



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005988
(43) 공개일자 2025년01월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/17 (2025.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 35/17 (2025.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7031430
(22) 출원일자(국제) 2023년02월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/013537
(87) 국제공개번호 WO 2023/163956
국제공개일자 2023년08월31일
(30) 우선권주장
63/312,507 2022년02월22일 미국(US)
63/418,105 2022년10월21일 미국(US)
- (71) 출원인
넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238
(72) 발명자
샤넬 스콧
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드
에테마드-길버트슨 비안
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드
비니스츠키에비치 데틀레브
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드
(74) 대리인
장훈

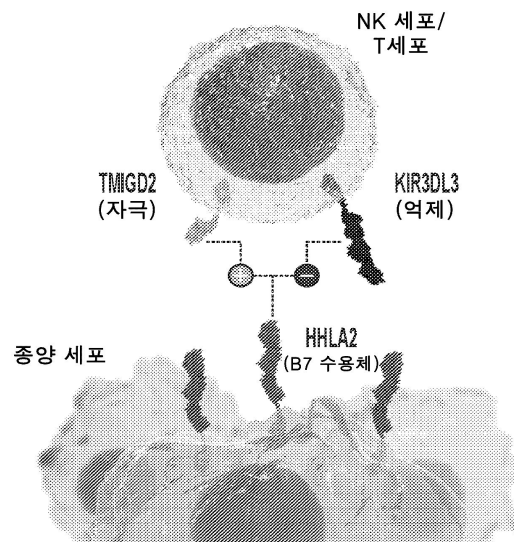
전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 KIR3DL3 억제제 및 면역 세포 활성화제

(57) 요약

본 개시내용은 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 및 면역 세포 활성화제 및 이의 용도, 예컨대 면역 이펙터 세포를 변형시키기 위한 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 40/11 (2025.01)
A61K 40/15 (2025.01)
A61K 40/31 (2025.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C12N 5/0636 (2025.01)
C12N 5/0646 (2025.01)

명세서

청구범위

청구항 1

질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서, 투여 이전에, 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 면역 세포 활성화제 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성하는, 방법.

청구항 2

하기를 포함하는 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법:

(i) 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 대상체에게 투여하는 단계 - 여기서 투여 이전에 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성함 -, 및

(ii) 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 대상체에게 투여하는 단계.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제는 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, miRNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas 가이드 시스템, TALEN, ZFN, 및/또는 탈메틸화제이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 항원-결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, 또는 나노바디를 포함하는, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함하는, 방법:

(a) 표 1의 VH CDR에 대해 각각 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

(b) 표 1의 VL CDR에 대해 각각 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

청구항 6

제3항에 있어서, 탈메틸화제는 5-아자-2-데옥시사이티딘(Aza), 5-아자사이티딘, 1-β-D-아라비노푸라노실-5-아자사이토신, 또는 디하이드로-5-아자사이티딘이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포 활성화제는 T 세포 증식 및/또는 적어도 하나의 사이토카인의 증가된 내인성 발현을 초래하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포 활성화제는 사이토카인 제제를 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 사이토카인 제제는 IL-2, IL-15, IL-12, IL-17, IL-18, 및/또는 IL-21, IFN γ , 및/또는 TNF α 이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, IL-2는 IL-2R α , IL-2R β , 또는 IL-2R γ 에 결합하는, 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, IL-2는 T 세포만을 확장시키고 Treg를 실질적으로 확장시키지 않는, 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 사이토카인 제제는 사이토카인 신호전달 억제자(suppressor of cytokine signaling; SOCS) 단백질의 억제제이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포 활성화제는 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 소분자, 폴리펩티드, 당단백질, 또는 외인성 세포를 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 공동자극 소분자는 4-1BB, CD3, CD40, CD28, OX40, GITR, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TGF- β 또는 LAG-3, CD39, 또는 CD73에 결합하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OKT3이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 공동자극 폴리펩티드는 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드를 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 공동자극 당단백질은 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 외인성 세포는 인공 항원 제시 세포를 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 종양 세포로부터 분리되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포는 NK 세포 및/또는 T 세포를 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, T 세포는 CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포를 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 CAR을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉한지 약 3시간 미만 내에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉한지 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분, 약 10분, 약 30분, 또는 약 45분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 또는 약 3시간 미만 내에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및/또는 KIR3DL3 억제제는 비경구로 투여되는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 비경구 투여는 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주사 또는 주입이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 순차적 투여를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

- (i) 변형된 면역 이펙터 세포의 집단은 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 투여 이전에 투여되거나;
- (ii) 변형된 면역 이펙터 세포의 집단은 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 투여 이후에 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 공동-투여를 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 방법은 주사에 의한 공동-투여를 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 암을 갖는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 대상체는 고형 종양을 갖는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 고형 종양은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종, 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성

백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 사이토카인 제제를 포함하는 치료에 내성인 암을 갖는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 이펙터 세포에 의한 TMIGD2 및/또는 KIR3DL3의 발현을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 이펙터 세포의 활성화를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, CD25, CD69, CD137, CD16, CD56, CD96, CD226, KIR2DL5, 및/또는 NKG2D의 발현을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 면역 세포의 집단을 대상체에게 투여하기 위한 조성물로 제형화하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 43

하기를 포함하는 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 제조하는 방법:

- (i) 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시키는 단계, 및
- (ii) 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 생성하는 단계.

청구항 44

변형된 면역 이펙터 세포의 집단, 적어도 하나의 면역 세포 활성화제, 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 조성물.

청구항 45

변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 조성물로서, 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉되는, 조성물.

청구항 46

적어도 하나의 면역 세포 활성화제, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 키트.

청구항 47

변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 키트로서,

면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉되는, 키트.

청구항 48

하기이거나 하기를 포함하는 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (a) 표 1의 VH CDR에 대해 각각 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- (b) 표 1의 VL CDR에 대해 각각 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

청구항 49

제48항에 있어서, 하기이거나 하기를 포함하는, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (a) 표 1의 VH CDR에 대해 각각 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는
- (b) 표 1의 VL CDR에 대해 각각 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 하기이거나 하기를 포함하는, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (a) 표 1의 VH에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는
- (b) 표 1의 VL에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VL.

청구항 51

제50항에 있어서, 하기이거나 하기를 포함하는, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (a) 표 1의 VH에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는
- (b) 표 1의 VL에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 VL.

청구항 52

제48항 내지 제 51항 중 어느 한 항에 있어서, 하기이거나 하기를 포함하는, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (a) 표 1의 중쇄에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는
- (b) 표 1의 경쇄에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 경쇄.

청구항 53

제52항에 있어서, 하기이거나 하기를 포함하는, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- (a) 표 1의 중쇄에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는
- (b) 표 1의 경쇄에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 경쇄.

청구항 54

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산.

청구항 55

제54항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 56

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 발현하거나, 제 54항의 핵산을 포함하거나, 제55항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 58

질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제57항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 59

대상체의 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제57항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 대상체는 암을 갖거나 발병할 위험이 있는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 대상체는 고형 종양 또는 혈액암을 갖는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 고형 종양은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종, 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이거나 이들을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 22일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/312,507; 및 2022년 10월 21일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/418,105에 대한 우선권을 주장하며, 이들 내용은 각각 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

배경 기술

[0003] 배경

[0004] 암을 포함하는 많은 질환 및 장애에 대한 면역요법이 조사되었지만, 여전히 해결해야 할 기능적 한계가 나타났다. 면역계는 공동자극 및 공동-억제 리간드 및 수용체의 네트워크에 의해 엄격하게 제어된다. 면역 체크포인트는 복잡한 상호작용을 기반으로 면역 반응 진행을 부정적으로 조절한다. 현재 이용 가능한 면역 체크포인트 억제제는 일부 환자의 면역 반응을 조절할 수 있지만, 면역 체크포인트 발현 및 자연 결합 파트너와의 상호작용은 환자마다 다를 수 있다.

