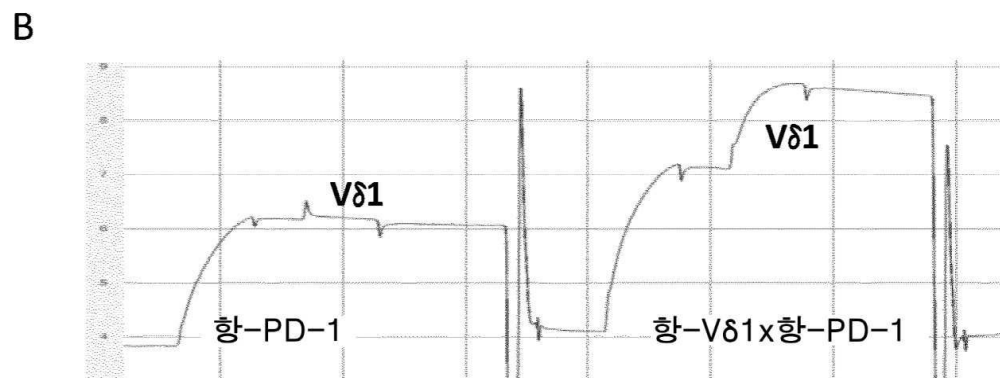
HeLa 세포독성



도면58a

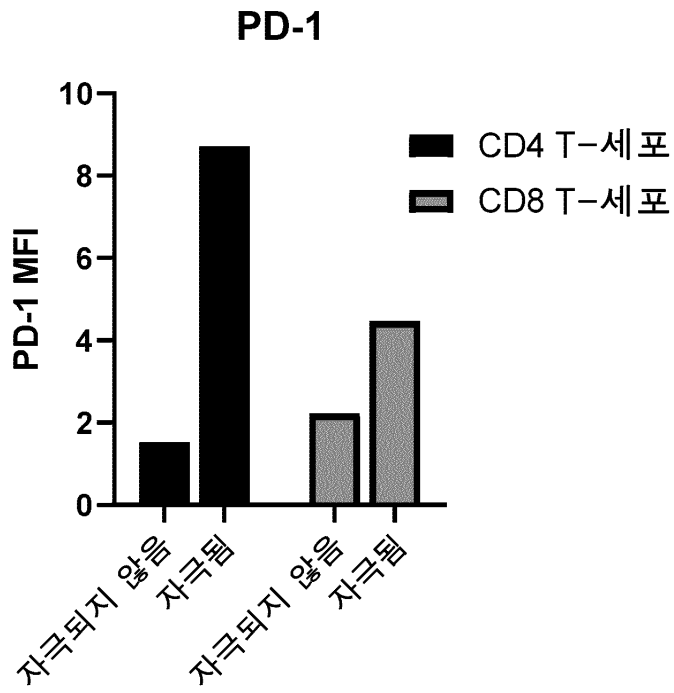


도면58b



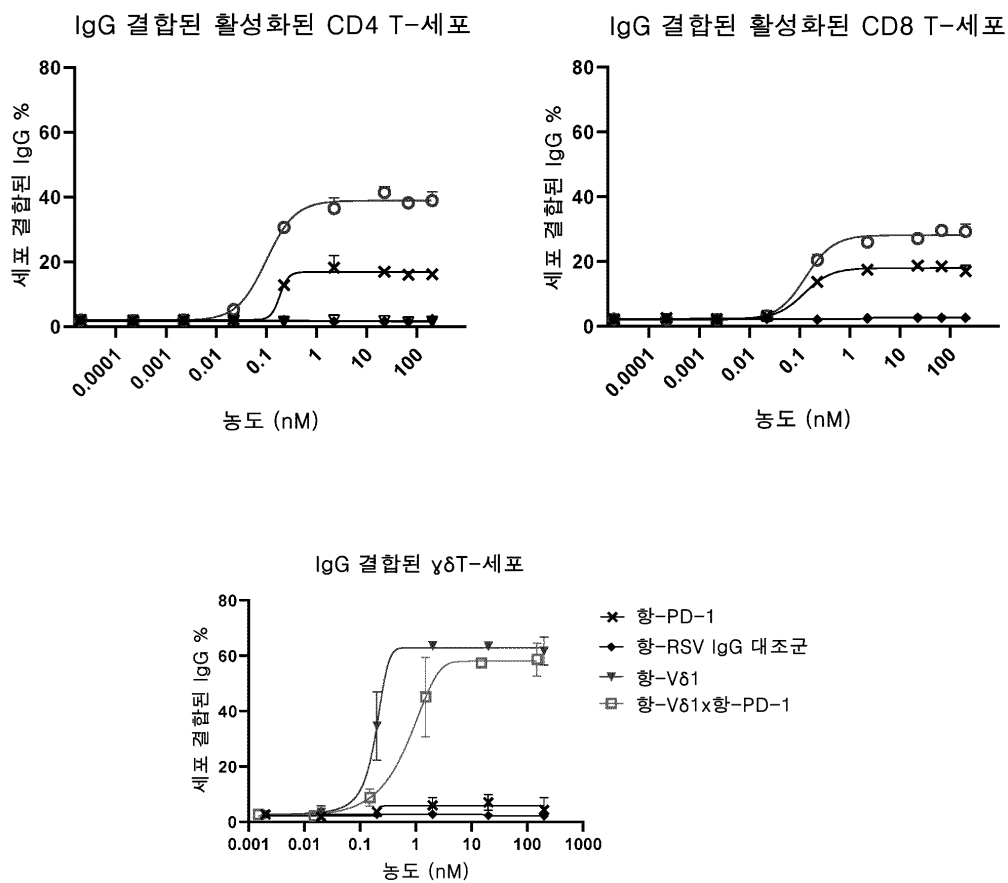
도면58c

C



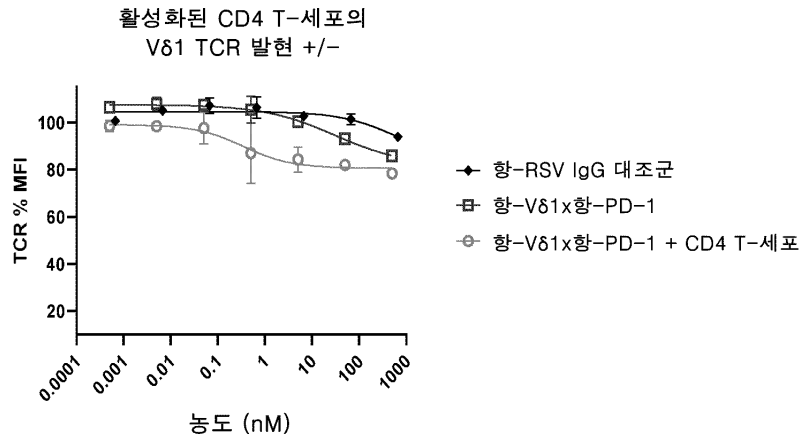
도면58d

D



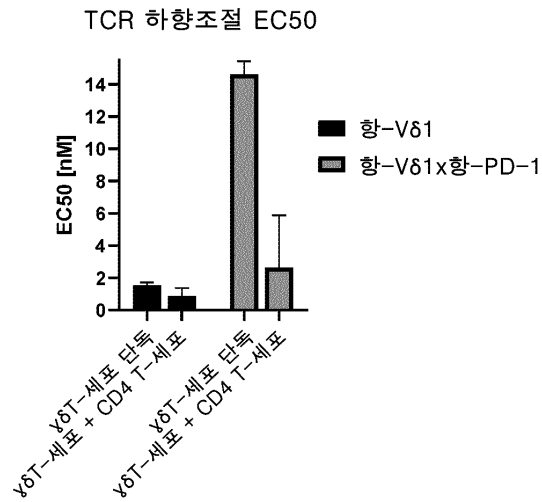
도면58e

E



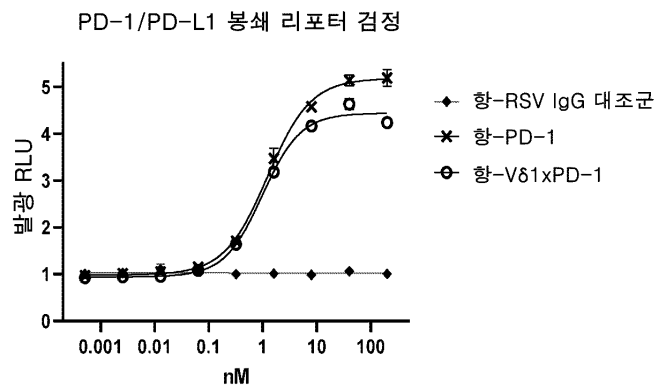
도면58f

F

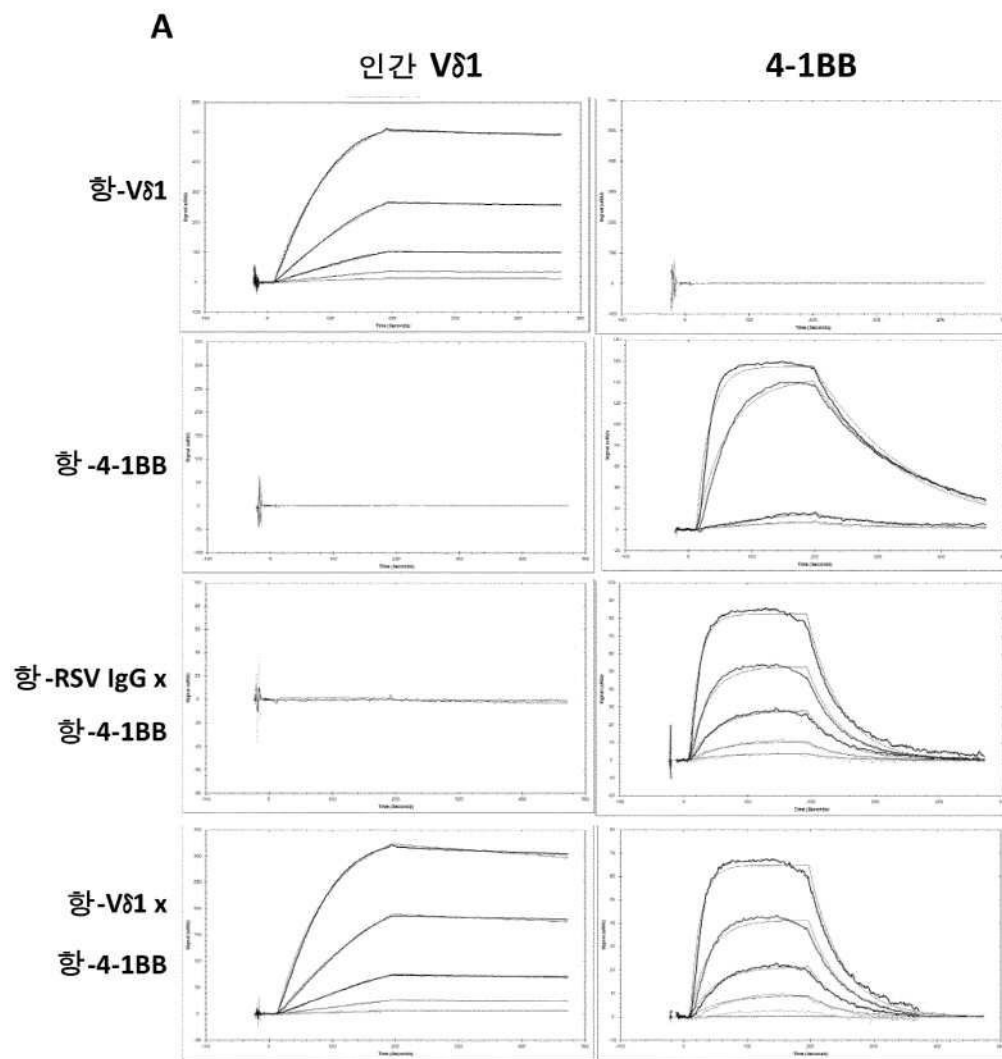


도면58g

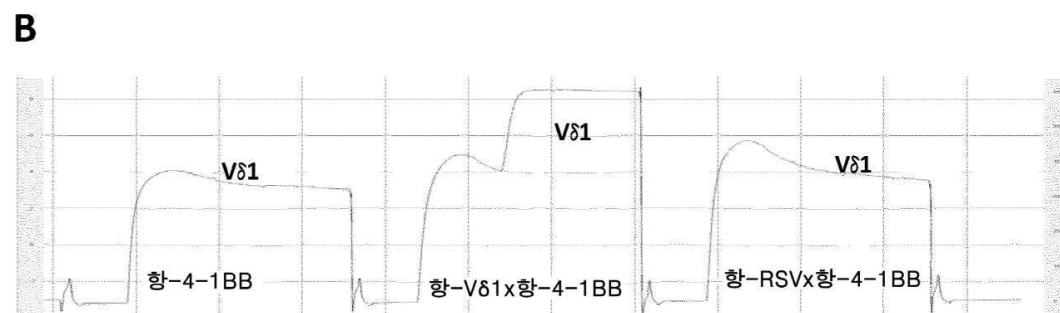
G



도면59a

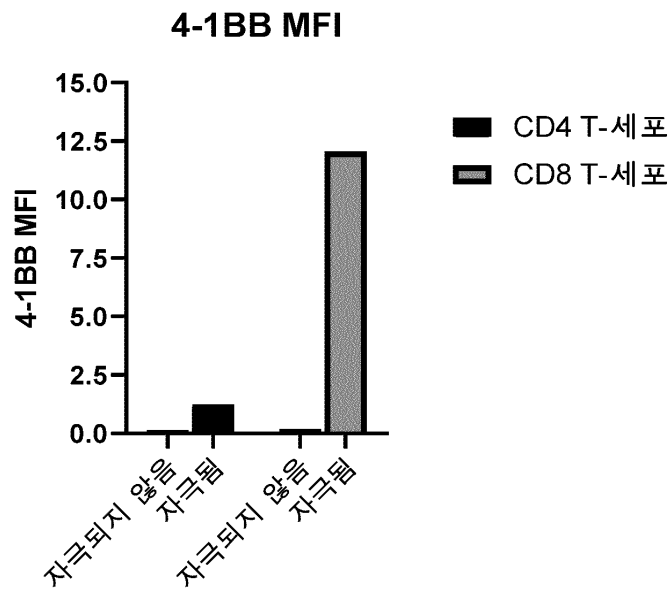


도면59b



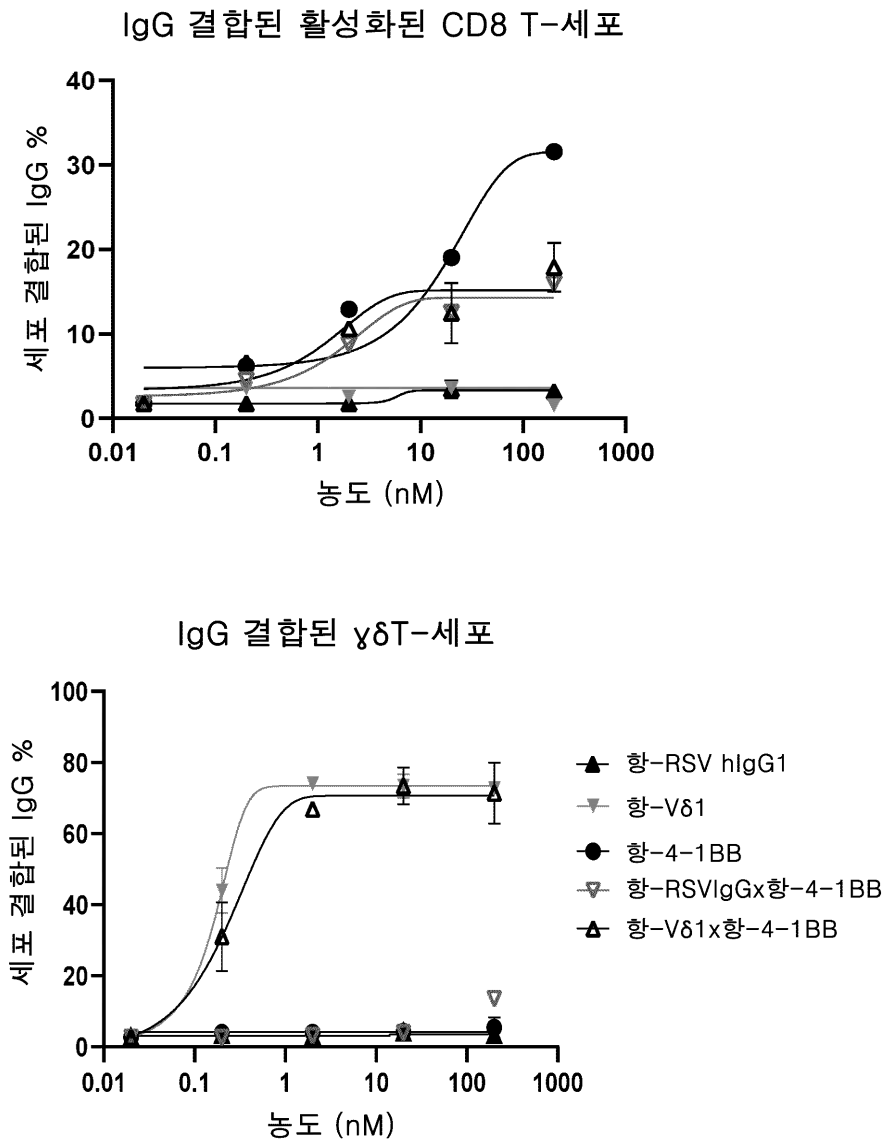
도면59c

C



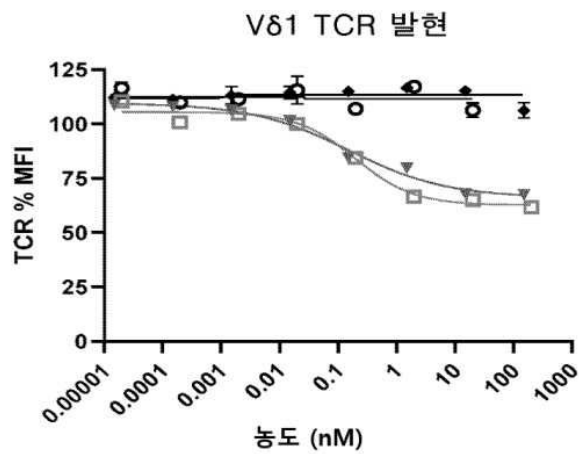
도면59d

D



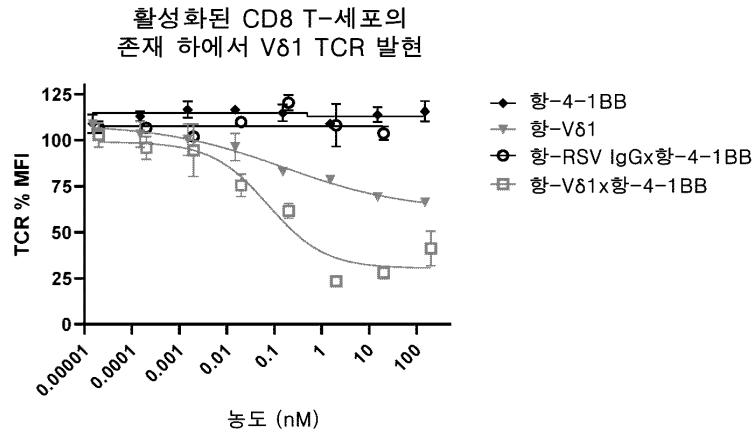
도면59e

E



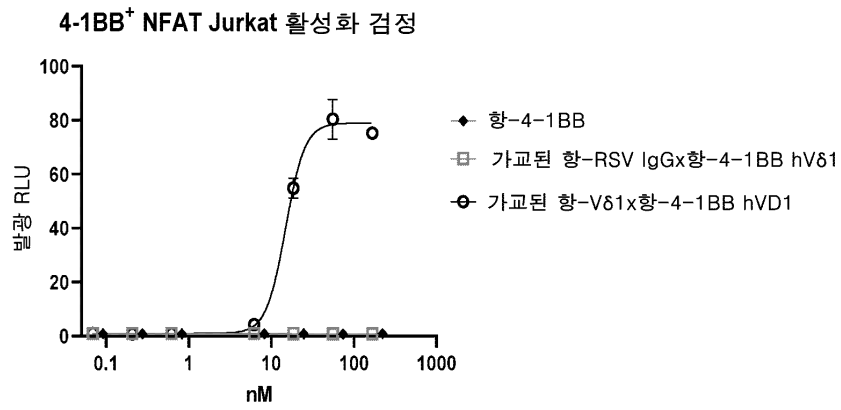
도면59f

F

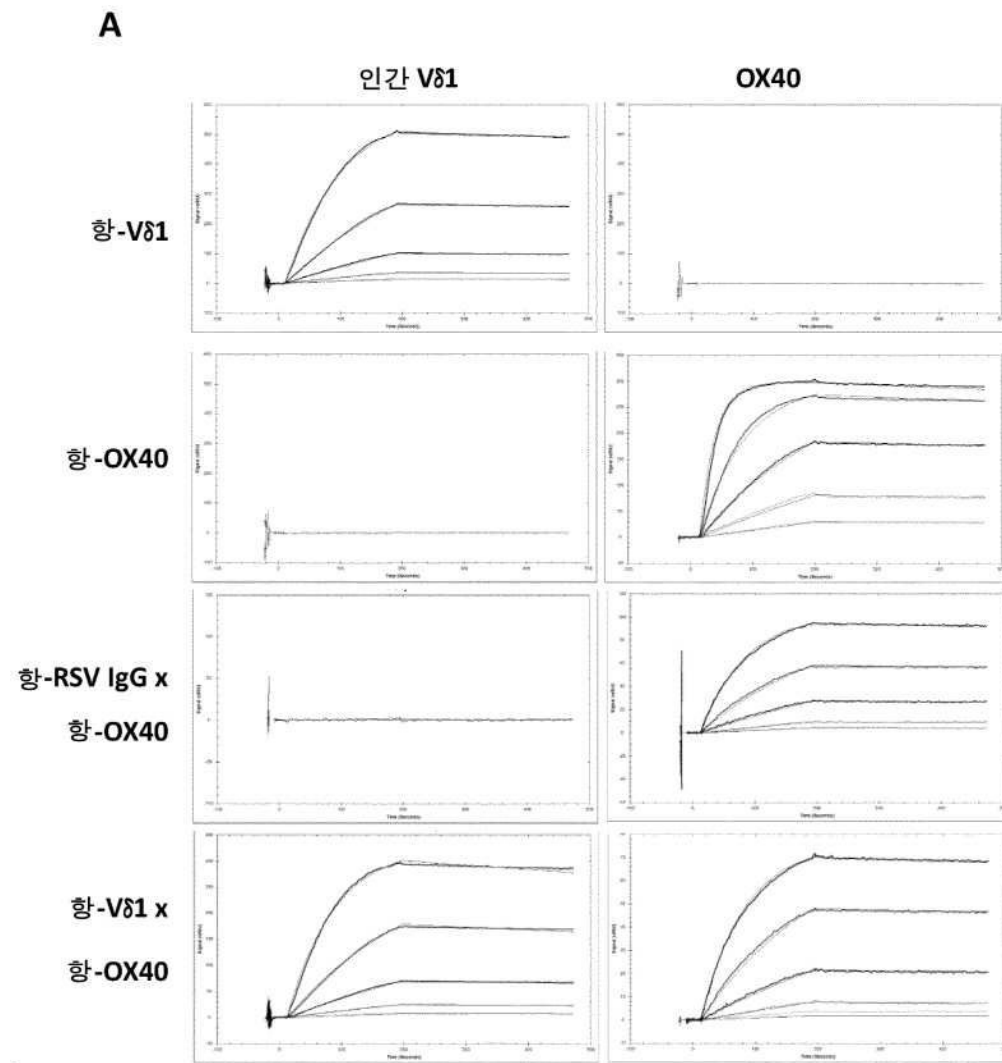


도면59g

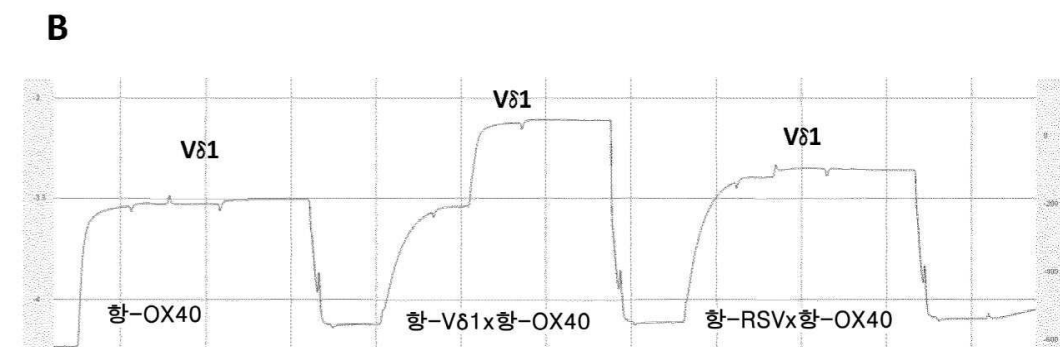
G



도면60a

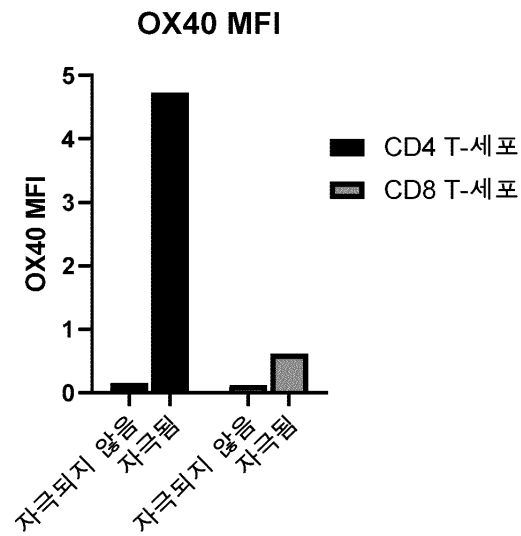


도면60b



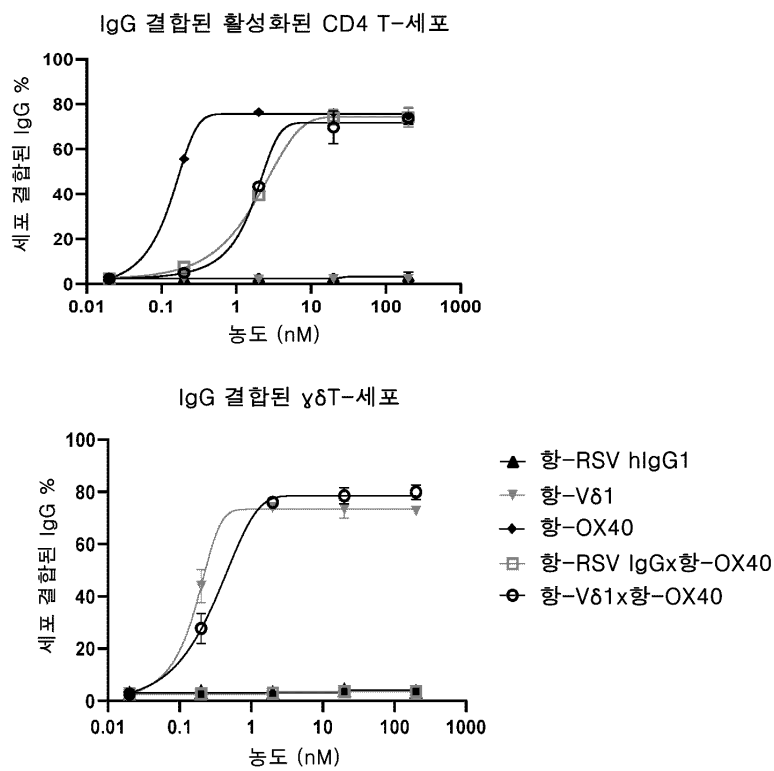
도면60c

C



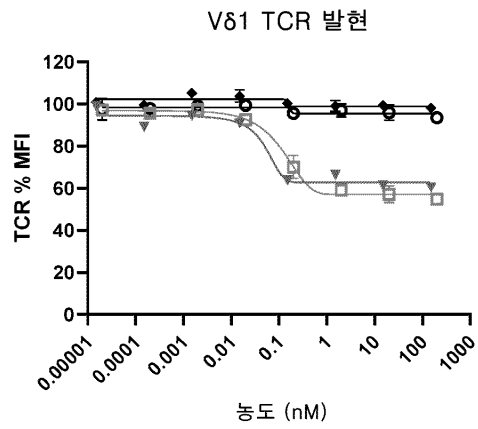
도면60d

D



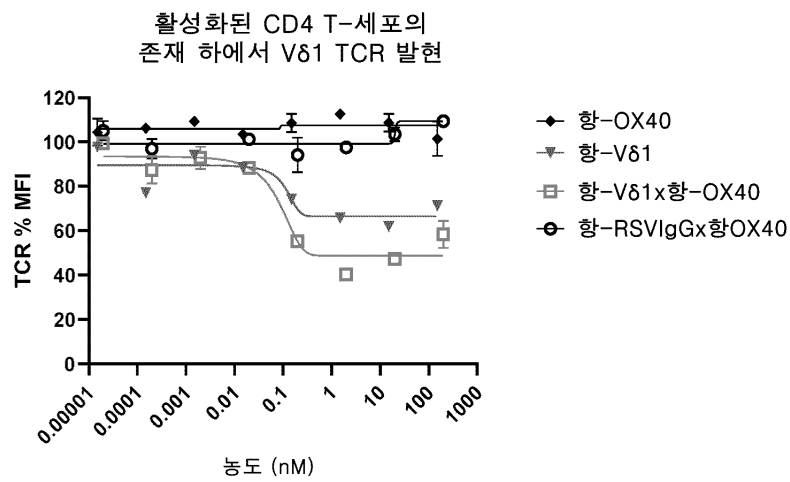
도면60e

E



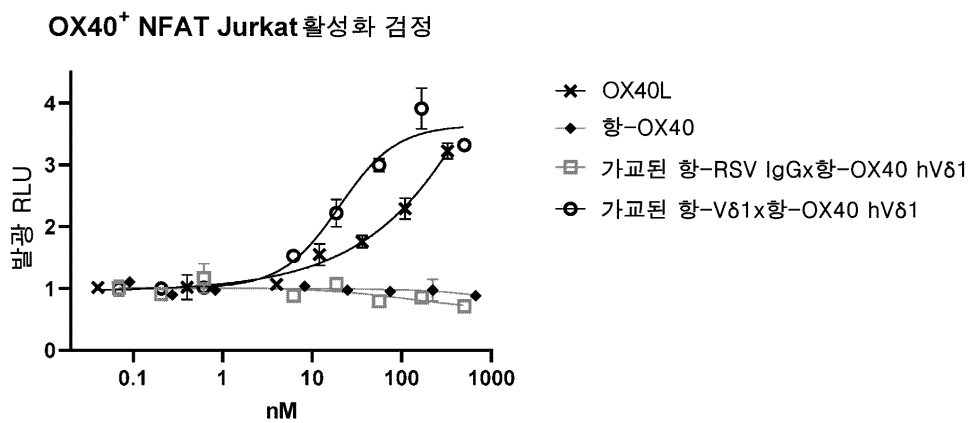
도면60f

F



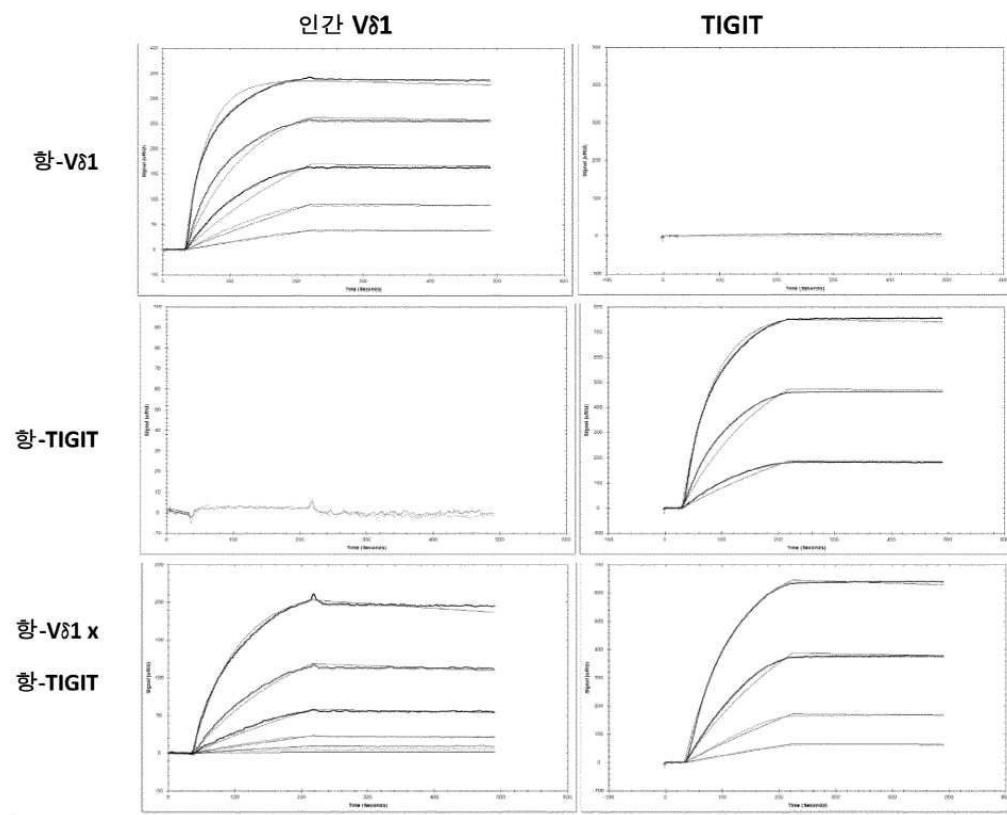
도면60g

G



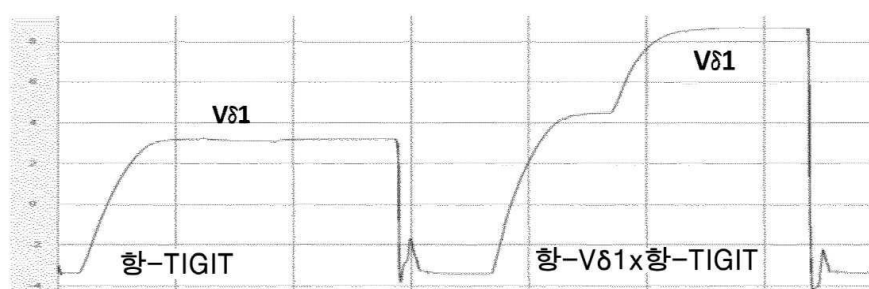
도면61a

A



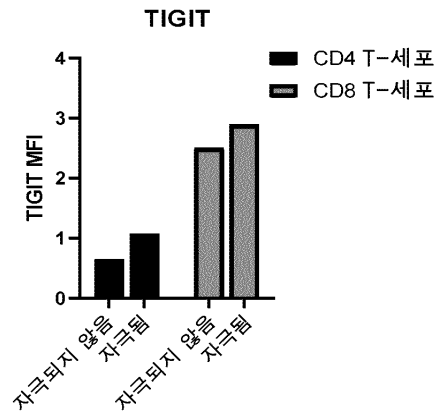
도면61b

B



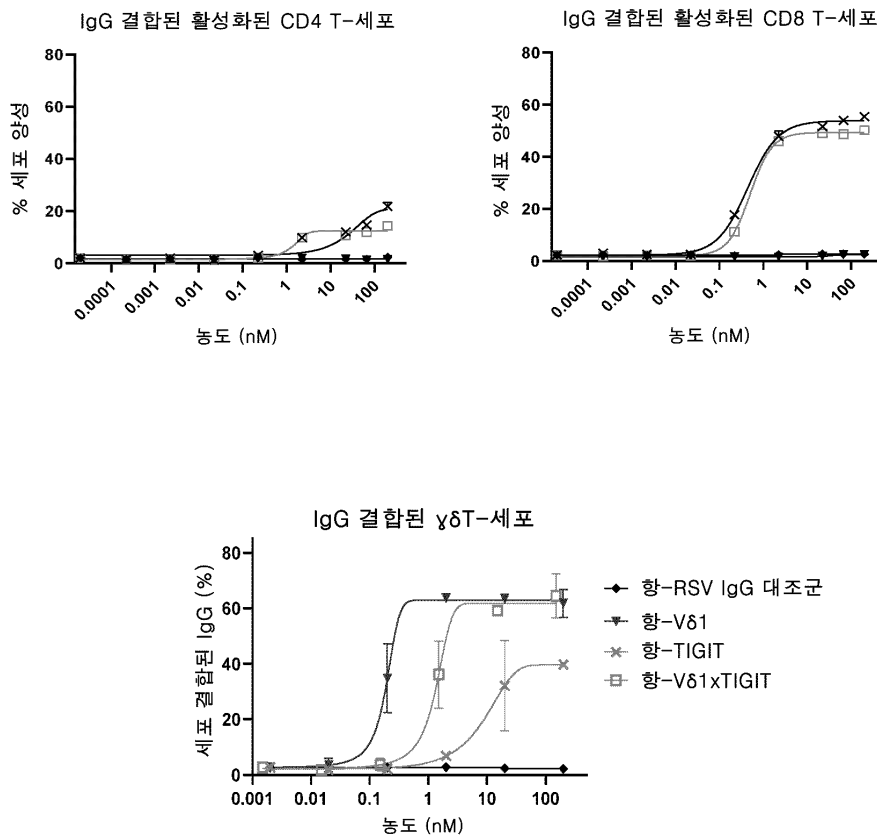
도면61c

C



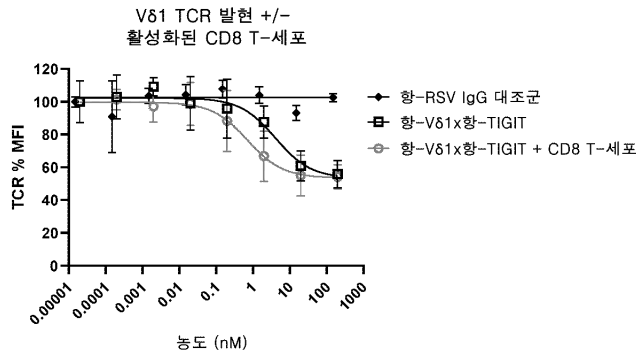
도면61d

D



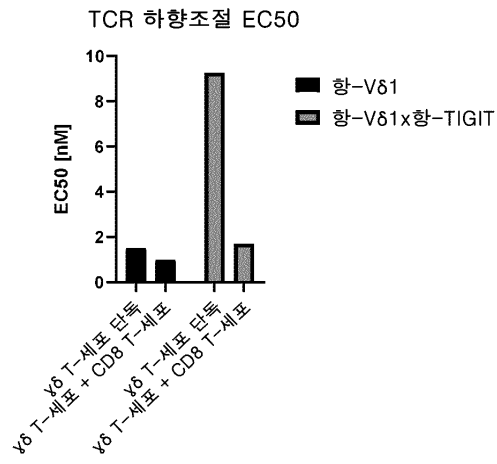
도면61e

E



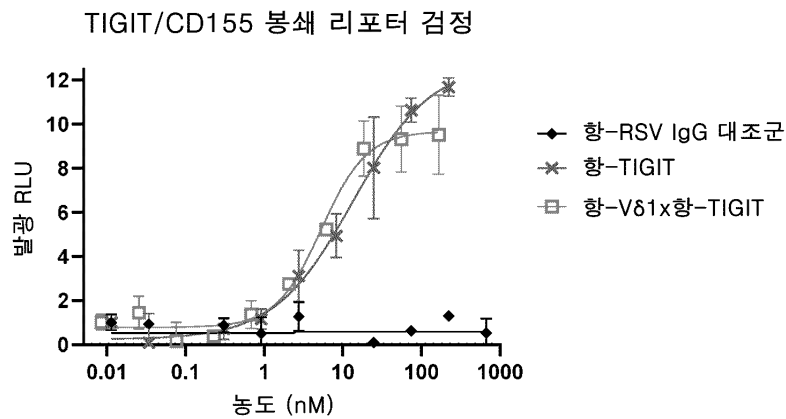
도면61f

F

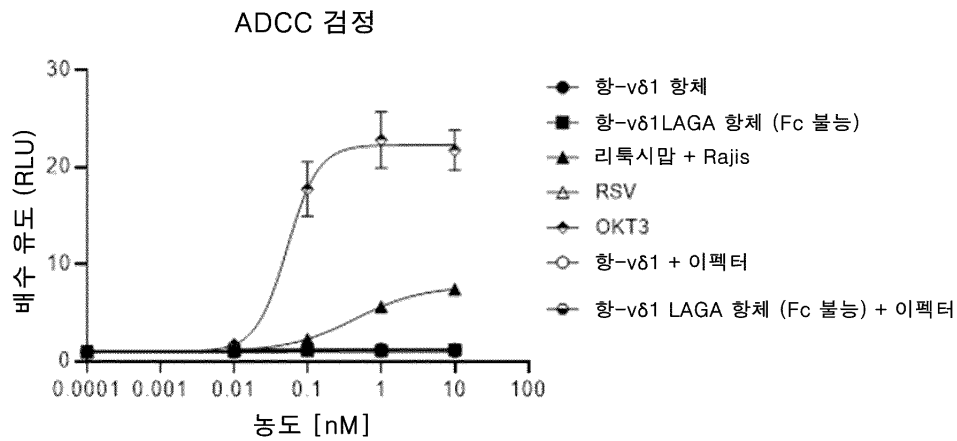


도면61g

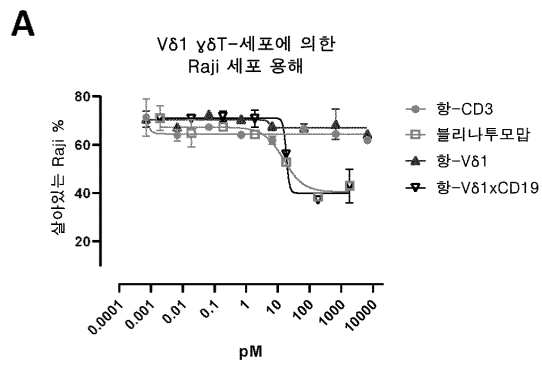
G



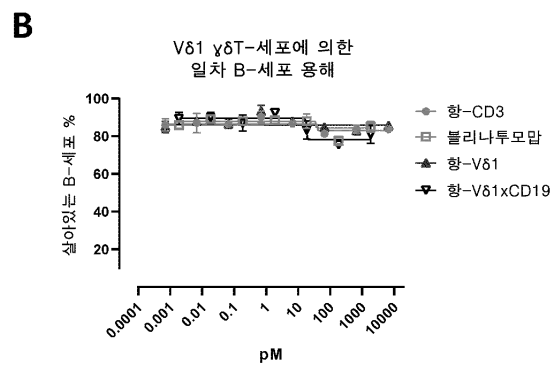
도면62



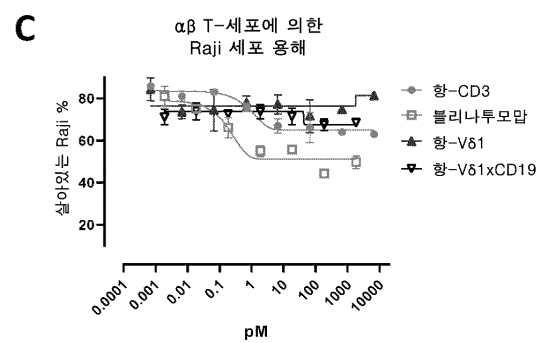
도면63a



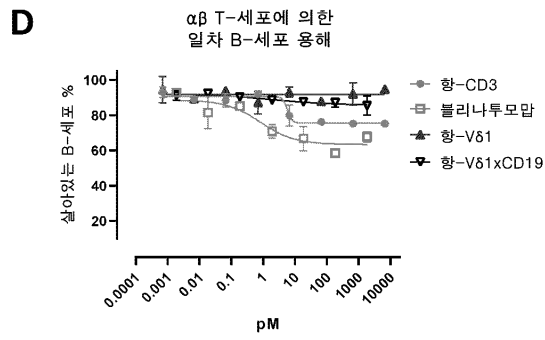
도면63b



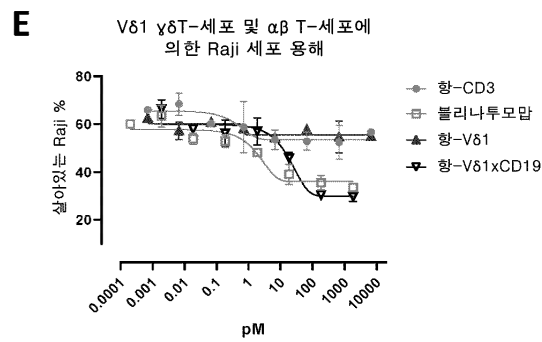
도면63c



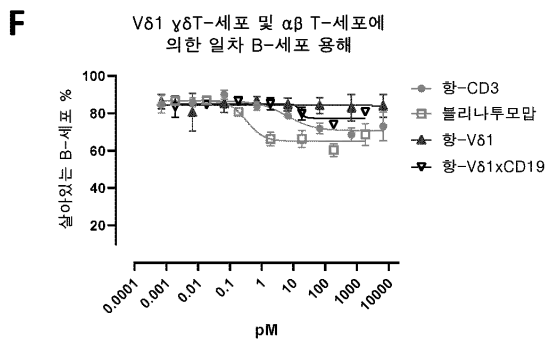
도면63d



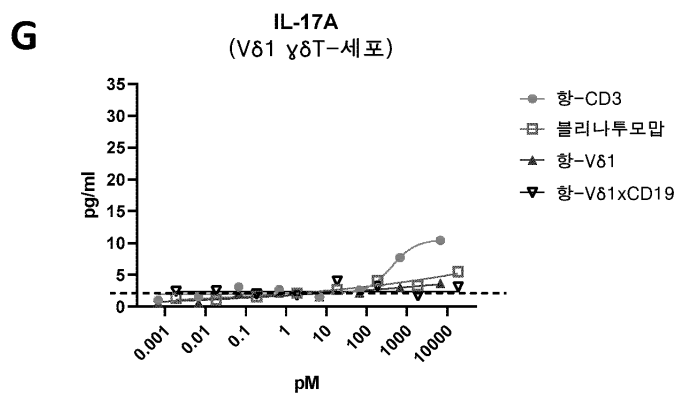
도면63e



도면63f

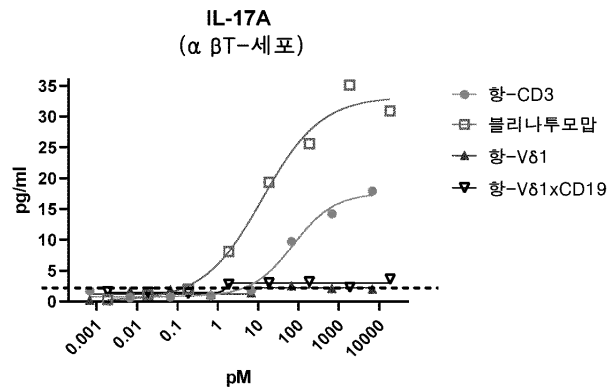


도면63g



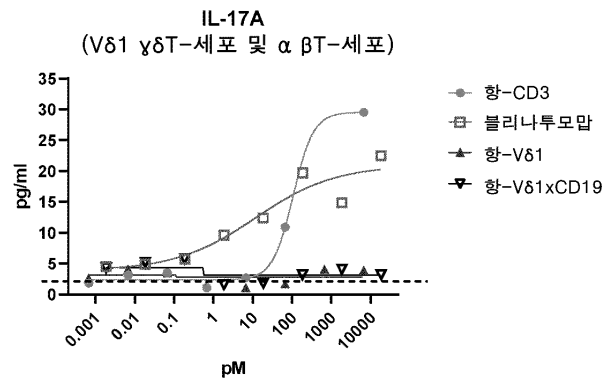
도면63h

H

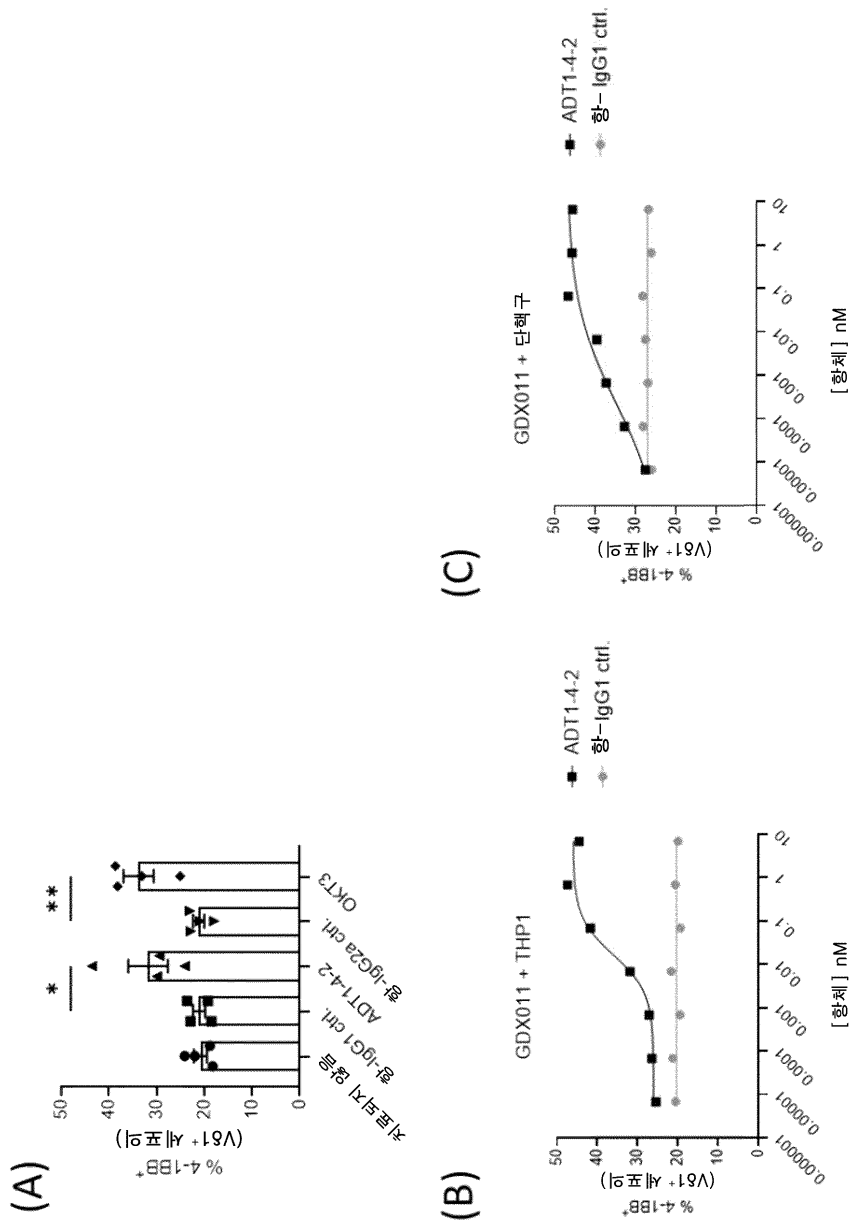


도면63i

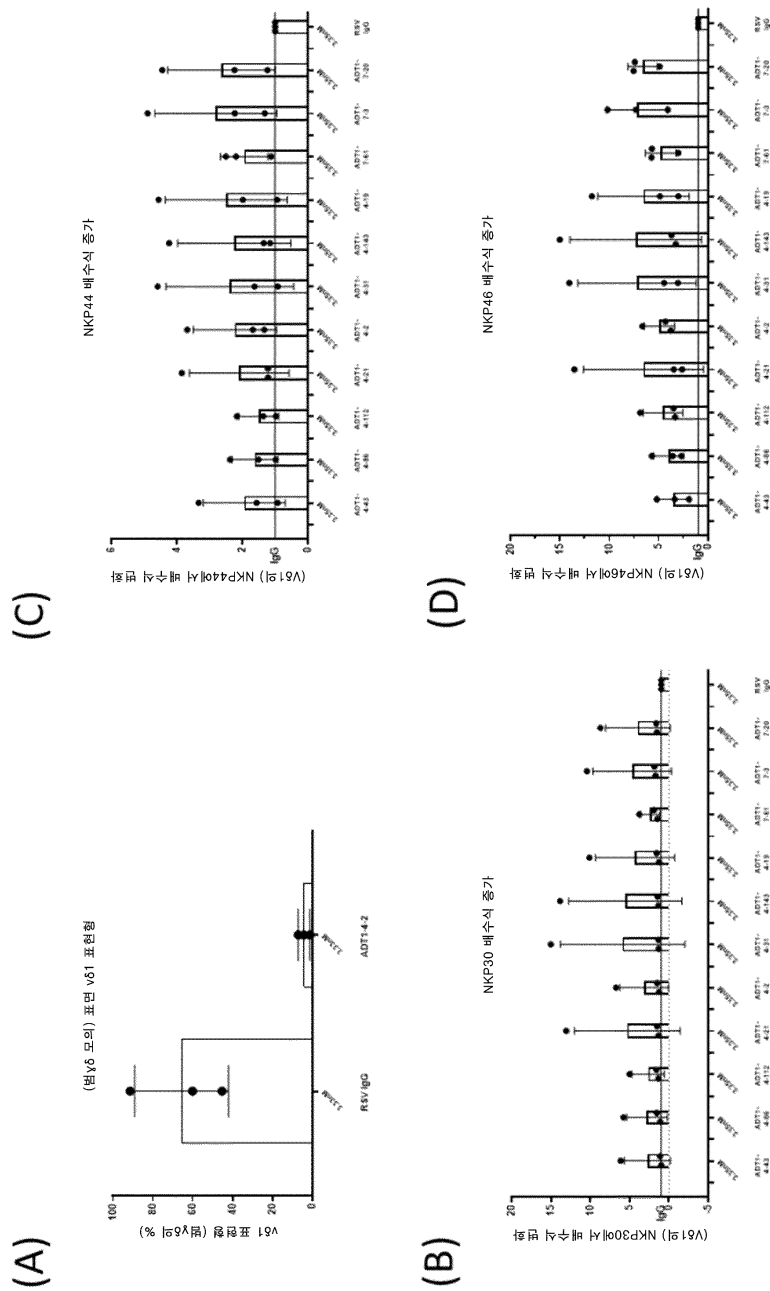
I



도면64



도면65



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Adaptate Biotherapeutics Ltd

<120> ANTI-TCR DELTA VARIABLE 1 ANTIBODIES

<130> P142024W0

<150> GB2102224.9

<151> 2021-02-17

<150> GB2111685.0

<151> 2021-08-14

<160> 505

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> ADT1-4 Variable Heavy

<400> 1

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ser Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-105 Variable Heavy

<400> 2

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala

50 55 60
Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80
Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 3

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-107 Variable Heavy

<400> 3

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala

50 55 60
Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 4

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 Variable Heavy

<400> 4

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

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20

25

30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

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

50

55

60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

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

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-112 Variable Heavy

<400> 5

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-117 Variable Heavy

<400> 6

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-19 Variable Heavy

<400> 7

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

20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala
 50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 8

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-21 Variable Heavy

<400> 8

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-31 Variable Heavy

<400> 9

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala
50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-139 Variable Heavy

<400> 10

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala
50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-4 Variable Heavy

<400> 11

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala
50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 Variable Heavy

<400> 12

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

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

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-53 Variable Heavy

<400> 13

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

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

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 14

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-173 Variable Heavy

<400> 14

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ala Gly Tyr Pro Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 15

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 Variable Heavy

<400> 15

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

1 5 10 15

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

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-8 Variable Heavy

<400> 16

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

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

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Trp Val Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><223> ADT1-4-82 Variable Heavy

<400> 17

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala
50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Trp Val Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-83 Variable Heavy

<400> 18

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

 35 40 45

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

 50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Trp Val Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-3 Variable Heavy

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

 35 40 45

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

 50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-84 Variable Heavy

<400> 20

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-86 Variable Heavy

<400> 21

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

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

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Leu Gly Asn Val Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-95 Variable Heavy

<400> 22

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

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

65					70					75					80	
Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
				85				90				95				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Trp	Val	Gly	Tyr	Ala	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	
				100				105				110				
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
				115				120								
<210>	23															
<211>	120															