[0005] 따라서, 표적 면역 체크포인트 경로에 최적화된 새로운 치료적 양식의 개발에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 살해-세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR) 단백질은 2개(KIR2D) 또는 3개(KIR3D)의 면역글로불린-유사 세포의 도메인을 포함한다. KIR3DL3은 KIR 패밀리의 구성원이고 수용체는 T 세포 및 NK 세포 둘 모두에서 발견되는 것으로 입증되었다. B7 유전자 패밀리의 구성원인 HHLA2는 다양한 종양 및 항원 제시 세포에서 광범위하게 발현된다. KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합은 활성화된 T 세포의 면역 반응을 억제하는 것으로 나타났다.

[0007] 본 개시내용은 특히 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편의 발견을 포괄한다. 중요하게는, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 다음의 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다: (1) KIR3DL3(예를 들어, 인간 KIR3DL3)에 높은 친화도로 특이적으로 결합하고, (2) NK 세포 및/또는 T 세포에서 발현된 KIR3DL3에 특이적으로 결합하고, (3) HHLA2에 대한 KIR3DL3의 결합을 차단하고, (4) T 세포에서 HHLA2-매개 억제 활성을 차단하고, (5) HHLA2-발현 종양 세포의 NK 세포 사멸을 향상시키고, (6) 항-종양 활성을 향상시킨다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 질환, 장애, 및 병태, 예컨대 암을 치료하는 방법, 및 면역 반응을 조절하는 방법에 유용한 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0008] KIR3DL3의 억제제가 면역요법으로서 조사되었지만, 본 개시내용은 특히, 본원에 기재된 면역 세포 활성화제가 (i) 기능적 KIR3DL3 억제를 향상시키기 위해 KIR3DL3 발현을 증가시킬 수 있고/있거나 (ii) KIR3DL3 프로모터의 강도를 (예를 들어, 후성적으로) 증가시킬 수 있다는 인식을 포괄한다. 따라서, 본 개시내용은 고형 종양, 예컨대 신장 세포 암종(RCC)을 포함하는 다양한 암을 치료하기 위해 KIR3DL3 억제제와 조합하여 특히 유용한 이러한 면역 세포 활성화제의 몇몇 예를 제공한다.

[0009] 일 측면에서, 본 개시내용은 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 투여 이전에, 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 면역 세포 활성화제 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성하였다.

[0010] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 대상체에게 투여하는 단계 - 여기서 면역 이펙터 세포의 집단을 투여 이전에 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉됨으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성함 -, 및 (ii) 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제는 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, miRNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas 가이드 시스템, TALEN, ZFN, 및/또는 탈메틸화제이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원-결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, 또는 나노바디를 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 탈메틸화제는 5-아자-2-데옥시사이티딘(Aza), 5-아자사이티딘, 1-β-D-아라비노푸라노실-5-아자사이티딘, 또는 디하이드로-5-아자사이티딘이거나 이들을 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 T 세포 증식 및/또는 적어도 하나의 사이토카인의 증가된 내인성 발현을 초래한다.

[0014] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 사이토카인 제제를 포함하거나 또는 이것이다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 제제는 IL-2, IL-15, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IFNγ, 및/또는 TNFα이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2는 IL-2Rα, IL-2Rβ, 또는 IL-2Rγ에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-2는 T 세포만을 확장시키고 Treg를 실질적으로 확장시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 제제는 사이토카인 신호 전달 억제자(suppressor of cytokine signaling; SOCS) 단백질의 억제제이거나 이를 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 소분자, 폴리펩티드, 당단백질, 또는 외인성 세포를 포함하거나 또는 이것이다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4-1BB, CD3, CD40, CD28, OX40, GITR, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TGF-β, LAG-3, CD39, 또는 CD73에 결합한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OKT3이거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 소분자는 4-1BB, CD3, CD40, CD28, OX40, GITR, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TGF-β, LAG-3, CD39, 또는 CD73에 결합한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 폴리펩티드는 가용성 HHLA2 폴리펩티드(예를 들어, HHLA2 융합 폴리펩티드, 예를 들어, HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드) 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 당단백질은 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편이거나 이들을 포

함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 외인성 세포는 인공 항원 제시 세포를 포함하거나 이것이다.

- [0016] 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 종양 세포로부터 단리된다. 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포는 NK 세포 및/또는 T 세포를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, T 세포는 CD4⁺ T 세포 및/또는 CD8⁺ T 세포를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 CAR을 포함한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉한지 약 3시간 미만 내에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉한지 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분, 약 10분, 약 30분, 또는 약 45분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 또는 약 3시간 미만 내에 대상체에게 투여된다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및/또는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주사 또는 주입이거나 이들을 포함한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 순차적 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, (i) 변형된 면역 이펙터 세포의 집단은 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 투여 이전에 투여되거나; (ii) 변형된 면역 이펙터 세포의 집단은 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 투여 이후에 투여된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제의 공동-투여이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 주사에 의한 공동-투여를 포함한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고형 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종, 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사이토카인 제제를 포함하는 치료에 내성인 암을 갖는다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 변형된 면역 이펙터 세포에 의한 TMIGD2 및/또는 KIR3DL3의 발현을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 면역 이펙터 세포의 활성화를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 CD25, CD69, CD137, CD16, CD56, CD96, CD226, KIR2DL5, 및/또는 NKG2D의 발현을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 변형된 면역 세포의 집단을 대상체에게 투여하기 위한 조성물로 제형화하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 제조하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단, 적어도 하나의 면역 세포 활성화제, 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉되었다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 면역 세포 활성화제, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 키트를 제공하며, 면역 이펙터 세포는 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉되었다.

- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (a) 표 1의 VH CDR에 대해 각각 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는 (b) 표 1의 VL CDR에 대해 각각 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)이거나 이들을 포함하는 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 이러한 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에서 사용될 수 있다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH CDR에 대해 각각 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL CDR에 대해 각각 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH CDR을 각각 포함하거나 이로 이루어지는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL CDR을 각각 포함하거나 이로 이루어지는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함한다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VL이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 VL이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH를 포함하거나 이로 이루어진 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL을 포함하거나 이로 이루어진 VL이다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 중쇄에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1의 경쇄에 대해 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 경쇄이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 중쇄에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1의 경쇄에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 경쇄이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 중쇄를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄; 및/또는 (b) 표 1의 경쇄를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄이거나 이들을 포함한다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산을 제공한다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 발현하거나, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 핵산을 포함하거나, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 적어도 하나의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0037] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0038] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체의 면역 반응을 조절하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖거나 발생할 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고형 종양 또는 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종, 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비-

호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이거나 이들을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0040]

함께 도면을 구성하는 하기에 기재된 도면은 제한이 아닌 예시 목적만을 위한 것이다.

도 1a-1b는 종양 세포 상에서 발현된 HHLA2가 KIR3DL3 또는 TMIGD2와의 상호작용을 통해 NK 및 T 세포 활성을 조절한다는 것을 나타내는 HHLA2 체크포인트 축의 개략도이다.

도 2는 Biacore 기기를 사용하여 SPR에 의해 결정된 바와 같은 재조합 KIR3DL3 단백질에 대한 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체(NPX267)의 1가 결합 친화도를 나타내는 그래프이다.

도 3a-3c는 항-인간 피코에리트린(PE) 2차 항체를 사용한 유세포 분석에 의해 300.19-KIR3DL3 세포(**도 3a**), NK92MI 세포(**도 3b**), 및 1차 인간 NK 세포(**도 3c**)에서 발현된 KIR3DL3에 대한 NPX267의 결합을 나타내는 그래프이다.

도 4는 종양 침윤성 CD56⁺ NK 세포에서 발현된 KIR3DL3에 대한 NPX267의 결합을 나타내는 일련의 그래프이다.

도 5는 300.19-KIR3DL3 세포를 10 mg/mL 내지 0.0005 mg/mL 범위의 농도에서 NPX267 또는 IgG4 아이소타입 대조군 항체로 처리한 후 HHLA2에 대한 KIR3DL3 결합의 백분율(%)을 나타내는 그래프이다.

도 6는 발광계(BioTek Synergy™ 2 마이크로플레이트 판독기)를 사용하여 결정된 바와 같이 NPX267 및 항-CD28 효능제 항체와 사전-복합된 HHLA2/TCR/CHO 세포 및 Jurkat/IL-2/KIR3DL3 세포의 T 세포 리포터 점점에서 발광의 폴드 유도를 나타내는 그래프이다.

도 7a-7b는 유세포 분석을 사용하여 평가된 바와 같이 NPX267 또는 IgG4 아이소타입 대조군으로 처리한 다음 K562 세포의 NK92MI 이펙터 세포 사멸(**도 7a**) 또는 HCC827 세포의 KIR3DL3+ 인간 NK 세포 사멸(**도 7b**)을 나타내는 그래프이다.

도 8은 이미징에 의해 평가된 바와 같이, NSG 마우스에서 루시페라아제 태그된 HCC827 세포를 복강내로 주사하고 종양이 확립된 후, 총 5회의 주사를 위해 KIR3DL3⁺ 1차 인간 NK 세포에 이어서 NPX267 모체 Ab(26E10) 또는 mIgG1을 격일로 주사한 종양 성장을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

정의

[0042]

본 발명을 더 쉽게 이해하기 위해, 먼저 특정 용어를 하기에 정의한다. 다음 용어 및 기타 용어에 대한 추가 정의는 본 명세서 전반에 걸쳐 제시된다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부사항을 제공하기 위해 본원에 참조된 간행물 및 기타 참조 자료는 본원에 참조로 통합된다.

[0043]

관사 "a" 및 "an"은 본 명세서에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하는데 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 요소를 의미한다.

[0044]

대략 또는 약: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대략" 또는 "약"은 하나 이상의 관심 값에 적용되는 것으로서 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한 (이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우를 제외하고) 언급된 참조 값의 어느 한 방향(초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다.

[0045]

제제: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제제"는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포에 의해 표적으로 전달되거나, 이로부터 발현되거나, 이로부터 방출되거나, 이로부터 분비될 수 있는 분자를 지칭한다. 제제는 사이토카인 제제(예를 들어, 사이토카인(IL-2, IL-15, IL-12, IL-12, IL-17, 및/또는 IL-18)), 핵산, 항생제, 항염증제, 항체 또는 이의 단편, 키메라 항원 수용체, 항체 제제 또는 이의 단편, 당단백질, 인공 항원 제시 세포, 성장 인자, 효소, 단백질(예를 들어, RNase 억제제), 펩티드, 융합 단백질, 합성 분자, 유기 분자(예를 들어, 소분자), 탄수화물, 지질, 호르몬, 마이크로솜, 이의 유도체 또는 변이체, 및 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 제제는 수용체, 항원 결정인자, 또는 표적 또는 표적 세포 상에 존재하는 다른 결합 부위와 같은 임의의 세포 모이어티에 결합할 수 있다. 제제는 세포내로 작용할 수 있는 세포로 확산되거나 수송될 수 있

다.

- [0046] **면역치료제**: 용어 "면역치료제"는 숙주 면역계를 자극하여 대상체의 종양 또는 암에 대한 면역 반응을 생성할 수 있는 임의의 분자, 펩티드, 항체, 또는 다른 제제를 포함할 수 있다. 다양한 면역치료제가 본원에 기재된 조성물 및 방법에서 유용하다.
- [0047] **친화도 성숙** (또는 "**친화도 성숙 항체**"): 본원에 사용된 바와 같이, 항원에 대한 항체의 친화도를 개선시키는 결과를 초래하는 하나 이상의 CDR에서 하나 이상의 변경을 갖는 항체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 친화도 성숙 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 것이다. 친화도 성숙 항체는 당업계에 공지된 다양한 절차 중 임의의 것에 의해 생산될 수 있다. Marks 등, BioTechnology 10:779-783 (1992)은 V_H 및 V_L 도메인 서플링에 의한 친화도 성숙을 기재한다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은 Barbas 등 Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A 91:3809-3813 (1994); Schier 등, Gene 169: 147-155 (1995); Yelton 등, J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995); Jackson 등, J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins 등, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)에 의해 기재된다.
- [0048] **항체**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 특이적 결합을 부여하기에 충분한 정규 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 자연에서 생산된 온전한 항체는 일반적으로 "Y자형" 구조라고 지칭되는 것으로 서로 연관된 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드(각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드(각각 약 25 kD)를 포함하는 대략 150 kD 사량체 제제이다. 각 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개 아미노산 길이), 즉 아미노-말단 가변(VH) 도메인(Y 구조의 끝에 위치)과 3개의 불변 도메인을 포함한다: CH1, CH2, 및 카르복시-말단 CH3(Y 줄기의 바닥에 위치). "스위치"로 공지된 짧은 영역은 중쇄 가변 영역과 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지 부분에 연결한다. 이 힌지 영역에 있는 2개의 디설파이드 결합은 온전한 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩티드를 서로 연결한다. 각 경쇄는 2개의 도메인, 즉 아미노-말단 가변(VL) 도메인과 카르복시-말단 불변(CL) 도메인을 포함하고 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된다. 온전한 항체 사량체는 중쇄와 경쇄가 단일 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 2개의 중쇄-경쇄 이량체를 포함하고; 2개의 다른 디설파이드 결합이 중쇄 힌지 영역을 서로 연결하여 이량체가 서로 연결되고 사량체가 형성된다. 자연-생산 항체는 또한 전형적으로 CH2 도메인에서 글리코실화된다. 천연 항체의 각 도메인은 압축된 역평행 베타 배열에서 서로에 대해 포장된 2개의 베타 시트(예를 들어 3-, 4-, 또는 5-가닥 시트)로 형성된 "면역글로불린 폴드"를 특징으로 하는 구조를 가지고 있다. 각 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"(CDR1, CDR2, 및 CDR3)으로 공지된 3개의 초가변 루프 및 4개의 다소 불변인 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3, 및 FR4)을 함유한다. 천연 항체가 폴딩될 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고 중쇄와 경쇄 둘 모두의 CDR 루프 영역은 3차원 공간에서 결합되어 Y 구조의 끝에 위치한 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성한다. 자연-발생 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고 또한 예를 들어 세포독성을 매개하는 이펙터 세포를 포함하는 이펙터 세포의 수용체에 결합한다. Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화도 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 생산 및/또는 활용되는 항체는 변형 또는 조작된 글리코실화를 갖는 Fc 도메인을 포함하는 글리코실화된 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 천연 항체에서 발견되는 바와 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 복합체는, 이러한 폴리펩티드가 자연 생산되는지(예를 들어, 항원에 반응하는 유기체에 의해 생성되는지), 또는 재조합 조작, 화학적 합성, 또는 다른 인공 시스템 또는 방법론에 의해 생산되는지에 관계없이, "항체"로 지칭되고/되거나 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 다클론성이다. 일부 실시양태에서, 항체는 단클론성이다. 일부 실시양태에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류, 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체 서열 요소는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라 등이다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 적절한 실시양태 (달리 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한)에서 대안적인 제시에서 항체 구조 및 기능적 특성을 활용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 개발된 작제물 또는 포맷을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명에 따라 활용되는 항체는 무손상 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이적 항체(예를 들어, Zybodies® 등); 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되는 것과 같은 항체 단편으로부터 선택된 포맷이고, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 및/또는 항체 단편(바람직하게는 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 이들 단편)을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다. 본원에 기재된 항체는 면역글로불린, 중쇄 항체, 경쇄 항체, LRR-기반 항체, 또는 항체-유사 특성을 갖는 다른 단백질 스캐폴드, 뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 면역학적 결합 모이어티일 수 있으며, 예를 들어, Fab, Fab', Fab'2, Fab2, Fab3, F(ab')2, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP, 항체, 디아바디, 트