<212>	PRT															
<213>	Homo sapiens															
<220><223>	ADT1-4-1 Variable Heavy															
<400>	23															
Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	
1					5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Lys	
				20				25				30				
Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	
				35				40				45				
Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Ser	Thr	Asp	Tyr	Ala	
50								55				60				
Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	
65					70				75				80			
Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
				85				90				95				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Trp	Val	Gly	Tyr	Ala	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	
				100				105				110				
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
				115				120								
<210>	24															
<211>	120															
<212>	PRT															

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-6 Variable Heavy

<400> 24

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ala Gly Tyr Pro Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-138 Variable Heavy

<400> 25

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60
Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 Variable Light

<400> 26

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

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn
20 25 30

Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

Pro Gln Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-105 Variable Light

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Gln

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-107 Variable Light

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Gln
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 29

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 Variable Light

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
 20 25 30

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

 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Gln

 85 90 95
 Val Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-112 Variable Light

<400> 30

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

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

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

<210> 31

<

211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-117 Variable Light

<400> 31

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

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

100 105

<210> 32

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-19 Variable Light

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Lys

85 90 95

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

100 105

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-21 Variable Light

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

100 105

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-31 Variable Light

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-139 Variable Light

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Gln

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 36

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-4 Variable Light

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 37

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 Variable Light

<400> 37

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

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

 100 105

<210> 38

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-53 Variable Light

<400> 38

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

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

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

<210> 39

<

211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-173 Variable Light

<400> 39

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

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

100 105

<210> 40

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 Variable Light

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln

85 90 95

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

100 105

<210> 41

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-8 Variable Light

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

100 105

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-82 Variable Light

<400> 42

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Gln
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 43

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-83 Variable Light

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Glu Pro Gln

85 90 95

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

100 105

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-3 Variable Light

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

<210> 45

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-84 Variable Light

<400> 45

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
 20 25 30

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

 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Asp Pro Gln

 85 90 95
 Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-86 Variable Light

<400> 46

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

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

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

<210> 47

<

211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-95 Variable Light

<400> 47

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

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

100 105

<210> 48

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-1 Variable Light

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

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

100 105

<210> 49

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-6 Variable Light

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

100 105

<210> 50

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-138 Variable Light

<400> 50

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Asp Gln
85 90 95

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

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 VHCDR1 (parental and affinity matured clones)

<400> 51

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-21/ADT1-4-53/ADT1-4-86 VHCDR1

<400> 52

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Val Ala

1 5 10

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 VHCDR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 53

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 VHCDR3

<400> 54

Thr Trp Ser Gly Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-105 VHCDR3

<400> 55

Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-107 VHCDR3

<400> 56

Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val

1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 VHCDR3