리아바디, 테트라바디, 미니바디, 맥시바디, tandab, DVD, BiTe, TandAb 등, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 상이한 부류의 항체의 서브유닛 구조 및 3차원 배열이 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 자연적으로 생산되는 경우 가질 수 있는 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착)이 결여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드[예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 치료적 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 펜던트 그룹[예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 등]을 함유할 수 있다.

[0049] **항원-결합 단편**: "항원-결합 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 부분을 지칭한다. 항체의 항원-결합 단편은 복합체를 형성하기 위해 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 자연 발생, 효소적으로 수득한 수 있는, 합성, 또는 유전적으로 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 예시적인 항체 단편은 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자(예를 들어, scFv 또는 VHH 또는 VH 또는 VL 도메인 단독); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 항원-결합 단편은 scFv이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 항원-결합 단편은 VHH 도메인 단독이다. 완전 항체 분자와 마찬가지로, 항원-결합 단편은 단일특이성 또는 다중 특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 가변 도메인은 별도의 항원 또는 동일한 항원의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0050] **항원 제시 세포**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원 제시 세포" 또는 APC는 다른 항원 제시 세포(예를 들어, 각질세포, 내피 세포, 성상세포, 섬유아세포, 및 회소돌기아교세포)에 더하여 전문적인 항원 제시 세포(예를 들어, B 림프구, 단핵구, 수지상 세포, 랑게르한스 세포)를 포함한다.

[0051] **항체 중쇄**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 중쇄"는 모든 항체 분자에 이들 자연 발생 형태로 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0052] **항체 경쇄**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 경쇄"는 모든 항체 분자에 이들 자연 발생 형태로 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 작은 것을 지칭한다.

[0053] **활성화**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "활성화"는 검출 가능한 세포 증식을 유도하도록 충분히 자극되거나 이의 이펙터 기능을 발휘하도록 자극된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 면역 이펙터 세포의 상태를 지칭한다. 활성화는 또한 유도 증식, 사이토카인 생산, 사이토카인 분비, 세포 신호전달(예를 들어, 유전자 발현 변화), 표적 세포 사멸, 대사 변화, 염증 매개체의 생산, 및/또는 항원 처리 및 제시와 연관될 수 있다.

[0054] **합성 항체**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "합성 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성되는 항체, 예컨대, 예를 들어, 본원에서 기재된 박테리오파지에 의해 발현되는 항체를 지칭한다. 이 용어는 또한 항체를 암호화하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되고 DNA 분자가 항체 단백질, 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현하는 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 이용가능하고 당업계에 널리 공지된 합성 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득된다.

[0055] **항원**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발할 수 있는 분자를 지칭한다. 이 면역 반응은 항체 생산, 특이적 면역학적-적격 세포의 활성화 또는 둘 모두를 수반할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 당업자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 또는 부분적 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 DNA가 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원"을 인코딩한다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오타이드 서열에 의해서만 암호화될 필요가 없음을 이해할 것이다. 본 발명이 하나 초과와 유전자의 부분적 뉴클레오타이드 서열의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다는 것과 이러한 뉴클레오타이드 서열이 목적하는 면역 반응을 유도하기 위해 다양한 조합으로 배열된다는 것은 명백하다. 더욱이, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 암호화될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원이 합성되어 생성될 수 있거나 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있다는 것은 명백하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 생물학적 유체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0056] **자가**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "자가"는 나중에 동일한 개체에게 재도입될 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.

[0057] **동종이형**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동종이형"은 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질(예를 들어, 세포의 집단)을 지칭한다.

- [0058] 이종: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 임의의 물질(예를 들어, 세포의 집단)을 지칭한다.
- [0059] 키메라 항원 수용체: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"은 본원에 기재된 면역 이펙터 세포 상에서 발현되도록 조작되고, 세포를 특이적으로 표적화하고/하거나 항원에 결합하는 인공 세포 표면 수용체를 지칭한다. CAR은, 예를 들어, 입양 세포 전달을 통한 방법으로 사용될 수 있다. CAR은 적어도 하나의 세포외 도메인, 적어도 하나의 막횡단 도메인, 및 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함할 수 있다.
- [0060] 암: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 비정상적인 세포의 신속하고 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 암은 고형 종양 및 혈액암 둘 모두를 포함할 수 있다. 다양한 암의 예는 본 명세서에 기재되며, 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종, 갑상선암, 백혈병, 또는 림프종뿐만 아니라 본원의 다른 곳에서 기재된 것을 포함하는 몇몇 다른 유형을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 암은 신장 세포 암종(RCC)이다.
- [0061] CDR: 본원에 사용된 바와 같이, 항체 가변 영역 내의 상보성 결정 영역을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 각 가변 영역에는 3개의 CDR이 있으며, 이는 각각의 가변 영역에 대해 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 지정된다. "CDR 세트" 또는 "CDR 세트"는 항원에 결합할 수 있는 단일 가변 영역 또는 항원에 결합할 수 있는 동족 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 CDR에서 발생하는 3개 또는 6개의 CDR의 그룹을 지칭한다. CDR 경계(예를 들어, Kabat, Chothia 등)를 정의하기 위한 특정 시스템이 당업계에 확립되었고; 당업자는 이들 시스템 사이의 차이점을 인식하고, 청구된 발명을 이해하고 실시하는 데 요구되는 정도까지 CDR 경계를 이해할 수 있다.
- [0062] 화학요법제: 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "화학요법제"는, 예를 들어, 바람직하지 않은 세포 증식과 연관된 하나 이상의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위해 이용되고/되거나 권장되는 제제를 구체적으로 포함하는, 하나 이상의 전구-세포자멸사, 세포증식 억제 및/또는 세포독성 제제를 지칭하는 이의 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다. 많은 실시양태에서, 화학요법제는 암의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 하나 이상의 알킬화제, 하나 이상의 안트라사이클린, 하나 이상의 세포골격 파괴물질(예를 들어 미세소관 표적화제 예컨대 탁산, 메이탄신 및 이의 유사체), 하나 이상의 에포틸론, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라아제 억제제 HDAC), 하나 이상의 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 토포이소머라아제 I 및/또는 토포이소머라아제 II의 억제제), 하나 이상의 키나아제 억제제, 하나 이상의 뉴클레오티드 유사체 또는 뉴클레오티드 전구체 유사체, 하나 이상의 펩티드 항생제, 하나 이상의 백금-기반 제제, 하나 이상의 레티노이드, 하나 이상의 빈카 알칼로이드, 및/또는 하나 이상의 다음 중 하나 이상의 유사체(즉, 관련 항-증식 활성을 공유함)이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 악티노마이신, 올-트랜스 레티닌산, 아우리스타틴, 아자사이티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카르보플라틴, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 쿠르쿠민, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포시드, 플루오로우라실, 젬시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메이탄신 및/또는 이의 유사체(예를 들어 DM1) 메클로르에타민, 머캅토프린, 메토크세이트, 미톡산트론, 메이탄신노이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테니포시드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 또는 이들의 조합 중 하나 이상이거나 이들 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 항체-약물 접합체의 맥락에서 활용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 다음을 포함하는 항체-약물 접합체이다: hLL1-독소루비신, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-독소루비신, 쥘투주맵 오조가미신, 브렌독시맵 베도틴, 트라스투주맵 엠탄신, 이노투주맵 오조가미신, 글렘바투주맵 베도틴, SAR3419, SAR566658, BIIB015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, 항-PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, 보르세투주맵 마포도틴, 및/또는 로르보투주맵 메르탄신.
- [0063] 보존적 서열 변형: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특징에 유의한 영향을 미치지거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 첨가 및 결실을 포함한다. 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발과 같은 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 다양한 실시양태와 양립가능한 항체에 변형을 도입할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예