<400> 57

Thr Trp Val Glu Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-112 VHCDR3

<400> 58

Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Tyr

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-117 VHCDR3

<400> 59

Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-19 VHCDR3

<400> 60

Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg

1 5

<

210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-21 VHCDR3

<400> 61

Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-31 VHCDR3

<400> 62

Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-139 VHCDR3

<400> 63

Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Tyr

1 5

<210

> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-4 VHCDR3

<400> 64

Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val

1 5

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 VHCDR3

<400> 65

Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val

1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-53 VHCDR3

<400> 66

Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-173 VHCDR3

<400> 67

Thr Trp Ala Gly Tyr Pro Asp Val

1 5

<210> 68

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-2 VHCDR3
 <400> 68
 Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg
 1 5
 <210> 69
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-8 VHCDR3
 <400> 69
 Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val
 1 5
 <210> 70
 <211>
 > 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-82 VHCDR3
 <400> 70
 Ser Trp Val Gly Tyr Val Asp Val
 1 5
 <210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-83 VHCDR3
 <400> 71
 Ser Trp Val Gly Tyr Val Asp Val
 1 5
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-3 VHCDR3
 <400> 72
 Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val
 1 5

<210> 73
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-84 VHCDR3
 <400> 73
 Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val
 1 5

<210> 74
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-86 VHCDR3
 <400> 74
 Thr Trp Leu Gly Asn Val Asp Val
 1 5

<210> 75
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-95 VHCDR3
 <400> 75
 Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val
 1 5

<210> 76
 <211> 8

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-1 VHCDR3

<400> 76

Thr Trp Val Gly Tyr Ala Asp Val

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-6 VHCDR3

<400> 77

Thr Trp Ala Gly Tyr Pro Asp Val

1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-138 VHCDR3

<400> 78

Thr Trp Ala Asp Tyr Val Asp Val

1 5

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 VLCDR1 (parental and all affinity matured clones)

<400> 79

Gln Asp Ile Asn Asp Trp

1 5

<210> 80

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 VLCDR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 80

Asp Ala Ser

1

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 VLCDR3

<400> 81

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gln Val Thr

1 5 10

<

210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-105 VLCDR3

<400> 82

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Gln Ile Thr

1 5 10

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-107 VLCDR3

<400> 83

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Gln Ile Thr

1 5 10

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 VLCDR3

<400> 84

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-112 VLCDR3

<400> 85

Gln Gln Lys Tyr Ser Gln Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-117 VLCDR3

<400> 86

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg Val Thr

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-19 VLCDR3

<400>

> 87

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Lys Val Thr

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-21 VLCDR3

<400> 88

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Trp Val Thr

1 5 10

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-31 VLCDR3

<400> 89

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Pro Val Thr

1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-139 VLCDR3

<400> 90

Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Gln Leu Thr

1 5 10

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-4 VLCDR3

<400> 91

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Trp Val Thr

1 5 10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 VLCDR3

<400> 92

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr His Gln Val Thr

1 5 10

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-53 VLCDR3

<400> 93

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Gln Leu Thr

1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-173 VLCDR3

<400> 94

Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 VLCDR3

<400> 95

Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-8 VLCDR3

<400> 96

Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-82 VLCDR3

<400> 97

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Gln Ile Thr

1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-83 VLCDR3

<400> 98

Gln Gln Lys Tyr Ser Glu Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-3 VLCDR3

<400> 99

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Glu Val Thr

1 5 10

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-84 VLCDR3

<400> 100

Gln Gln Lys Tyr Ser Asp Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-86 VLCDR3

<400>

> 101

Gln Gln Lys Tyr Ser Glu Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-95 VLCDR3

<400> 102

Gln Gln Lys Tyr Ser Thr Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-1 VLCDR3

<400> 103

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Ile Val Thr

1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-6 VLCDR3

<400> 104

Gln Gln Lys Tyr Lys Thr Pro Gln Val Thr

1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-138 VLCDR3

<400> 105

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Asp Gln Val Thr

1 5 10
 <210> 106
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7 Variable Heavy
 <400> 106

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

1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 107
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-10 Variable Heavy
 <400> 107

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

1 5 10 15

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 108

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-15 Variable Heavy

<400> 108

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

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

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

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 109
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-17 Variable Heavy
 <400> 109
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ile Asp Tyr Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 110