를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 항체의 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고 변경된 항체는 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 항원에 결합하는 능력에 대해 테스트될 수 있다.

[0064] **조합 요법:** 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "조합 요법"은 대상체가 동시에 제제 둘 모두에 노출되도록 2개 이상의 상이한 치료제(예를 들어, 본원에 기재되는 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 본원에 기재되는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제)가 중첩 레지멘으로 투여되는 상황을 지칭한다. 조합 요법에 사용되는 경우, 2개 이상의 상이한 치료제는 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 이러한 조합 투여는 2개 이상의 치료제를 동일한 투약 형태로 동시에 투여하는 것, 별도의 투약 형태로 동시에 투여하는 것, 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 2개 이상의 치료제를 동일한 투약 형태로 함께 제형화하여 동시에 투여할 수 있다. 대안적으로, 2개 이상의 치료제는 동시에 투여될 수 있으며, 여기서 제제는 별도의 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에서, 제1 치료제는 투여된 후 하나 이상의 추가 치료제가 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜에서, 2개 이상의 치료제는 몇 분 간격, 또는 몇 시간 간격, 며칠 간격, 또는 몇 주 간격으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 치료제는 시간(예를 들어, 약 3시간 미만) 내로 투여될 수 있다.

[0065] **조성물:** 당업자는 용어 "조성물"이 하나 이상의 특정된 구성요소를 포함하는 별개의 물리적 엔티티를 지칭하기 위해 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 일반적으로, 달리 명시되지 않는 한, 조성물은 임의의 형태 - 예를 들어 기체, 겔, 액체, 또는 고체일 수 있다.

[0066] **포함하는:** 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는"으로서 본원에 기재된 조성 또는 방법은 개방형이며, 이는 명명된 요소 또는 단계가 필수적임을 의미하지만, 다른 요소 또는 단계가 조성 또는 방법의 범위 내에서 추가될 수 있다. 장황함을 피하기 위해, 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는"(또는 "포함하는") 것으로 기재된 임의의 조성 또는 방법은 또한 동일한 명명된 요소 또는 단계로 "본질적으로 이루지는" (또는 "본질적으로 이루지는") 상응하는 보다 제한된 조성 또는 방법을 기재하고, 이는 조성 또는 방법이 명명된 필수 요소 또는 단계를 포함하고 또한 조성 또는 방법의 기본적인 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가 요소 또는 단계를 포함할 수 있음을 의미함을 이해한다. 또한 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 또는 "본질적으로 이루어지는" 것으로 본원에 기재된 임의의 조성 또는 방법은 또한 "로 이루어지는" (또는 "로 이루어지는") 명명된 요소 또는 단계는 이름이 지정되지 않은 다른 요소 또는 단계를 제외하는 것으로 이해된다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 임의의 명명된 필수 요소 또는 단계의 공지되거나 개시된 등가물이 해당 요소 또는 단계를 치환할 수 있다.

[0067] **동시 투여:** 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 2개 이상의 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포의 집단 및 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제)에 대한 용어 "동시 투여"는 투여된 치료제가 무시할 수 없는 양으로 시간 간격에 걸쳐 신체 내에, 예를 들어, 신체 내의 하나 이상의 작용 부위에 함께 존재하도록 용량 및 시간 간격을 사용하여 수행된다. 시간 간격은 분(예를 들어, 적어도 1분, 1-30분, 30-60분), 시간(예를 들어, 적어도 1시간, 1-2시간, 2-6시간, 6-12시간, 12-24시간), 일(예를 들어, 적어도 1일, 1-2일, 2-4일, 4-7일 등), 또는 주(예를 들어, 적어도 1주, 2주, 또는 3주 등)일 수 있다. 따라서, 치료제는, 예를 들어, 단일 조성물의 일부로서 함께 투여될 수 있지만, 반드시 투여될 필요는 없다. 또한, 치료제는 본질적으로 동시에(예를 들어, 5분 미만 내에, 또는 1분 미만 간격으로) 또는 서로 짧은 시간 내에(예를 들어, 1시간 미만, 30분 미만, 10분 미만 간격으로, 대략 5분 간격으로) 투여될 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 본 개시내용의 다양한 실시양태에 따르면, 이러한 시간 간격 내에 투여되는 치료제는 실질적으로 동시에 투여되는 것으로 간주될 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 동시에 투여된 치료제는 시간 간격에 걸쳐 신체 내에 유효 농도로 존재한다. 동시에 투여되는 경우, 특정 생물학적 반응을 유도하는 데 필요한 각각의 치료제의 유효 농도는 단독으로 투여되는 경우의 각각의 치료제의 유효 농도보다 작을 수 있고, 이에 의해 제제가 단일 제제로서 투여되는 경우에 필요한 용량에 비해 하나 이상의 치료제의 용량을 감소시킬 수 있다. 다중 치료제의 효과는 가산적이거나 상승적일 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 치료제는 다중 회 투여될 수 있다.

[0068] **보존적 서열 변형:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체 임의의 항원-결합 단편의 결합 특징에 유의한 영향을 미치지거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 첨가 및 결실을 포함한다. 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발과 같은 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 다양한 실시양태와 양립가능한 항체에 변형을 도입할 수 있다. 보존적

아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 항체의 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고 변경된 항체는 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 항원에 결합하는 능력에 대해 테스트될 수 있다.

[0069] **세포독성:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "세포독성(cytotoxic)" 또는 "세포독성(cytotoxicity)"은 세포를 사멸시키거나 손상시키는 것을 지칭한다. 일 실시양태에서, 대사적으로 향상된 세포의 세포독성이 개선되고, 예를 들어 본원에 기재된 대식세포 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 세포용해 활성이 증가된다.

[0070] **유효량:** 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 "유효량"은 개체에서 암의 적어도 하나의 징후 및/또는 증상을 예방 또는 치료하기에 적절한 용량을 지칭한다. 치료적 또는 예방적 사용에 효과적인 양은 예를 들어, 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 단계 및 중증도, 환자의 연령, 체중, 및 일반적인 건강 상태, 및 처방의사의 판단에 의존할 것이다. 용량의 크기는 또한 선택된 활성제, 투여 방법, 투여 시기 및 빈도, 특정 활성제의 투여에 수반될 수 있는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도, 및 목적하는 생리학적 효과에 의해 결정될 것이다. 다양한 질환 또는 장애가 다중 투여를 수반하는 연장된 치료를 필요로 할 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 투여되는 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포 및/또는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제)의 양 또는 용량은 합리적인 시간 프레임에 걸쳐 대상체에서 치료적 또는 예방적 반응(예를 들어, 적어도 하나의 징후 또는 증상의 중증도 또는 지속시간의 감소 또는 다른 감축)을 달성하기에 충분해야 한다. 예를 들어, 용량은 투여 시간으로부터 약 2시간 이상, 예를 들어, 약 12 내지 약 24시간 이상의 기간 동안 암을 검출, 치료 또는 예방하기에 충분해야 한다. 특정 실시양태에서, 시간 기간은 훨씬 더 길 수 있다. 용량은 특정 하나 이상의 치료제의 효능 및 대상체(예를 들어, 인간)의 병태뿐만 아니라 치료될 대상체(예를 들어, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0071] **이펙터 기능:** 본원에서 사용된 바와 같이, "이펙터 기능" 또는 "이펙터 활성"은 면역 세포의 자극에 반응하여 면역 세포에 의해 수행되는 특이적 활성을 지칭한다. 예를 들어, T 림프구의 이펙터 기능은 항원을 인식하고 항원을 발현하는 세포를 사멸시키는 것을 포함한다.

[0072] **에피토프:** 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는 면역글로불린(예를 들어, 항체 또는 수용체) 결합 구성 요소에 의해 특이적으로 인식되는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 항원 상에서 복수의 화학 원자 또는 기로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 항원이 관련 3차원 형태를 채택할 때 이러한 화학 원자 또는 기는 표면-노출된다. 일부 실시양태에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 이러한 형태를 채택할 때 공간에서 서로 물리적으로 근접해 있다. 일부 실시양태에서, 항원이 대안적인 형태를 채택할 때(예를 들어, 선형화될 때) 적어도 일부의 이러한 화학 원자 또는 기는 서로로부터 물리적으로 분리된다.

[0073] **"프레임워크" 또는 "프레임워크 영역":** 본원에서 사용되는 바와 같이, 가변 영역의 서열에서 CDR을 뺀 것을 지칭한다. CDR 서열은 상이한 시스템에 의해 결정될 수 있기 때문에, 프레임워크 서열은 마찬가지로 상응하게 상이한 해석의 대상이 된다. 6개의 CDR은 중쇄 및 경쇄 상의 프레임워크 영역을 각각의 사슬 상의 4개의 하위영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)으로 분할하며, 여기서 CDR1은 FR1과 FR2 사이에, CDR2는 FR2와 FR3 사이에, 그리고 CDR3은 FR3과 FR4 사이에 위치한다. 특정 하위영역을 FR1, FR2, FR3 또는 FR4로서 특정하지 않고, 프레임워크 영역은 다른 것에 의해 지칭되는 바와 같이 단일의 자연 발생 면역글로불린 사슬의 가변 영역 내의 조합된 FR을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이, FR은 4개의 하위영역 중 하나를 나타내고, 예를 들어, FR1은 CDR1에 대해 가변 영역의 아미노 말단 및 5'에 가장 가까운 제1 프레임워크 영역을 나타내고, FR은 프레임워크 영역을 구성하는 하위영역 중 2개 이상을 나타낸다.

[0074] **면역 이펙터 기능:** 본원에서 사용된 바와 같이, "면역 이펙터 기능" 또는 "면역 이펙터 반응"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들어, 표적 세포의 면역 공격을 향상시키거나 촉진시키는, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 세포 및/또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. 예를 들어, T 세포의 경우, 1차 자극 및 공동-자극이 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.

- [0075] **암호화**: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암호화"는 뉴클레오타이드의 정의된 서열(즉, rRNA, tRNA 및 mRNA) 또는 아미노산의 정의된 서열을 갖는 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서 작용하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오타이드의 특이적 서열의 고유한 특성 및 이로부터 생성된 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서, 해당 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생산하는 경우 유전자는 단백질을 암호화한다. 뉴클레오타이드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 일반적으로 서열 목록에 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용되는 비-코딩 가닥 둘 모두는 단백질 또는 해당 유전자의 다른 생성물 또는 cDNA를 암호화하는 것으로 지칭될 수 있다.
- [0076] **내인성**: 본원에 사용된 바와 같이 "내인성"은 특정 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 또는 이들 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0077] **외인성**: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "외인성"은 특정 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 도입되거나 이들 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0078] **확장**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "확장"은 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포의 수의 증가에서와 같은 수의 증가를 지칭한다. 일 실시양태에서, *생체외*에서 확장되는 면역 세포의 수는 배양물에 원래 존재하는 수에 비해 증가한다. 또 다른 실시양태에서, *생체외*에서 확장되는 면역 세포는 배양물에서 다른 세포 유형에 비해 수적으로 증가한다. 일부 실시양태에서, 확장은 *생체내*에서 발생할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "*생체외*"는 살아있는 유기체(예를 들어, 인간)로부터 제거되고 유기체 외부에서(예를 들어, 배양 접시, 시험관, 또는 생물반응기에서) 증식된 세포를 지칭한다.
- [0079] **발현**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 핵산 서열의 "발현"은 핵산 서열로부터 임의의 유전자 생성물의 생성을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 유전자 생성물은 전사체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 서열의 발현은 다음 중 하나 이상을 수반한다: (1) (예를 들어, 전사에 의해) DNA 서열로부터의 RNA 주형의 생산; (2) (예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성, 및/또는 3' 말단 형성에 의해) RNA 전사체의 처리; (3) RNA를 폴리펩티드 또는 단백질로의 번역; 및/또는 (4) 폴리펩티드 또는 단백질의 번역 후 변형.
- [0080] **단편**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단편" 또는 "부분"은 전체의 개별 부분을 포함하지만 전체 구조에서 발견되는 하나 이상의 모이어티가 결여된 구조를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 단편은 이러한 별개의 부분으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 단편은 전체에서 발견되는 특징적인 구조적 요소 또는 모이어티로 이루어지거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오타이드 단편은 전체 뉴클레오타이드에서 발견되는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500개 이상의 단량체성 유닛(예를 들어, 핵산)을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오타이드 단편은 전체 뉴클레오타이드에서 발견되는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 단량체성 유닛(예를 들어, 잔기)을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0081] **상동성**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상동성"은 중합체성 분자 사이, 예를 들어 핵산 분자(예를 들어, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 사이 및/또는 폴리펩티드 분자 사이의 전반적인 관련성을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 중합체성 분자는 이들 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 경우 서로 "상동성"인 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 중합체성 분자는 이들 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 유사한 경우 서로 "상동성"인 것으로 간주된다(예를 들어, 상응하는 위치에 관련된 화학적 특성을 가진 잔기를 함유함). 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 어떤 잔기가 상이한 서열에서 서로 "상응"하는지 고려할 때 또 다른 것에 비해 하나의 서열에서 지정된 길이의 갭을 허용하는 것을 포함하여 서열의 상동성 정도를 결정하기 위해 서열의 비교를 허용하는 다양한 알고리즘을 사용할 수 있다. 예를 들어, 2개의 핵산 서열 사이의 퍼센트 상동성의 계산은 최적의 비교 목적을 위해 2개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다(예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭이 도입될 수 있고, 비-상응 서열은 비교 목적으로 무시할 수 있다). 특정 실시양태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 참조 서열 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이다. 그 다음 상응하는 뉴클레오타이드 위치의 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는

위치와 동일한 뉴클레오티드에 의해 점유되면, 분자는 해당 위치에서 동일하고; 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 유사한 뉴클레오티드에 의해 점유되면 분자는 해당 위치에서 유사하다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 상동성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일하고 유사한 위치의 수의 함수이다.