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-18 Variable Heavy
 <400> 110
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 111

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-19 Variable Heavy

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Asp Tyr Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-20 Variable Heavy

<400> 112

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Asp Tyr Gln Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-22 Variable Heavy

<400> 113

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 114

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-23 Variable Heavy

<400> 114

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

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

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Arg	Val	Asp	Tyr	Asn	Glu	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr			
					100						105						110	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
					115													
<210>	115																	
<211>	118																	
<212>	PRT																	
<213>	Homo sapiens																	
<220><223>	ADT1-7-42 Variable Heavy																	
<400>	115																	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly			
1					5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr			
					20						25						30	
Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
					35						40						45	
Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val			
					50						55						60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr			
65					70					75					80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Arg	Asp	Asp	Tyr	Glu	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr			
					100						105						110	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
					115													
<210>	116																	
<211>	118																	
<212>	PRT																	

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-3 Variable Heavy

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 117

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-61 Variable Heavy

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 118

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 Variable Light

<400> 118

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

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly
20 25 30

Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

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

<210> 119

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-10 Variable Light

<400> 119

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-15 Variable Light

<400> 120

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Ala Asp Thr Leu Leu
 85 90 95

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

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-17 Variable Light

<400> 121

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr
 20 25 30

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

 35 40 45
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Gly Ser Glu Leu Leu
 85 90 95

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

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-18 Variable Light

<400> 122

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

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Ala Ser Glu Leu Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105
 <210> 123
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-19 Variable Light

<400> 123
 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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Ala Ser Glu Leu Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-20 Variable Light

<400> 124

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Gly Leu Asp

85 90 95

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 125

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-22 Variable Light

<400> 125

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Ala Ser Glu Leu Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 126

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-23 Variable Light

<400> 126

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

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

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

<210> 127

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-42 Variable Light

<400> 127

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Ser Ser Glu Leu Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-3 Variable Light

<400> 128

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 Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Gly Leu Asp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-61 Variable Light

<400> 129

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

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Ala Ser Glu Leu Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 VHCDR1 (parental and all affinity matured clones)

<400> 130

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5
 <210> 131
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7 VHCDR2 (parental and all affinity matured clones)
 <400> 131
 Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5
 <210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7 VHCDR3
 <400> 132
 Val Asp Tyr Ala Asp Ala Phe Asp Ile

1 5
 <210> 133
 <211> 9
 <212> PRT
 <213>
 Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-10 VHCDR3
 <400> 133
 Asp Asp Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5
 <210> 134
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-15 VHCDR3
 <400> 134
 Asp Asp Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5
 <210> 135

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-17 VHCDR3
 <400> 135
 Ile Asp Tyr Glu Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 136
 <211>
 > 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-18 VHCDR3
 <400> 136
 Val Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-19 VHCDR3
 <400> 137
 Ile Asp Tyr Glu Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 138
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-20 VHCDR3
 <400> 138
 Val Asp Tyr Gln Glu Ala Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 139
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-22 VHCDR3

<400> 139

Asp Asp Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-23 VHCDR3

<400> 140

Val Asp Tyr Asn Glu Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-42 VHCDR3

<400> 141

Asp Asp Tyr Glu Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-3 VHCDR3

<400> 142

Val Ser Tyr Ala Glu Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-61 VHCDR3

<400> 143

Asp Asp Tyr Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 VLCDR1 (parental and all affinity matured clones)

<400> 144

Gln Ser Ile Gly Thr Tyr

1 5

<210> 145

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 VLCDR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 145