[0082]

숙주 세포: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 외인성 DNA(재조합 또는 다른 것)가 도입된 세포를 지칭한다. 본 개시내용을 읽는 당업자는 이러한 용어가 특정 대상체 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손을 지칭한다는 것을 이해할 것이다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 특정 변형이 후속 세대에서 발생할 수 있기 때문에 이러한 자손은 실제로 모체 세포와 동일하지 않을 수 있지만 여전히 본원에 사용된 바와 같은 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 포함된다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 외인성 DNA를 발현시키는 데 적합한 임의의 생명체(예를 들어, 재조합 핵산 서열)로부터 선택된 원핵 세포 및 진핵 세포를 포함한다. 예시적인 세포는 원핵 생물 및 진핵생물의 세포(단일-세포 또는 다중-세포), 박테리아 세포(예를 들어, *대장균*, *바실러스* 속, 또는 *스트렙토마이세스* 속의 *균주*), 마이코박테리아 세포, 진균 세포, 효모 세포(예를 들어, *S. 세레비시아*, *S. 폼베*, *P. 파스토리스*, 또는 *P. 메탄니카*), 식물 세포, 곤충 세포(예를 들어, SF-9, SF-21, 배칼로바이러스-감염된 곤충 세포, 또는 트리코플러시아 나이), 비-인간 동물 세포, 인간 세포, 또는 세포 융합(예를 들어, 하이브리도마 또는 쿼드로마스)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간, 원숭이, 유인원, 햄스터, 랫트, 또는 마우스 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 다음으로부터 선택되는 진핵 세포이다: CHO(예를 들어, CHO K1, DXB-1 CHO, Veggie-CHO), COS(예를 들어, COS-7), 망막 세포, Vero, CV1, 신장(예를 들어, HEK293, 293 EBNA, MSR 293, MDCK, HaK, BHK), HeLa, HepG2, WI38, MRC 5, Colo205, HB 8065, HL-60, (예를 들어, BHK21), Jurkat, Daudi, A431(표피), CV-1, U937, 3T3, L 세포, C127 세포, SP2/0, NS-0, MMT 060562, 세르톨리 세포, BRL 3 A 세포, HT1080 세포, 골수종 세포, 종양 세포, 또는 상기 세포로부터 유래된 세포주. 일부 실시양태에서, 세포는 하나 이상의 바이러스 유전자를 포함한다.

[0083]

인간 항체: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 인간 면역글로불린 서열로부터 생성된 (또는 조립된) 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 항체 (또는 항체 구성요소)는, 이들 아미노산 서열이 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 잔기 또는 요소(예를 들어, 예를 들어, 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 시험관내 또는 체내 돌연변이유발에 의해 (원래) 도입될 수 있는 서열 변이를 포함함), 예를 들어 하나 이상의 CDR 및 특히 CDR3를 포함하더라도, "인간"인 것으로 간주될 수 있다.

[0084]

인간화: 당업계에 공지된 바와 같이, 용어 "인간화"는 일반적으로 아미노산 서열이 비-인간 종(예를 들어, 마우스)에서 생성된 참조 항체로부터의 V_H 및 V_L 영역 서열을 포함하지만, 이들을 또한 보다 "인간-유사", 즉 인간 생식계열 가변 서열과 보다 유사하게 만들도록 의도된 참조 항체에 비해 이들 서열에서의 변형을 포함하는 항체 (또는 항체 구성요소)를 지칭하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, "인간화" 항체 (또는 항체 구성요소)는 관심 항원에 면역특이적으로 결합하고, 인간 항체와 실질적으로 아미노산 서열을 갖는 프레임워크(FR) 영역, 및 비-인간 항체와 실질적으로 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역(CDR)을 갖는 것이다. 인간화 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역이 비-인간 면역글로불린(즉, 공여체 면역글로불린)의 영역에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역이 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 영역인 적어도 하나의, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인(Fab, Fab', $F(ab')_2$, FabC, Fv)의 실질적으로 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 부분, 전형적으로 인간 면역글로불린 불변 영역의 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 경쇄뿐만 아니라 적어도 중쇄의 가변 도메인 둘 모두를 함유한다. 항체는 또한 중쇄 불변 영역의 C_H1 , 힌지, C_H2 , C_H3 , 및 선택적으로 C_H4 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 인간화 V_L 영역 단독을 함유한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 인간화 V_H 영역 단독을 함유한다. 일부 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 인간화 V_H 및 V_L 영역을 함유한다.

[0085]

동일성: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동일성"은 2개의 중합체성 분자 사이, 특히 2개의 아미노산 분자 사이, 예컨대 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 경우; 예를 들어, 2개의 폴리펩티드 분자 각각의 위치가 아르기닌에 의해 점유된다면, 이들은 해당 위치에서 동일하다. 2개의 아미노산 서열이 정렬에서 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 동일성 또는 정도는 종종 백분율로 표시된다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성은 일치하거나 동일한 위치의 수의 직접적인 함수이고; 예를 들어, 2개의 서열의 위치 중 절반(예를 들어, 길이가 10개 아미노산인 중합체의 5개 위치)이 동일한 경우, 2개의 서열은 50% 동일하고; 위치의 90%(예를 들어 10개 중 9개)가 일치하거나 동일한

경우, 2개의 아미노산 서열은 90% 동일하다.

[0086] **실질적인 동일성:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적인 동일성"은 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 비교를 지칭한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 2개의 서열은 일반적으로 상응하는 위치에 동일한 잔기를 함유하는 경우 "실질적으로 동일한" 것으로 간주된다. 당업계에 널리 공지된 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은 뉴클레오타이드 서열에 대한 BLASTN 및 아미노산 서열에 대한 BLASTP, 꺾핑된 BLAST, 및 PSI-BLAST와 같은 상업적 컴퓨터 프로그램에서 이용 가능한 것을 포함하는 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 서열은, 이들 상응하는 잔기의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상이 잔기의 관련 스트레치에 대해 동일한 경우 실질적으로 동일한 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서 관련 스트레치는 완전한 서열이다. 일부 실시양태에서, 관련 스트레치는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500개 이상의 잔기이다. CDR의 맥락에서, "실질적인 동일성"에 대한 언급은 전형적으로 해당 참조 CDR에 대해 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 CDR을 지칭한다.

[0087] **면역 세포:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 면역 세포의 예는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 호중구, 호산구, 비만 세포, 혈소판, 대형 과립 림프구, 랑게르한스 세포, 또는 B-림프구를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 면역 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 공급원은 대상체로부터 획득될 수 있다.

[0088] **면역 체크포인트:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 체크포인트"는 항-종양 면역 반응을 하향조절하거나 억제함으로써 면역 반응을 미세조정하는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 세포 표면 상의 분자군을 지칭한다. 면역 체크포인트 단백질은 당업계에 널리 공지되어 있으며, KIR 패밀리를 수용체, HHLA2, CTLA-4, PD-1, VISTA, B7-H2, B7-H3, PD-L1, B7-H4, B7-H6, ICOS, HVEM, PD-L2, CD160, gp49B, PIR-B, TIM-1, TIM-3, TIM-4, LAG-3, GITR, 4-1BB, OX-40, BTLA, SIRPα(CD47), CD48, 2B4 (CD244), B7.1, B7.2, ILT-2, ILT-4, TIGIT, 부티로필린, 및 A2aR을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이 용어는 생물학적 활성 단백질 단편뿐만 아니라 전장 면역 체크포인트 단백질을 암호화하는 핵산 및 이의 생물학적 활성 단백질 단편을 추가로 포괄한다. 일부 실시양태에서, 용어는 본원에 제공된 상동성 설명에 따른 임의의 단편을 추가로 포괄한다.