Val Ala Ser

1

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 VLCDR3

<400> 146

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu Leu Thr

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-10 VLCDR3

<400> 147

Gln Gln Thr Ala Ser Thr Leu Leu Thr

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-15 VLCDR3

<400> 148

Gln Gln Ser Ala Asp Thr Leu Leu Thr

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-17 VLCDR3

<400> 149

Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Leu Thr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-18 VLCDR3

<400> 150

Gln Gln Ser Ala Ser Glu Leu Leu Thr

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-19 VLCDR3

<400> 151

Gln Gln Ser Ala Ser Glu Leu Leu Thr

1 5
 <210> 152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-20 VLCDR3
 <400> 152
 Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Leu Asp Thr

1 5
 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-22 VLCDR3
 <400> 153
 Gln Gln Ser Ala Ser Glu Leu Leu Thr

1 5
 <210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-23 VLCDR3
 <400> 154
 Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Leu Asp Thr

1 5
 <210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-42 VLCDR3
 <400> 155
 Gln Gln Ser Ser Ser Glu Leu Leu Thr

1 5
 <210> 156

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-3 VLCDR3
 <400> 156
 Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Leu Asp Thr

1 5
 <210> 157
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-61 VLCDR3
 <400> 157
 Gln Gln Ser Ala Ser Glu Leu Leu Thr

1 5
 <210> 158
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
 antigen-binding fragment thereof: HCDR1
 <220><221> misc_feature
 <223> X is any amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 158
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Xaa Ala
 1 5 10
 <210> 159
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR1

<220><221> misc_feature

<223> X is A or V

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 159

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Xaa Ala

1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR1

<220><221> misc_feature

<223> X is A or V

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 160

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Xaa Ala

1 5 10

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or

antigen-binding fragment thereof: HCDR1

<220><221> misc_feature

<223> X is A or V

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 161

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Xaa Ala

1 5 10

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<223> X is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 162

Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa

1 5

<210> 163

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> X is S or T

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is V, A or L

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is G, E or D

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is Y or N

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is V, A or P

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is V, Y or R

<400> 163

Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa

1 5

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> X is S or T

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is V, A or L

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is G, E or D

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is Y or N

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is V, A or P

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is V, Y or R

<400> 164

Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa

1 5

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> X is S or T

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is V, A or L

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is G or D

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is Y or N

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is V, A or P

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is V, Y or R

<400> 165

Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa

1 5

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: LCDR3

<220><221> misc_feature

<223> X is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 166

Gln Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: LCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is K, R or G

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> X is S or K
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> X is T, Q, A, E or D
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> X is P, H or D
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> X is Q, R, K, W, P, E or I
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> X is I, V or L
 <400> 167
 Gln Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5 10
 <210> 168
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
 antigen-binding fragment thereof: LCDR3
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> X is K, R or G
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> X is S or K
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> X is T, Q, A, E or D
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> X is P or H

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is Q, R, K, W, P, E or I

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is I, V or L

<400> 168

Gln Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5 10

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: LCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is K or R

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is S or K

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is T, Q, A or E

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> X is P or H

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is Q, K, W, P or I

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is V or L

<400> 169

Gln Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5 10

<210> 170

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 HFR1 (parental and affinity matured clones)

<400> 170

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser

20 25

<210> 171

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 HFR1

<400> 171

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser

20 25

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 HFR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 172

Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly

1 5 10 15

Arg

<210> 173

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 HFR3 (parental and all affinity matured clones)

<400> 173

Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35 40

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 HFR4 (parental and all affinity matured clones)

<400> 174

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 175

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 LFR1 (parental and all affinity matured clones)

<400> 175

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

20 25

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 LFR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 176

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 177

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 LFR3 (affinity matured clones)

<400> 177

Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 178

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 parental clones and ADT1-4-138 LFR3

<400> 178

Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 179

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4 LFR4 (parental and affinity matured clones)
 <400> 179

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 LFR4

<400> 180

Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 LFR4

<400> 181

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Val Ile Lys
 1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-95 LFR4

<400> 182

Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<223> X is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 183

Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> X is D, I or V

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> X is D or S

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is N, E, D, Q or A

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is D or E

<400> 184

Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: HCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> X is D or V

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> X is D or S

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is D, Q or A

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is D or E

<400> 185

Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: LCDR3

<220><221> misc_feature

<223> X is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 186

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Thr

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or
antigen-binding fragment thereof: LCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is T or S

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is A, G, Y or S

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is S or D

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is T, E or G

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is L or D

<400> 187

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Thr

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-derived anti-TCR delta variable 1 antibody or

antigen-binding fragment thereof: LCDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> X is S

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> X is A or Y

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> X is S

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is E or G

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> X is L or D

<400> 188

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Thr

1 5

<210> 189

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 HFR1 (parental and all affinity matured clones)

<400> 189

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 HFR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 190

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 191

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 HFR3 (parental and all affinity matured clones)

<400> 191

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

1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35 40

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 HFR4 (parental and all affinity matured clones)

<400> 192

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 193

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 LFR1 (parental and affinity matured clones)

<400> 193

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 Ala Cys Arg Ala Gly

20 25

<210> 194

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-18 LFR1

<400> 194

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 Ala Cys Arg Val Gly

20 25

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 LFR2 (parental and all affinity matured clones)

<400> 195

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 196

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 LFR3 (parental and all affinity matured clones)

<400> 196

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

1 5 10 15

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 LFR4 (parental and all affinity matured clones)

<400> 197

Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 198

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 Variable Heavy DNA

<400> 198

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc 180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agaacgtgga gtggttatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 199

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-105 Variable Heavy DNA

<400> 199

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt 180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300

agaacgtggg tgggttatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 200

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-107 Variable Heavy DNA

<400> 200

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgccg tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt 180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300

agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 201

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 Variable Heavy DNA

<400> 201

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgccg tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt 180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagctctctc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300

agaacgtggg tggagtatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 202

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-112 Variable Heavy DNA

<400> 202

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgt ggactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360

<210> 203

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-117 Variable Heavy DNA

<400> 203

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360

<210> 204

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-19 Variable Heavy DNA

<400> 204

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgt ggacaggtgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360

<210> 205

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-21 Variable Heavy DNA

<400> 205

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ttgcttgga ctggatcagg 120

cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt 180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agaacgtggg ccgactatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 206

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-31 Variable Heavy DNA

<400> 206

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt 180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 207

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-139 Variable Heavy DNA

<400> 207

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgt ggactactgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360
<210> 208	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<220><223> ADT1-4-4 Variable Heavy DNA	
<400> 208	
gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360
<210> 209	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<220><223> ADT1-4-143 Variable Heavy DNA	
<400> 209	
gaggtacagc tgctgcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360
<210> 210	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<220><223> ADT1-4-53 Variable Heavy DNA

<400> 210

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ttgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg ccgactatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 211

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-173 Variable Heavy DNA

<400> 211

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg ccggttatcc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 212

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 Variable Heavy DNA

<400> 212

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgt ggacaggtgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 213
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-8 Variable Heavy DNA
 <400> 213

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 214
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-82 Variable Heavy DNA
 <400> 214

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgtga ttactgtgca	300
agaagctggg tgggttatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 215
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-83 Variable Heavy DNA
 <400> 215

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg	120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca	300
agaagctggg tgggttatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360
<210> 216	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<220><223> ADT1-4-3 Variable Heavy DNA	
<400> 216	
gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg ccgactatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360
<210> 217	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<220><223> ADT1-4-84 Variable Heavy DNA	
<400> 217	
gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctt	180
actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360
<210> 218	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<220><223> ADT1-4-86 Variable Heavy DNA

<400> 218

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ttgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggc tgggtaacct ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 219

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-95 Variable Heavy DNA

<400> 219

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 220

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-1 Variable Heavy DNA

<400> 220

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgaa ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaacgtggg tgggttatgc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 221

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-6 Variable Heavy DNA

<400> 221

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg ccggttatcc cgacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 222

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-138 Variable Heavy DNA

<400> 222

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaaaagtg ctgcttgga ctggatcagg	120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggctc	180

actgattatg cagcatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagctctccc tgcagttaaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgtga ttactgtgca	300
agaacgtggg ccgactatgt ggacgtctgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360

<210> 223

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 Variable Light DNA

<400> 223

gtacgcgaca tccagatgac ccagtccect cccgcctgt ctgcatctgt gggagacaga	60
gtcaccatca ctgcccgggc cagtcaagat attaagtact gggtggcctg gtatcagcat	120

aaacctggga aagcccctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgatg attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc tcaggtcact 300

tttggccagg ggacacgact ggagatcaaa 330

<210> 224

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-105 Variable Light DNA

<400> 224

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta cccctcagat cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 225

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-107 Variable Light DNA

<400> 225

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaacag cgctacagta cccctcagat cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 226

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-110 Variable Light DNA

<400> 226

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatattt caacttacta ctgtcaacag aagtacagta cccctcaggt cacttttggc	300
gccgggacac gactggagat caaa	324

<210> 227

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-112 Variable Light DNA

<400> 227

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatattt caacttacta ctgtcaacag aagtacagtc agcctcaggt cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 228

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-117 Variable Light DNA

<400> 228

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatattt caacttacta ctgtcaacag cgtacagta cccctcgct cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 229
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-19 Variable Light DNA
 <400> 229

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta cccctaaggt cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 230
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-21 Variable Light DNA
 <400> 230

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta ccccttgggt cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 231
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-31 Variable Light DNA
 <400> 231

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag cgttacagta cccctcccg cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 232

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-139 Variable Light DNA

<400> 232

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag ggctacagta cccctcagct gacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 233

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-4 Variable Light DNA

<400> 233

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta ccccttgggt cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 234

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-143 Variable Light DNA

<400> 234

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag cgctacagta cccaccaggt cacttttggc	300
caggggacac gactggtgat caaa	324

<210> 235

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-53 Variable Light DNA

<400> 235

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta cccctcagct gacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 236

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-173 Variable Light DNA

<400> 236

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagtg cccctcaggt cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 237

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 Variable Light DNA

<400> 237

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattt caacttacta ctgtcaacag aagtacagtg cccctcaggt cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 238

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-8 Variable Light DNA

<400> 238

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattt caacttacta ctgtcaacag aagtacagtg cccctcaggt cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 239

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-82 Variable Light DNA

<400> 239

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag cgtacagta cccctcagat cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 240

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-83 Variable Light DNA

<400> 240

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagt agcctcaggt cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 241

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-3 Variable Light DNA

<400> 241

gacatccaga tgaccagtc cctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatatttg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta cccctgaggt cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 242

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-84 Variable Light DNA

<400> 242

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttacta ctgtcaacag aagtacagtg accctcaggt cacttttggc 300
caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 243

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-86 Variable Light DNA

<400> 243

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttacta ctgtcaacag aagtacagtg agcctcaggt cacttttggc 300
caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 244

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-95 Variable Light DNA

<400> 244

gacatccaga tgaccagtc cctccccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttacta ctgtcaacag aagtacagta cccctcaggt cacttttggc 300
agcgggacac gactggagat caaa 324

<210> 245
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-1 Variable Light DNA
 <400> 245

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttacta ctgtcaacag cgtacagta cccctatcgt cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 246
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-6 Variable Light DNA
 <400> 246

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatta	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttacta ctgtcaacag aagtacaaga cccctcaggt cacttttggc	300
caggggacac gactggagat caaa	324

<210> 247
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-138 Variable Light DNA
 <400> 247

gacatccaga tgacccagtc ccctcccgcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtc agatattaat gactggttgg cctggtatca gcataaacct	120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatTTTTG caacttacta ctgtcaacag cgttacagta ccgaccaggt cacttttggc 300

caggggacac gactggagat caaa 324

<210> 248

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 Variable Heavy DNA

<400> 248

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagggtggac 300

tacgtgatg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg 354

<210> 249

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-10 Variable Heavy DNA

<400> 249

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagggtggac 300

tacaacgatg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg 354

<210> 250

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-15 Variable Heavy DNA

<400> 250

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaggacgac	300
tacaacgatg catttgatg ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 251

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-17 Variable Heavy DNA

<400> 251

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaggatcgac	300
tacgaggatg catttgatg ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 252

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-18 Variable Heavy DNA

<400> 252

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagggtgagc	300
tacgacgatg catttgatg ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 253

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-19 Variable Heavy DNA

<400> 253

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaggatcgac	300
tacgaggatg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gage	354

<210> 254

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-20 Variable Heavy DNA

<400> 254

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ttcaactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagggtggac	300
taccaggagg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gage	354

<210> 255

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-22 Variable Heavy DNA

<400> 255

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaggacgac 300

tacaacgatg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gage 354

<210> 256

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-23 Variable Heavy DNA

<400> 256

gaggtgcagc tgggtggagtg tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagggtggac 300

tacaacgagg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gage 354

<210> 257

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-42 Variable Heavy DNA

<400> 257

gaggtgcagc tgggtggagtg tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaggacgac 300

tacagggatg catttgatat ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gage 354

<210> 258

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-3 Variable Heavy DNA

<400> 258

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cgcagggt	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagggtgagc	300
tacgtgagg catttgatatt ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 259

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-61 Variable Heavy DNA

<400> 259

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cgcagggt	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac	180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaggacgac	300
tacgacgatg catttgatatt ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 260

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7 Variable Light DNA

<400> 260

gctagcgaca tccagatgac ccagcttcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	60
gtcaccatcg cttgccgggc aggtcagagc attggcacct atttaaattg gtatcagcag	120
aaaccaggga aagcccctaa actcctgatc tatgttgcat ccagtttgca aagtggggtc	180

ccgtcacggt tcagtggcag tggatctggg acagaattca ctctcaccat cagcagtctg	240
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtaccct cctcatttc	300
ggcagaggga ccaaggtgga aatcaaa	327

<210> 261

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-10 Variable Light DNA

<400> 261

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag accgccagta cctcctcac ttccggcaga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 262

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-15 Variable Light DNA

<400> 262

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtgcgaca cctcctcac ttccggcaga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 263

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-17 Variable Light DNA

<400> 263

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagt gcatggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtggcagt agctcctcac ttccggcaga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 264

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-18 Variable Light DNA

<400> 264

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcgcttgcc gggtaggtca gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagt gcatggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtgccagt agctcctcac ttccggcaga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 265

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-19 Variable Light DNA

<400> 265

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcgcttgcc gggcaggtca gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagt gcatggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtgccagt agctcctcac ttccggcaga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 266

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-20 Variable Light DNA

<400> 266

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg gcctcgacac tttcggcaga 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 267

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-22 Variable Light DNA

<400> 267

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtgccagtg agtcctcac tttcggcaga 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 268

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-7-23 Variable Light DNA

<400> 268

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg gcctcgacac tttcggcaga 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 269
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-42 Variable Light DNA
 <400> 269

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta	180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtagcagtg agtcctcac ttccggcaga	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 270
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-3 Variable Light DNA
 <400> 270

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta	180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg gcctcgacac ttccggcaga	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 271
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-7-61 Variable Light DNA
 <400> 271

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcgcttgcc gggcaggta gagcattggc acctatttaa attggtatca gcagaaacca	120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtgccagtg agctcctcac tttcggcaga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 272

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human variable delta 1 (V delta 1) chain of a gamma delta T cell
receptor (TCR) - aka TRDV1

<400> 272

Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Ser Ser Val Ser Met Pro Val Arg

1 5 10 15

Lys Ala Val Thr Leu Asn Cys Leu Tyr Glu Thr Ser Trp Trp Ser Tyr

20 25 30

Tyr Ile Phe Trp Tyr Lys Gln Leu Pro Ser Lys Glu Met Ile Phe Leu

35 40 45

Ile Arg Gln Gly Ser Asp Glu Gln Asn Ala Lys Ser Gly Arg Tyr Ser

50 55 60

Val Asn Phe Lys Lys Ala Ala Lys Ser Val Ala Leu Thr Ile Ser Ala

65 70 75 80

Leu Gln Leu Glu Asp Ser Ala Lys Tyr Phe Cys Ala Leu Gly Glu Ser

85 90 95

Leu Thr Arg Ala Asp Lys Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

130 135 140

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr

145 150 155 160

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
165 170 175
Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
180 185 190
Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
195 200 205

Ser

<210> 273

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 Variable Heavy

<400> 273

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 274

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 Variable Heavy

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asn Tyr Leu Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 275

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 Variable Heavy

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 276

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 Variable Heavy

<400> 276

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 277

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> F07 Variable Heavy

<400> 277

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 278

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G06 Variable Heavy

<400> 278

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Asn Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 279

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 Variable Heavy

<400> 279

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Gly Ser Lys Trp Tyr Asn Glu Tyr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 280

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B09 Variable Heavy

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 281

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 Variable Heavy

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 282

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 Variable Light

<400> 282

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

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

100 105 110

<210> 283

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 Variable Light

<400> 283

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

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

100 105

<210> 284

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223>

C05 Variable Light

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

<210> 285

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 Variable Light

<400> 285

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

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

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

<210> 286

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> F07 Variable Light

<400> 286

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser His

85 90 95

Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 287

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G06 Variable Light

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

Pro Asp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 288

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 Variable Light

<400> 288

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

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

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 289

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B09 Variable Light

<400> 289

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

1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser
20 25 30
Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 290

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 Variable Light

<400> 290

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

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

100 105

<210>

291

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> VH-VL linker

<400> 291

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 292

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Optional scFv tag sequence (kappa sequence + His tag)

<400> 292

Arg Thr Ala Ala Ala Ser Ala His His His His His

1 5 10

<210> 293

<211> 37

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Optional scFv tag sequence (kappa sequence + His and FLAG tag)

<400> 293

Arg Thr Ala Ala Ala Ser Ala His His His His His His Lys Leu Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys

20 25 30

Asp Asp Asp Asp Lys

35

<210> 294

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Optional scFv tag sequence (lambda sequence + His tag)

<400> 294

Gly Gln Pro Ala Ala Ala Ser Ala His His His His His

1 5 10

<210> 295

<211> 38

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Optional scFv tag sequence (lambda sequence + His and FLAG tag)

<400> 295

Gly Gln Pro Ala Ala Ala Ser Ala His His His His His His Lys Leu

1 5 10 15

Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr

20 25 30

Lys Asp Asp Asp Asp Lys

35

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Constant domain (AD3 and AD4 full light constant chain with
RTVAAPS sequence instead of RTAAAPS)

<400> 296

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65						70						75						80
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser			
					85						90						95	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
					100						105							
<210>	297																	
<211>	330																	
<212>	PRT																	
<213>	Homo sapiens																	
<220><223>	Constant domain (AD3 full heavy constant domain chain)																	
<400>	297																	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys			
1					5					10					15			
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
			20					25					30					
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
			35					40					45					
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
			50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr			
65					70					75					80			
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
					85						90						95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys			
					100						105						110	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
					115						120						125	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
			130					135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp			
145					150					155					160			

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 298

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Constant domain (AD4 full heavy constant domain chain employed
(with L235A, G237A modification))

<400> 298

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

1 5 10 15

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

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

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

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

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> N-terminal leader sequence of the V delta 1 chain

<400> 299

Met Leu Phe Ser Ser Leu Leu Cys Val Phe Val Ala Phe Ser Tyr Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Ser Val
 20

<210> 300

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> V region of the V delta 1 chain

<400> 300

Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Ser Ser Val Ser Met Pro Val Arg
 1 5 10 15

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

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

Leu Gln Leu Glu Asp Ser Ala Lys Tyr Phe Cys Ala Leu Gly Glu
85 90 95

<210> 301

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> J1*0 - one of the four J regions encoded in the human delta one
chain germline

<400> 301

Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Val Thr Val Glu Pro
1 5 10 15

<210> 302

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> J2*0 - one of the four J regions encoded in the human delta one
chain germline

<400> 302

Leu Thr Ala Gln Leu Phe Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ile Val Glu
1 5 10 15

Pro

<210> 303

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> J3*0 - one of the four J regions encoded in the human delta one
chain germline

<400> 303

Ser Trp Asp Thr Arg Gln Met Phe Phe Gly Thr Gly Ile Lys Leu Phe
1 5 10 15

Val Glu Pro

<210> 304

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> J4*0 - one of the four J regions encoded in the human delta one
chain germline

<400> 304

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

1 5 10 15

<210> 305

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C1*0 which contains the C-terminal juxtamembrane/transmembrane
regions

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 305

Xaa Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly

1 5 10 15

Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg

20 25 30

Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile

35 40 45

Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr

50 55 60

Glu Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val

65 70 75 80

His Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys

85 90 95
Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys
100 105 110
Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr
115 120 125

Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe
130 135 140
Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
145 150

<210> 306

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human variable delta 1 (V delta 1) chain of a gamma delta T cell
receptor (TCR) polymorphic variant - aka human TRDV1 polymorphic
variant

<400> 306

Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Ser Ser Val Ser Met Pro Val Arg

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

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

115 120 125
Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

130 135 140
Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr

145 150 155 160
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser

165 170 175
Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe

180 185 190
Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser

195 200 205
Ser Cys Thr Thr Ala Pro Ser Ala Gln Leu Lys Lys Lys Leu Gln Ala

210 215 220
Leu Lys Lys Lys Asn Ala Gln Leu Lys Trp Lys Leu Gln Ala Leu Lys

225 230 235 240
Lys Lys Leu Ala Gln Gly Ser Gly His His His His His His

245 250

<210> 307

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220

><223> Constant domain (AD3 and AD4 full light constant chain with
RTAAAPS sequence)

<400> 307

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

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

<210> 308

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Cyno variable delta 1 (V delta 1) chain of a gamma delta T cell

receptor (TCR) - aka cyno TRDV1 (minus leader)

<400> 308

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

50 55 60
Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Ser Ser Ile Thr Leu Thr Ile Ser Ala
65 70 75 80
Leu Gln Leu Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90

<210> 309

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human variable gamma 4 chain (V gamma 4) of a gamma delta T cell

receptor (TCR) - aka human TRGV4 (minus leader)

<400> 309

Lys Ser Ser Asn Leu Glu Gly Arg Thr Lys Ser Val Ile Arg Gln Thr

1 5 10 15

Gly Ser Ser Ala Glu Ile Thr Cys Asp Leu Ala Glu Gly Ser Thr Gly

20 25 30

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

35 40 45

Leu Tyr Tyr Asp Ser Tyr Thr Ser Ser Val Val Leu Glu Ser Gly Ile

50 55 60

Ser Pro Gly Lys Tyr Asp Thr Tyr Gly Ser Thr Arg Lys Asn Leu Arg

65 70 75 80

Met Ile Leu Arg Asn Leu Ile Glu Asn Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Trp Asp Gly

100

<210> 310

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human variable delta 2 (V delta 2) chain of a gamma delta T cell

receptor (TCR) - aka TRDV2 (minus leader)

<400> 310

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

1 5 10 15

Val Pro Ala Thr Leu Arg Cys Ser Met Lys Gly Glu Ala Ile Gly Asn

20 25 30

Tyr Tyr Ile Asn Trp Tyr Arg Lys Thr Gln Gly Asn Thr Met Thr Phe

35 40 45

Ile Tyr Arg Glu Lys Asp Ile Tyr Gly Pro Gly Phe Lys Asp Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Asp Ile Asp Ile Ala Lys Asn Leu Ala Val Leu Lys Ile Leu

65 70 75 80

Ala Pro Ser Glu Arg Asp Glu Gly Ser Tyr Tyr Cys Ala Cys Asp Thr

85 90 95

<210> 311

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human variable delta 3 (V delta 3) chain of a gamma delta T cell
receptor (TCR) - aka TRDV3 (minus leader)

<400> 311

Asp Lys Val Thr Gln Ser Ser Pro Asp Gln Thr Val Ala Ser Gly Ser

1 5 10 15

Glu Val Val Leu Leu Cys Thr Tyr Asp Thr Val Tyr Ser Asn Pro Asp

20 25 30

Leu Phe Trp Tyr Arg Ile Arg Pro Asp Tyr Ser Phe Gln Phe Val Phe

35 40 45

Tyr Gly Asp Asn Ser Arg Ser Glu Gly Ala Asp Phe Thr Gln Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Val Arg Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Phe

85 90 95

<210> 312

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E01 Variable Heavy

<400> 312

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

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

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 313
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> E01 Variable Light
 <400> 313

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

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

100 105 110
 <210> 314

<211> 250

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> scFv anti-CD19 binding module

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

225 230 235 240
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250
 <210> 315
 <211> 931
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> G04 x Anti-CD19 multispecific (full length)
 <400> 315

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

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

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

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

 Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala
 225 230 235 240
 Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile
 245 250 255
 Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr
 260 265 270
 Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile
 275 280 285

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

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

405 410 415
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 420 425 430
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 435 440 445
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 450 455 460
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 465 470 475 480

 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 485 490 495
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 500 505 510
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 515 520 525
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 530 535 540

 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 545 550 555 560
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 565 570 575
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 580 585 590
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 595 600 605

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 610 615 620
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 645 650 655

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
660 665 670

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser
675 680 685

Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys
690 695 700

Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln
705 710 715 720

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp
725 730 735

Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
740 745 750

Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala
755 760 765

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr
770 775 780

Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
785 790 795 800

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
805 810 815

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
820 825 830

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
835 840 845

Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro
850 855 860

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
865 870 875 880

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
885 890 895

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys

900 905 910
Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
915 920 925

Glu Ile Lys

930

<210> 316

<211> 928

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E07 x Anti-CD19 multispecific (full length)

<400> 316

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165	170	175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys		
180	185	190
Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr		
195	200	205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
210	215	220
Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala		
225	230	235
		240
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala		
245	250	255
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser		
260	265	270
Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg		
275	280	285
Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala		
290	295	300
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala		
305	310	315
		320
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
325	330	335
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
340	345	350
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
355	360	365
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
370	375	380
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
385	390	395
		400
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
405	410	415

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
420 425 430

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
435 440 445

Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
450 455 460

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
465 470 475 480

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
485 490 495

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
500 505 510

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
515 520 525

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
530 535 540

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
545 550 555 560

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
565 570 575

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
580 585 590

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
595 600 605

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
610 615 620

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
625 630 635 640

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
645 650 655

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

660 665 670
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
 675 680 685

 Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 690 695 700
 Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly
 705 710 715 720
 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr
 725 730 735
 Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu
 740 745 750

 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp
 755 760 765
 Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg
 770 775 780
 Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 785 790 795 800
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 805 810 815

 Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu
 820 825 830
 Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr
 835 840 845
 Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro
 850 855 860
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro
 865 870 875 880

 Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
 885 890 895
 His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser
 900 905 910

Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

915

920

925

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 HCDR1

<400> 317

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr

1

5

<210> 318

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 HCDR2

<400> 318

Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr

1

5

<210> 319

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 HCDR3

<400> 319

Pro Ile Glu Leu Gly Ala Phe Asp Ile

1

5

<210> 320

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 HCDR1

<400> 320

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 321

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 HCDR2

<400> 321

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 HCDR3

<400> 322

Glu Asn Tyr Leu Asn Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 323

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 HCDR1

<400> 323

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 324

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 HCDR2

<400> 324

Ile Ser Gly Gly Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 325

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 HCDR3

<400> 325

Asp Ser Gly Val Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 326

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 HCDR1

<400> 326

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 327

<

211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 HCDR2

<400> 327

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 HCDR3

<400> 328

Ser Trp Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 329

<211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> F07 HCDR1
 <400> 329
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
 1 5 10
 <210> 330

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> F07 HCDR2
 <400> 330
 Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
 1 5

<210> 331
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> F07 HCDR3
 <400> 331

Asp Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val
 1 5

<210> 332
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> G06 HCDR1
 <400> 332

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
 1 5

<210> 333
 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G06 HCDR2

<400> 333

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 334

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G06 HCDR3

<400> 334

His Ser Trp Asn Asp Ala Phe Asp Val

1 5

<210> 335

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 HCDR1

<400> 335

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 336

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 HCDR2

<400> 336

Thr Tyr Tyr Gly Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 337

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 HCDR3

<400> 337

Asp Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val

1 5

<210> 338

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B09 HCDR1

<400> 338

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 339

<211> 8

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B09 HCDR2

<400> 339

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B09 HCDR3

<400> 340

His Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 341

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 HCDR1

<400> 341

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 342

<211> 8

<212> PRT

<

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 HCDR2

<400> 342

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 343

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 HCDR3

<400> 343

His Ser Trp Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 344

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E01 HCDR1

<400> 344

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 345

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E02 HCDR2

<400> 345

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 346

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E02 HCDR3

<400> 346

His Gln Val Asp Thr Arg Thr Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 347

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 LCDR1

<400> 347

Asn Ile Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 348

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 LCDR2

<400> 348

Tyr Asp Ser

1

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 LCDR3

<400> 349

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1 5 10

<210> 350

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 LCDR1

<400> 350

Gln Ser Leu Ser Asn Tyr

1 5

<210> 351

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 LCDR2

<400> 351

Ala Ala Ser

1

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> B07 LCDR3

<400> 352

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 353

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 LCDR1

<400> 353

Gln Asn Ile Arg Thr Trp

1 5

<210> 354

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 LCDR2

<400> 354

Asp Ala Ser

1

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C05 LCDR3

<400> 355

Gln Gln Phe Lys Arg Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 356

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 LCDR1

<400> 356

Gln Ser Ile Ser Thr Trp

1 5

<210> 357

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 LCDR2

<400> 357

Asp Ala Ser

1

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E04 LCDR3

<400> 358

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 359

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> F07 LCDR1

<400> 359

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 360

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> F07 LCDR2

<400> 360

Asp Ala Ser

1

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> F07 LCDR3

<400> 361

Gln Gln Ser His Ser His Pro Pro Thr

1 5

<210> 362

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223>

> G06 LCDR1

<400> 362

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 363

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G06 LCDR2

<400> 363

Ala Ala Ser

1

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G06 LCDR3

<400> 364

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Asp Thr

1 5

<210> 365

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 LCDR1

<400> 365

Gln Ser Ile Ser Thr Trp

1 5

<210> 366

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G09 LCDR2

<400> 366

Asp Ala Ser

1

<210> 367

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> G09 LCDR3
 <400> 367
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Val Thr
 1 5
 <210> 368
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> B09 LCDR1
 <400> 368
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 369
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223>
 > B09 LCDR2
 <400> 369
 Asp Ala Ser
 1
 <210> 370
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> B09 LCDR3
 <400> 370
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 371
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 LCDR1

<400> 371

Gln Ser Ile Ser Ser His

1 5

<210> 372

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 LCDR2

<400> 372

Ala Ala Ser

1

<210> 373

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G10 LCDR3

<400> 373

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu Leu Thr

1 5

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E01 LCDR1

<400> 374

Arg Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 375

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E02 LCDR2

<400> 375

Glu Val Ser

1

<210> 376

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E02 LCDR3

<400> 376

Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Thr Leu Val

1 5 10

<210> 377

<211> 661

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Anti-Chick Lysozyme x FS1-67 Fcab (EGFR binding domain)

<400> 377

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr

85 90 95

Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115	120	125	
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg			
130	135	140	
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn			
145	150	155	160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser			
165	170	175	
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys			
180	185	190	
Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr			
195	200	205	
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly			
210	215	220	
Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val			
225	230	235	240
Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro			
245	250	255	
Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn			
260	265	270	
Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Val Asp			
275	280	285	
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala			
290	295	300	
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Asp Tyr Arg Leu Asp			
305	310	315	320
Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
325	330	335	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly			
340	345	350	
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
355	360	365	

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
370 375 380

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
385 390 395 400

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
405 410 415

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
420 425 430

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
435 440 445

Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
450 455 460

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
465 470 475 480

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
485 490 495

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
500 505 510

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
515 520 525

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
530 535 540

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
545 550 555 560

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp Gly
565 570 575

Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
580 585 590

Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
595 600 605

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

610 615 620
 Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys
 625 630 635 640
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 645 650 655
 Ser Leu Ser Pro Gly
 660
 <210> 378
 <211> 662
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223>
 > Parent C08 x FS1-67 (LAGA)
 <400> 378
 Ala Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
 1 5 10 15
 Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln
 20 25 30
 Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
 50 55 60

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

 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

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

 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 275 280 285
 Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 290 295 300
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Pro Ile Glu Leu Gly Ala Phe
 305 310 315 320

 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 325 330 335
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 340 345 350
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 355 360 365
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 370 375 380

 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 385 390 395 400

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
405 410 415

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
420 425 430

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
435 440 445

Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
450 455 460

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
485 490 495

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
500 505 510

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
515 520 525

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
530 535 540

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
545 550 555 560

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp
565 570 575

Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
580 585 590

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
595 600 605

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
610 615 620

Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser
625 630 635 640

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

					645						650									655
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly															
						660														
<210>		379																		
<211>		666																		
<212>		PRT																		
<213>		Homo sapiens																		
<220><223>		Parent G04 x FS1-67 (LAGA)																		
<400>		379																		
Ala	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Ser					
1				5					10						15					
Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn					
				20					25					30						
Asp	Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu					
			35					40					45							
Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe					
	50						55					60								
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu					
65					70					75					80					
Gln	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr					
				85					90						95					
Pro	Gln	Val	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr					
			100						105					110						
Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu					
			115					120					125							
Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro					
		130					135				140									
Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly					
145					150					155					160					
Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr					
				165					170					175						
Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	Hi					

180	185	190
Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val		
195	200	205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser		
210	215	220
Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala		
225	230	235
Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile		
245	250	255
Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr		
260	265	270
Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile		
275	280	285
Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn		
290	295	300
Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp		
305	310	315
Ser Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
325	330	335
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser		
340	345	350
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp		
355	360	365
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr		
370	375	380
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr		
385	390	395
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln		
405	410	415
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp		
420	425	430

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 435 440 445
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 450 455 460
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 465 470 475 480

 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 485 490 495
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 500 505 510
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 515 520 525
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 530 535 540

 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 545 550 555 560
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 565 570 575
 Glu Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 580 585 590
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu
 595 600 605

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 610 615 620
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 645 650 655
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 660 665
 <210> 380
 <211> 663

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Parent E07 x FS1-67 (LAGA)

<400> 380

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

210 215 220
 Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 225 230 235 240
 Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala

 245 250 255
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser
 260 265 270
 Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 275 280 285
 Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 290 295 300
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala

 305 310 315 320
 Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 325 330 335
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 340 345 350
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 355 360 365
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

 370 375 380
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 405 410 415
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 420 425 430
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

 435 440 445
 Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 450 455 460

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 465 470 475 480
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 485 490 495
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

500 505 510
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 515 520 525
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 530 535 540
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 545 550 555 560
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp

565 570 575
 Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 580 585 590
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr
 595 600 605
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 610 615 620
 Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe

625 630 635 640
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 645 650 655
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 660

<210> 381

<211> 917

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Anti-Chick Lysozyme x linker Cetuximav scFV (EGFR binding domain
 as a Morrison body at C-term of CH3)

<400> 381

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr

85 90 95

Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

210 215 220

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val

225 230 235 240

Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro
245 250 255

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn
260 265 270

Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Val Asp
275 280 285

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
290 295 300

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Asp Tyr Arg Leu Asp
305 310 315 320

Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
325 330 335

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
340 345 350

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
355 360 365

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
370 375 380

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
385 390 395 400

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
405 410 415

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
420 425 430

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
435 440 445

Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
450 455 460

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
465 470 475 480

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

485 490 495
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
500 505 510
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

515 520 525
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
530 535 540
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
545 550 555 560
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
565 570 575
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

580 585 590
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
595 600 605
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
610 615 620
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
625 630 635 640
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

645 650 655
Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
660 665 670
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
675 680 685
Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
690 695 700
Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

705 710 715 720
Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
725 730 735

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser
740 745 750

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile
755 760 765

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
770 775 780

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser
785 790 795 800

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln
805 810 815

Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser
820 825 830

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln

835 840 845
Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser
850 855 860

Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
865 870 875 880

Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr
885 890 895

Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr

900 905 910
Lys Leu Glu Leu Lys
915

<210> 382

<211> 918

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Parent C08 x linker Cetuximav scFV (EGFR binding domain as a
Morrison body at C-term of CH3)

<400> 382

Ala Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro

1 5 10 15
 Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln
 20 25 30

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

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

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

 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 225 230 235 240
 Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
 245 250 255

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
275 280 285

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
290 295 300

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Pro Ile Glu Leu Gly Ala Phe
305 310 315 320

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
325 330 335

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
340 345 350

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
355 360 365

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
370 375 380

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
385 390 395 400

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
405 410 415

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
420 425 430

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
435 440 445

Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
450 455 460

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
485 490 495

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

500 505 510
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 515 520 525
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 530 535 540

 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 545 550 555 560
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 565 570 575
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 580 585 590
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 595 600 605

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 610 615 620
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 625 630 635 640
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 645 650 655
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 660 665 670

 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 675 680 685
 Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
 690 695 700
 Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys
 705 710 715 720
 Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr
 725 730 735

 Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys
 740 745 750

Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala
755 760 765
Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala
770 775 780
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly
785 790 795 800

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr
805 810 815
Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe
820 825 830
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln
835 840 845
Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu
850 855 860

Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
865 870 875 880
Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp
885 890 895
Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly
900 905 910
Thr Lys Leu Glu Leu Lys
915

<210> 383

<211> 922

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

220><223> Parent G04 x linker Cetuximav scFV (EGFR binding domain as a
Morrison body at C-term of CH3)

<400> 383

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

20 25 30
 Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

 Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175

 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190
 Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser
 210 215 220
 Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala
 225 230 235 240

 Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile
 245 250 255
 Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr
 260 265 270

Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile
275 280 285

Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn
290 295 300

Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp
305 310 315 320

Ser Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
325 330 335

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
340 345 350

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
355 360 365

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
370 375 380

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
405 410 415

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
420 425 430

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
435 440 445

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
450 455 460

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
465 470 475 480

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
485 490 495

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
500 505 510

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

515 520 525
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 530 535 540
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 545 550 555 560

 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 565 570 575
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 580 585 590
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 595 600 605
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 610 615 620

 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 645 650 655
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 660 665 670
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser
 675 680 685

 Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr
 690 695 700
 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
 705 710 715 720
 Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly
 725 730 735
 Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys
 740 745 750

 Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser
 755 760 765

Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp
 770 775 780
 Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 785 790 795 800
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 805 810 815

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
 820 825 830
 Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
 835 840 845
 His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
 850 855 860
 Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 865 870 875 880

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
 885 890 895
 Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
 900 905 910
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 915 920

<210> 384

<211> 919

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Parent E07 x linker Cetuximav scFV (EGFR binding domain as a
 Morrison body at C-term of CH3)

<400> 384

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

35 40 45
 Leu Ile Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

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

 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser
 260 265 270
 Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 275 280 285

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 290 295 300
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala
 305 310 315 320

 Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 325 330 335
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 340 345 350
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 355 360 365
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 370 375 380

 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 405 410 415
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 420 425 430
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 435 440 445

 Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 450 455 460
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 465 470 475 480
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 485 490 495
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 500 505 510

 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 515 520 525
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

530 535 540
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 545 550 555 560
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 565 570 575

 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 580 585 590
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 595 600 605
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 610 615 620
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 625 630 635 640

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 645 650 655
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 660 665 670
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
 675 680 685
 Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
 690 695 700

 Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
 705 710 715 720
 Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp
 725 730 735
 Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser
 740 745 750
 Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr
 755 760 765

 Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe
 770 775 780

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly
785 790 795 800
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu
805 810 815
Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser
820 825 830

Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr
835 840 845
Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser
850 855 860
Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
865 870 875 880
Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala
885 890 895

Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala
900 905 910
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
915

<210> 385
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> IgG1 CH1-CH2-CH3 FS-167 Fcab
<400> 385

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
				325											
<210>	386														
<211>	329														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<220><223>	IgG1 CH1-CH2-CH3 FS-167 Fcab (LAGA)														
<400>	386														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1					5					10					15
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35					40					45		
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
			50					55					60		
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115					120					125		
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130						135						140			
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145						150						160			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 387

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> scFV Cetuximab (employed in Morrison body format)

<400> 387

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile
130 135 140
Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160
Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
165 170 175

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
180 185 190
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
195 200 205
Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220
Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
225 230 235 240

Lys

<210> 388

<211> 664

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 x FS1-67 EGFR (LAGA)

<400> 388

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

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

 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
 210 215 220
 Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser
 225 230 235 240

 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln

245 250 255
 Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
 260 265 270
 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
 275 280 285
 Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val
 290 295 300

 Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly
 305 310 315 320
 Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 325 330 335
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 340 345 350
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 355 360 365

 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 370 375 380
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 405 410 415
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 420 425 430

 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 435 440 445
 Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 450 455 460
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 465 470 475 480
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
500 505 510
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
515 520 525
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
530 535 540
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr
565 570 575
Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
580 585 590
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn
595 600 605
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val
625 630 635 640
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
645 650 655
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
660

<210> 389

<211> 664

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 x LEE (LAGA)

<400> 389

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30

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

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

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

 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
 210 215 220
 Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser
 225 230 235 240
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
 245 250 255
 Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
 260 265 270

 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile

275 280 285
 Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val
 290 295 300
 Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly
 305 310 315 320
 Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 325 330 335

 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 340 345 350
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 355 360 365
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 370 375 380
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 385 390 395 400

 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 405 410 415
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 420 425 430
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 435 440 445
 Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 450 455 460

 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 465 470 475 480
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 485 490 495
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 500 505 510
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 515 520 525

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
530 535 540

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
565 570 575

Glu Glu Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn
595 600 605

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val
625 630 635 640

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
645 650 655

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
660

<210> 390

<211> 257

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Folate receptor alpha

<400> 390

Met Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu Val Trp Val
1 5 10 15

Ala Val Val Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp Ala Arg Thr Glu
20 25 30

Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly
35 40 45

Pro Glu Asp Lys Leu His Glu Gln Cys Arg Pro Trp Arg Lys Asn Ala
50 55 60

Cys Cys Ser Thr Asn Thr Ser Gln Glu Ala His Lys Asp Val Ser Tyr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Arg Phe Asn Trp Asn His Cys Gly Glu Met Ala Pro Ala Cys
 85 90 95
 Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn
 100 105 110
 Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg
 115 120 125
 Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Gln Trp Trp Glu
 130 135 140
 Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp
 145 150 155 160
 Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys Cys Ala Val Gly Ala Ala Cys Gln
 165 170 175
 Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile
 180 185 190
 Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg
 195 200 205
 Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
 210 215 220
 Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
 225 230 235 240
 Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
 245 250 255
 Ser

<210> 391

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR (LEE) Binding Module (LAGA)

<400> 391

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Glu Glu Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 392
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> EGFR (LEE) Binding Module (IgG1 wt)

 <400> 392
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

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

115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

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

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 393
 <211> 664
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HER2 (LAGA)

<400> 393

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro

210 215 220

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser

225 230 235 240
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
 245 250 255
 Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
 260 265 270
 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
 275 280 285
 Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val

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

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

 420 425 430
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 435 440 445
 Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 450 455 460
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 465 470 475 480

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

500 505 510

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Phe

565 570 575

Phe Thr Tyr Trp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

595 600 605

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

610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Arg Arg Arg Trp Thr Ala Gly Asn Val

625 630 635 640

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

645 650 655

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

660

<210> 394

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> HER2 Binding module (LAGA)

<400> 394

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

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

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

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Arg Arg Arg Trp Thr Ala Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 395

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> HER2 Binding module (Ig WT)

<400> 395

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

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Phe Phe Thr Tyr Trp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Arg Arg Arg Trp Thr Ala Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 396
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-2 x CD19
 <400> 396

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

245 250 255
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr
 260 265 270

 Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser
 275 280 285
 Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp
 290 295 300
 Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala
 305 310 315 320
 Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln
 325 330 335

 Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350
 Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly
 355 360 365
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ala
 385 390 395 400

 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 405 410 415
 Gln Asp Ile Asn Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys
 420 425 430
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val
 435 440 445
 Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 450 455 460

 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 465 470 475 480
 Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
 485 490 495

Ile Lys

<210> 397

<211> 250

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 Binding Module

<400> 397

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 398

<211> 664

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HER2 (wt IgG1)

<400> 398

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

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

 260 265 270
 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
 275 280 285
 Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val
 290 295 300
 Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly
 305 310 315 320
 Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

 325 330 335
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 340 345 350
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 355 360 365
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

420 425 430

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

500 505 510

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Phe

565 570 575

Phe Thr Tyr Trp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

595 600 605

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

610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Arg Arg Arg Trp Thr Ala Gly Asn Val

625	630										635					640					
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln						
645					650					655											
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly														
660																					
<210>	399																				
<211>	664																				
<212>	PRT																				
<213>	Homo sapiens																				
<220><223>	ADT1-4-2 x FS1-67 EGFR (wt)																				
<400>	399																				
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly						
1				5				10				15									
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asp	Trp						
				20					25					30							
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile						
			35				40				45										
Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Leu	Arg	Phe	Ser	Gly						
		50				55				60											
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro						
					65				70				75								
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Lys	Tyr	Ser	Ala	Pro	Gln						
				85					90					95							
Val	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala						
				100				105				110									
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser						
				115				120				125									
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu						
			130				135				140										
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser						
					145				150				155								
					160																

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

 Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser
 225 230 235 240
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
 245 250 255
 Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
 260 265 270
 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
 275 280 285

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

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

				405				410				415			
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
420				425				430							
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
435				440				445							
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
450				455				460							
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
465				470				475				480			
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
485				490				495							
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
500				505				510							
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
515				520				525							
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
530				535				540							
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
545				550				555				560			
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Thr
565				570				575							
Asp	Asp	Gly	Pro	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
580				585				590							
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Thr	Tyr	Gly	Pro	Glu	Asn	Asn
595				600				605							
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
610				615				620							
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Ser	Tyr	Trp	Arg	Trp	Tyr	Lys	Gly	Asn	Val
625				630				635				640			
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
645				650				655							

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

660

<210> 400

<211> 664

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 x LEE (wt)

<400> 400

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
210 215 220

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser
225 230 235 240

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
245 250 255

Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
260 265 270

Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
275 280 285

Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val
290 295 300

Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly
305 310 315 320

Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
325 330 335

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
340 345 350

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
355 360 365

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
370 375 380

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
385 390 395 400

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
405 410 415

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
420 425 430

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
435 440 445

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
450 455 460

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
465 470 475 480

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
500 505 510

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
515 520 525

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
530 535 540

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
565 570 575

Glu Glu Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn
595 600 605

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val
625 630 635 640

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
645 650 655

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
660

<210> 401

<211> 931

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 x FAP alpha

<400> 401

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro

210				215				220							
Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser
225				230				235				240			
Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Lys	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln
245				250				255							
Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser
260				265				270							
Lys	Trp	Ser	Thr	Asp	Tyr	Ala	Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile
275				280				285							
Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val
290				295				300							
Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Trp	Val	Gly
305				310				315				320			
Tyr	Val	Asp	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala
325				330				335							
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser
340				345				350							
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe
355				360				365							
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly
370				375				380							
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu
385				390				395				400			
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
405				410				415							
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
420				425				430							
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
435				440				445							
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
450				455				460							

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
465 470 475 480

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
500 505 510

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
515 520 525

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
530 535 540

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
565 570 575

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
595 600 605

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
625 630 635 640

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
645 650 655

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
660 665 670

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
675 680 685

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser
690 695 700

Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

705 710 715 720
 Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile
 725 730 735

 Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp
 740 745 750
 Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 755 760 765
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr
 770 775 780
 Asp Glu Gly His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 785 790 795 800

 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 805 810 815
 Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
 820 825 830
 Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu
 835 840 845
 Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 850 855 860

 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 865 870 875 880
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr
 885 890 895
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 900 905 910
 Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 915 920 925

 Glu Ile Lys
 930
 <210> 402
 <211> 252

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-FAP alpha scFv binding module

<400> 402

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 403

<211> 919

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 x MSLN

<400> 403

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

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

 225 230 235 240
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
 245 250 255
 Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
 260 265 270
 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
 275 280 285
 Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

420 425 430

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

500 505 510

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

565 570 575

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

595 600 605

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

610 615 620

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

625 630 635 640

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

645 650 655

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

660 665 670
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro

675 680 685
Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser

690 695 700
Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln
705 710 715 720

His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly
725 730 735
Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val

740 745 750
Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala

755 760 765
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly
770 775 780

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
785 790 795 800
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

805 810 815
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

820 825 830
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp
835 840 845

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
850 855 860
Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser

865 870 875 880
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

885 890 895
Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr Phe Gly Gln
900 905 910

Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

915

<210> 404

<211> 240

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-MSLN scFv binding module

<400> 404

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn

20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln

210 215 220

Thr Tyr Ser Asn Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

225 230 235 240

<210> 405

<211> 926

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1xADT1-4-2

<400> 405

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

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

 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Val Gln
 210 215 220
 Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
 225 230 235 240
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg
 245 250 255
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser
 260 265 270

 Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu
 275 280 285
 Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu
 290 295 300
 Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg
 305 310 315 320
 Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 325 330 335

 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 340 345 350
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 370 375 380
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 385 390 395 400

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 405 410 415
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 420 425 430
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 435 440 445
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
 450 455 460

 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 465 470 475 480
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 485 490 495
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 500 505 510
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 515 520 525

 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 530 535 540
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 545 550 555 560
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 565 570 575
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 580 585 590

 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 595 600 605
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 610 615 620
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 625 630 635 640
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

				645				650				655			
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
660				665				670							
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln
675				680				685							
Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr
690				695				700							
Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Lys	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn
705				710				715				720			
Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr
725				730				735							
Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Ser	Thr	Asp	Tyr	Ala	Ala	Ser	Val	Lys	Ser
740				745				750							
Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gln
755				760				765							
Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
770				775				780							
Thr	Trp	Val	Gly	Tyr	Val	Asp	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
785				790				795				800			
Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
805				810				815							
Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Ser
820				825				830							
Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn
835				840				845							
Asp	Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
850				855				860							
Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Leu	Arg	Phe
865				870				875				880			
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu
885				890				895							

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala
 900 905 910

Pro Gln Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 915 920 925

<210> 406

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-PD-1 scFv binding module

<400> 406

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

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

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

35 40 45

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

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
 130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 145 150 155 160

Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln

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

225 230 235 240
Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 407

<211> 918

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2x 4-1BB

<400> 407

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

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

100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

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

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

 225 230 235 240
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
 245 250 255
 Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser
 260 265 270
 Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile
 275 280 285
 Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val

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

 355 360 365

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
370 375 380
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
385 390 395 400
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
405 410 415
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
420 425 430
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
435 440 445
Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
450 455 460
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
465 470 475 480
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
485 490 495
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
500 505 510
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
515 520 525
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
530 535 540
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
545 550 555 560
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
565 570 575
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
580 585 590
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
595 600 605
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

610 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 615
 620
 625 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 630
 635
 640
 645 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 650
 655
 660 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
 665
 670
 675
 680 Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
 685
 690 Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro
 695
 700
 705 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr
 710
 715
 720
 725 Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp
 730
 735
 740
 745 Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser
 750
 755 Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr
 760
 765
 770 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 775
 780
 785 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln
 790
 795
 800
 805
 810 Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys
 815
 820 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys
 825
 830
 835 Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Lys Asn Arg Pro
 840
 845
 850
 855
 860

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

865 870 875 880

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

885 890 895

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

900 905 910

Thr Lys Leu Thr Val Leu

915

<210> 408

<211> 239

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-41BB scFv binding module

<400> 408

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140
 Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp
 145 150 155 160
 Gln Tyr Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
 165 170 175
 Val Ile Tyr Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 180 185 190
 Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr

 195 200 205
 Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe
 210 215 220
 Gly Ser Leu Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 225 230 235
 <210> 409
 <211> 918
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-2xOX40
 <400> 409
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser		
115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu		
130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser		
145	150	155
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu		
165	170	175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val		
180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys		
195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro		
210	215	220
Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser		
225	230	235
Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln		
245	250	255
Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser		
260	265	270
Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile		
275	280	285
Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val		
290	295	300
Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly		
305	310	315
Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
325	330	335
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser		
340	345	350

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
355 360 365

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
370 375 380

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
385 390 395 400

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
405 410 415

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
420 425 430

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
435 440 445

Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
450 455 460

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
465 470 475 480

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
485 490 495

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
500 505 510

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
515 520 525

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
530 535 540

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
545 550 555 560

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
565 570 575

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
580 585 590

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

595 600 605
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 610 615 620
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 625 630 635 640
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 645 650 655

 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 660 665 670
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
 675 680 685
 Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 690 695 700
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
 705 710 715 720

 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp
 725 730 735
 Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp
 740 745 750
 Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 755 760 765
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser
 770 775 780

 Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
 805 810 815
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 820 825 830
 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 835 840 845

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
850 855 860
Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
865 870 875 880
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
885 890 895
Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
900 905 910

Thr Lys Val Glu Ile Lys
915

<210> 410

<211> 239

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-OX40 scFv binding module

<400> 410

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

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His
 210 215 220
 Thr Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 225 230 235

<210> 411

<211> 934

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT x ADT1-4-2

<400> 411

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

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

340 345 350
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 355 360 365
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

 370 375 380
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 385 390 395 400
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 405 410 415
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 420 425 430
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

 435 440 445
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala
 450 455 460
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 485 490 495
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

 500 505 510
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 515 520 525
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 530 535 540
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 545 550 555 560
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

 565 570 575
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 580 585 590

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
595 600 605

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
610 615 620

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

625 630 635 640

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
645 650 655

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
660 665 670

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
675 680 685

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

690 695 700

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val
705 710 715 720

Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg
725 730 735

Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr
740 745 750

Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr

755 760 765

Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp
770 775 780

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg
785 790 795 800

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
805 810 815

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

820 825 830

Ser Pro Pro Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

835 840 845
Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His
850 855 860
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu
865 870 875 880
Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu

885 890 895
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
900 905 910
Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr Phe Gly Gln Gly
915 920 925

Thr Arg Leu Glu Ile Lys

930

<210> 412

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-TIGIT scFv binding module

<400> 412

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

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

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

100 105 110
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140
Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg
145 150 155 160
Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn
165 170 175
Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
180 185 190
Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

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

<210> 413

<211> 243

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> anti-VD1 scFv binding module

<400> 413

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

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

50

55

60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115

120

125

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

130

135

140

Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala

145

150

155

160

Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly

165

170

175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly

180

185

190

Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu

195

200

205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

210

215

220

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

225

230

235

240

Glu Ile Lys

<210> 414

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 LC

<400> 414

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 415

<211> 716

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC + FAPa scFv

<400> 415

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 450 455 460
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

465 470 475 480
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
 485 490 495
 Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 500 505 510
 Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 515 520 525
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

 530 535 540
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 545 550 555 560
 Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
 565 570 575
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 580 585 590
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

 595 600 605
 Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile
 610 615 620
 Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn
 625 630 635 640
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 645 650 655
 Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

 660 665 670
 Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 675 680 685
 Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro
 690 695 700
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 705 710 715
 <210> 416

<211> 704

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC + MSLN scFv

<400> 416

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 465 470 475 480
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn
 485 490 495
 Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 500 505 510

 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 515 520 525
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
 530 535 540
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 545 550 555 560
 Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
 565 570 575

 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 580 585 590
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 595 600 605
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 610 615 620
 Gln Ser Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 625 630 635 640

 Ala Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 645 650 655
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 660 665 670
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln
 675 680 685
 Thr Tyr Ser Asn Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
 690 695 700

<210> 417

<211> 708

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 HC + ADT1-4-2 scFv

<400> 417

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

450 455 460
 Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 465 470 475 480
 Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser
 485 490 495
 Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu

500				505				510							
Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Ser	Thr	Asp	Tyr
515				520				525							
Ala	Ala	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys
530				535				540							
Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala
545				550				555				560			
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Trp	Val	Gly	Tyr	Val	Asp	Arg	Trp	Gly

				565				570				575			
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
				580				585				590			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro
				595				600				605			
Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg
				610				615				620			
Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asp	Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro

625 630 635 640
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

 645 650 655
Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

 660 665 670
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 675 680 685
Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg

690 695 700

Leu Glu Ile Lys

705

<210> 418

<211> 703

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC + 4-1BB scFv

<400> 418

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 450 455 460
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 465 470 475 480
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr

485 490 495
 Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 500 505 510
 Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 515 520 525
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 530 535 540
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

545 550 555 560
 Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 565 570 575
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 580 585 590
 Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
 595 600 605
 Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp

610 615 620
 Gln Tyr Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
 625 630 635 640
 Val Ile Tyr Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 645 650 655
 Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
 660 665 670
 Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe

675 680 685

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

690

695

700

<210> 419

<211> 703

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC + OX40 scFv

<400> 419

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

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20

25

30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

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

50

55

60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165

170

175

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

180

185

190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 450 455 460
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 465 470 475 480

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 485 490 495
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 500 505 510
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 515 520 525
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 530 535 540

 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 545 550 555 560
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 565 570 575
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 595 600 605

 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 610 615 620
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 625 630 635 640
 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser
 645 650 655
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 660 665 670

 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His
 675 680 685

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

690

695

700

<210> 420

<211> 714

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT HC + ADT1-4-2 scFv

<400> 420

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

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

50

55

60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165

170

175

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

180

185

190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450 455 460
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro

465 470 475 480
Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser

485 490 495
Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln

500 505 510
Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser

515 520 525
Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile

530 535 540
Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val

545 550 555 560
Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly

565 570 575
Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

580 585 590
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

595 600 605
Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

610 615 620
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp Leu Ala

625 630 635 640
Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp

645 650 655
Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly

660 665 670
Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp

675 680 685

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Ser Ala Pro Gln Val Thr
690 695 700

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
705 710

<210> 421

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G04 LC

<400> 421

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

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn
20 25 30

Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

Pro Gln Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180

185

190

Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195

200

205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 422

<211> 714

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G04 HC + CD19 scFv

<400> 422

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

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20

25

30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

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

50

55

60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ser Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

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

 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu

625 630 635 640

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

645 650 655
Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser

660 665 670
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val

675 680 685
Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

690 695 700
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

705 710

<210> 423

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E07 LC

<400> 423

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

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Gly Gln Ser Ile Gly
20 25 30

Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

Leu Leu Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 424
<211> 712
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> E07 HC + CD19 scFv
<400> 424

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

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

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

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

 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

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

 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
 450 455 460
 Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
 465 470 475 480

 Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
 485 490 495
 Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
 500 505 510
 Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
 515 520 525
 Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 530 535 540

 Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 545 550 555 560
 Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 565 570 575
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
 595 600 605

Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
610 615 620
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp
625 630 635 640
Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala
645 650 655
Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala
675 680 685
Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly
690 695 700
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
705 710

<210> 425

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 LC

<400> 425

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

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

Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser

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

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 426

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 HC (LAGA) EGFR FS1-67

<400> 426

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

35 40 45
 Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65						70						75						80						
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala									
					85					90					95									
Ser	Pro	Ile	Glu	Leu	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu									
					100					105					110									
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu									
					115					120					125									
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys									
					130					135					140									
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser									
					145					150					155					160				
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser									
					165					170					175									
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser									
					180					185					190									
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn									
					195					200					205									
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His									
					210					215					220									
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val									
					225					230					235					240				
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr									
					245					250					255									
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu									
					260					265					270									
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys									
					275					280					285									
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser									
					290					295					300									
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys									
					305					310					315					320				

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Thr
 370 375 380
 Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp Arg
 405 410 415
 Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 427
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> E07 HC (LAGA) EGFR FS1-67
 <400> 427
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Tyr Trp
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 428

<211> 702

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> C08 HC + EGFR scFv

<400> 428

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

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

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Pro Ile Glu Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

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

 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
 450 455 460
 Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser

 465 470 475 480
 Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His
 485 490 495
 Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 500 505 510
 Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu
 515 520 525
 Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn

 530 535 540
 Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu
 545 550 555 560
 Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 565 570 575

Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590
Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
595 600 605
Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
610 615 620
Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
625 630 635 640
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
645 650 655
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
660 665 670
Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
675 680 685
Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
690 695 700
<210> 429
<211> 705
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> G04 HC + EGFR scFv
<400> 429
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Thr Asp Tyr Ala
50 55 60
Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65				70				75				80			
Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
85				90				95							
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Trp	Ser	Gly	Tyr	Val	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
100				105				110							
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
115				120				125							
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
130				135				140							
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145				150				155				160			
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
165				170				175							
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
180				185				190							
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
195				200				205							
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
210				215				220							
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Ala	Gly	Ala
225				230				235				240			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
245				250				255							
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
260				265				270							
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
275				280				285							
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
290				295				300							
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
305				310				315				320			

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
485 490 495

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
500 505 510

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
515 520 525

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
530 535 540

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
545 550 555 560

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

565 570 575
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 580 585 590

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile
 595 600 605

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
 610 615 620

Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
 625 630 635 640

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
 645 650 655

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
 660 665 670

Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
 675 680 685

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 690 695 700

Lys

705

<210> 430

<211> 703

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> E07 HC + EGFR scFv

<400> 430

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

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

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

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

50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Val Asp Tyr Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr			
	100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
	115	120	125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
	130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
	165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
	180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
	195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
	210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
450 455 460

Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu
465 470 475 480

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val
485 490 495

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
500 505 510

Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg
515 520 525

Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
530 535 540

Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala

545 550 555 560
 Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 565 570 575

Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser
 595 600 605
 Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 610 615 620
 Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
 625 630 635 640

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
 645 650 655
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
 660 665 670
 Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 675 680 685
 Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 690 695 700

<210> 431

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC (LAGA) EGFR FS1-67

<400> 431

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

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

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
 225 230 235 240

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

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415
Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

<210> 432
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> ADT1-4-2 HC (LAGA) EGFR LEE
<400> 432

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

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

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

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

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

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

 Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly

 <210> 433
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> ADT1-4-2 HC (LAGA) HER2 Fcab
 <400> 433
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

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

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

 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[illegible]

<210> 434

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC (wt) HER2 Fcab

<400> 434

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

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

 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

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

245										250										255																			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu																								
260										265										270																			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His																								
275										280										285																			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg																								
290										295										300																			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys																								
305										310										315										320									

Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
				325					330					335	
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
				340				345						350	
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Phe	Phe	Thr	Tyr	Trp	Val	Ser	Leu
				355				360						365	
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
				370				375						380	

Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
385					390					395					400
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
				405					410					415	
Arg	Arg	Arg	Trp	Thr	Ala	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
			420						425				430		
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
		435					440					445			

Gly

<210> 435

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC (wt) EGFR FS1-67

<400> 435

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly

<210> 436

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 HC (wt) EGFR LEE

<400> 436

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Val Gly Tyr Val Asp Arg Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
	260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
	275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
	290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Glu Glu Gly Pro Val Ser Leu			
	355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
	370	375	380
Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
385	390	395	400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser			
	405	410	415
Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
	420	425	430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
	435	440	445
Gly			

<210> 437

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> G04 HC (LAGA) EGFR FS1-67

<400> 437

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Leu Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Trp Ser Gly Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Thr Asp Asp Gly Pro Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Thr Tyr Gly Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
 405 410 415
 Tyr Trp Arg Trp Tyr Lys Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly

<210> 438

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 LC

<400> 438

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

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

35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

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

85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 439

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT LC

<400> 439

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

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

<210> 440

<

211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 VH

<400> 440

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

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

115 120

<210> 441

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 VL

<400> 441

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 442

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 HCDR1

<400> 442

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 443

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 HCDR2

<400> 443

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 444

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 HCDR3

<400> 444

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 445

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 LCDR1

<400> 445

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr

1 5 10

<210> 446

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 LCDR2

<400> 446

Asp Ala

1

<210> 447

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CD19 LCDR3

<400> 447

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 448

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR VH

<400> 448

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser

115

<210> 449

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR VL

<400> 449

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 450

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR HCDR1

<400

> 450

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly

1 5

<210> 451

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR HCDR2

<400> 451

Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 452

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR HCDR3

<400> 452

Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 453

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223>

EGFR LCDR1

<400> 453

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

1 5 10

<210> 454

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR LCDR2

<400> 454

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

1 5

<210> 455

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> EGFR LCDR3

<400> 455

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr

1 5

<210> 456

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa VH

<400> 456

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 457

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa VL

<400> 457

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 458

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa HCDR1

<400> 458

Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Thr

1 5

<210> 459

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa HCDR2

<400> 459

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro

1 5

<210> 460

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa HCDR3

<400> 460

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 461

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa LCDR1

<400> 461

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 462

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa LCDR2

<400> 462

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 463

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> FAPa LCDR3

<400> 463

Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 464

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN VH

<400> 464

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn

20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 465

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN VL

<400> 465

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 Asn Asn Tyr

20 25 30

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

100 105

<210> 466

<211> 10

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN HCDR1

<400> 466

Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn Asn Tyr Tyr

1 5 10

<210> 467

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN HCDR2

<400> 467

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN HCDR3

<400> 468

Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 469

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN LCDR1

<400> 469

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr

1 5

<210> 470

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN LCDR2

<400> 470

Ala Ala

1

<210> 471

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MSLN LCDR3

<400> 471

Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr

1 5

<210> 472

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 VH

<400> 472

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 473
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 VL
 <400> 473
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

<210> 474
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> PD-1 HCDR1
 <400> 474
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr

1 5
 <210> 475

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 HCDR2

<400> 475

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 476

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 HCDR3

<400> 476

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 477

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 LCDR1

<400> 477

Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr

1 5 10

<210> 478

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 LCDR2

<400> 478

Leu Ala

1

<210> 479

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> PD-1 LCDR3

<400> 479

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 480

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB VH

<400> 480

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 481

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB VL

<400> 481

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

Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His
20 25 30

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

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

Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp
65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu Ala
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 482

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB HCDR1

<400> 482

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr Trp

1 5

<210> 483

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB HCDR2

<400> 483

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr

1 5

<210> 484

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB HCDR3

<400> 484

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr

1 5

<210> 485

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB LCDR1

<400> 485

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His

1 5 10

<210> 486

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB LCDR2

<400> 486

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 4-1BB LCDR3

<400> 487

Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu Ala Val

1 5 10

<210> 488

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 VH

<400> 488

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 489

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 VL

<400> 489

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

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

<210> 490

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 HCDR1

<400> 490

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser Tyr

1 5

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 HCDR2

<400> 491

Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser

1 5

<210> 492

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 HCDR3

<400> 492

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10

<210> 493

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 LCDR1

<400> 493

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 494

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 LCDR2

<400> 494

Tyr Thr

1

<210> 495

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> OX40 LCDR3

<400>

> 495

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 496

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT VH

<400> 496

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 497
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> TIGIT VL
<400> 497
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser
20 25 30
35 40 45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
100 105 110
Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 498

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT HCDR1

<400> 498

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 499

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT HCDR2

<400> 499

Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser

1 5

<210> 500

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT HCDR3

<400> 500

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

1 5 10 15

<210> 501

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT LCDR1

<400> 501

Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr

1 5 10

<210> 502

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT LCDR2

<400> 502

Trp Ala

1

<210> 503

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> TIGIT LCDR3

<400> 503

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 504

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4 modified light chain (S74L)

<400> 504

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gln

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 505

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> ADT1-4-2 reverted light chain (L74S)

<400> 505

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asp Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

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