[0089] **면역 반응:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 반응"은 림프구가 항원 분자를 이물질로 식별하고 항체 형성을 유도하고/하거나 림프구를 활성화하여 항원을 제거할 때 발생하는 항원에 대한 세포 및/또는 전신 반응을 지칭한다.

[0090] **면역글로불린:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역글로불린" 또는 "Ig"는 항체로서 기능하는 단백질의 클래스를 지칭한다. B 세포에 의해 발현되는 항체는 때때로 BCR(B 세포 수용체) 또는 항원 수용체로 언급된다. 이 클래스의 단백질에 포함된 다섯 가지 구성원은 IgA, IgG, IgM, IgD, 및 IgE이다. IgA는 타액, 눈물, 모유, 위장 분비물 및 호흡기 및 비노생식관의 점액 분비물과 같은 신체 분비물에 존재하는 1차 항체이다. IgG는 가장 일반적인 순환 항체이다. IgM은 대부분의 대상체에서 1차 면역 반응에서 생산되는 주요 면역글로불린이다. 응집, 보체 고정, 및 기타 항체 반응에서 가장 효율적인 면역글로불린이며 박테리아 및 바이러스에 대한 방어에 중요하다. IgD는 공지된 항체 기능이 없지만 항원 수용체 역할을 할 수 있는 면역글로불린이다. IgE는 알레르겐에 노출되면 비만 세포와 호염기구에서 매개체의 방출을 유발함으로써 즉각적인 과민성을 매개하는 면역글로불린이다.

[0091] **단리된:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 자연 상태에서부터 변경되거나 제거된 것을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에서 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리"되지 않지만, 동일한 핵산 또는 펩티드는 자연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리되어 "단리"된다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다.

[0092] **"개선하다", "증가하다", "억제하다" 또는 "감소하다":** 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "개선하다", "증가하다", "억제하다", "감소하다" 또는 이들의 문법적 등가물은 기준선 또는 다른 기준 측정치에 상대적인 값을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 적절한 참조 측정치는 특정 제제 또는 치료의 부재(예를 들어, 이전 및/또는 이후) 또는 적절한 유사한 참조 제제의 존재 하에서 달리 비교 가능한 조건 하에서 (예를 들어, 단일 개체에서의) 특정 시스템에서의 측정치이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 참조 측정치는 관련 제제 또는 치료의 존재 하에 특정 방식으로 반응하는 것으로 공지되거나 예상되는 유사한 시스템에서의 측정치이거나 이들을 포함한다.

- [0093] K_D : 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " K_D "는 결합제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 이의 파트너(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하는 에피토프)의 해리 상수를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " K_D "는 K_{off} 를 K_{on} 으로 나눈 것과 같다.
- [0094] K_{off} : 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " K_{off} "는 결합제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 이의 파트너(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하는 에피토프)의 해리를 위한 오프(off) 속도 상수를 지칭한다.
- [0095] K_{on} : 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " K_{on} "은 결합제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 이의 파트너(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하는 에피토프)의 회합을 위한 온(on) 속도 상수를 지칭한다.
- [0096] 조절하는: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절하는"은 치료 또는 화합물의 부재 하에 대상체에서 반응의 수준 및/또는 성질과 비교하고/하거나 동일하지만 치료되지 않은 대상체에서 반응의 수준 및/또는 성질과 비교된 대상체에서 반응 수준의 검출 가능한 증가 또는 감소 및/또는 반응의 성질의 변화를 매개하는 것을 지칭한다. 이 용어는 대상체, 바람직하게는 인간에서 천연 신호 또는 반응에 교란 및/또는 영향을 주어 유의한 치료적 반응을 매개하는 것을 포함한다. 단클론성 항체: "단클론성 항체" 또는 "mAb"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 집단을 포함하는 개별 항체는 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합하지만, 가능한 변이체 항체(예를 들어, 자연 발생 돌연변이를 함유하거나 단클론성 항체 조제물의 생산 중에 발생함)를 제외하고, 이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 조제물과 달리, 단클론성 항체 조제물의 각 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대한 것이다.
- [0097] 핵산: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "핵산"은 적어도 3개의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. 일부 실시양태에서 핵산은 DNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 RNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 단일 가닥이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 이중 가닥이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 단일 및 이중 가닥 부분 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상의 포스포디에스테르 연결을 포함하는 백본을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 포스포디에스테르 및 비-포스포디에스테르 연결 둘 모두를 포함하는 백본을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 핵산은 예를 들어 "펩티드 핵산"에서와 같이 하나 이상의 포스포로티오에이트 또는 5'-N-포스포아미다이트 연결 및/또는 하나 이상의 펩티드 결합을 포함하는 백본을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상의, 또는 모든, 천연 잔기(예를 들어, 아데닌, 사이토신, 테옥시아데노신, 테옥시사이티딘, 테옥시구아노신, 테옥시티미딘, 구아닌, 티민, 유라실)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상, 또는 모든, 비-천연 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-천연 잔기는 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸사이티딘, C-5 프로피닐-사이티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-요오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-사이티딘, C5-메틸사이티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 2-티오사이티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기, 및 이들의 조합)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-천연 잔기는 천연 잔기에 있는 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노오스, 및 헥소스)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 RNA 또는 폴리펩티드와 같은 기능적 유전자 생성물을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상의 인트론을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산은 천연 공급원으로부터의 단리, 효소 합성(예를 들어, 상보적 주형에 기반한 중합, 예를 들어, 생체내 또는 시험관내, 재조합 세포 또는 시스템에서의 재생산에 의해), 또는 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 잔기 길이는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 이상이다.
- [0098] 작동 가능하게 연결된: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 예를 들어 조절 서열 및 이중성 핵산 서열의 발현을 초래하는 이중성 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터는 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미친다면 프로모터는 코딩 서열에 작동 가능하게 연

결된 것이다. 일반적으로, 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 인접하고, 필요한 경우 동일한 해독틀에서 2개의 단백질 코딩 영역을 연결해야 한다.

[0099] **약제학적으로 허용되는:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[0100] **약제학적으로 허용되는 담체:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상 화합물을 신체의 한 기관 또는 부분에서 신체의 또 다른 기관, 또는 부분으로 운반하거나 수송하는 데 수반되는 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 대상체에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 역할을 하는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실유, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 알루미늄 수산화물; 알긴산; 무-발열원수; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 약제학적 제형에 이용되는 다른 비-독성 상용성 물질을 포함한다.

[0101] **폴리뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 뉴클레오티드 사슬을 지칭한다. 또한 핵산은 뉴클레오티드의 중합체이다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 핵산 및 폴리뉴클레오티드는 상호교환 가능하다. 당업자는 핵산이 단량체성 "뉴클레오티드"로 가수분해될 수 있는 폴리뉴클레오티드라는 일반적인 지식을 가지고 있다. 단량체성 뉴클레오티드는 뉴클레오타이드로 가수분해될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 폴리뉴클레오티드는 비제한적으로 재조합 수단, 즉 통상의 클로닝 기술 및 PCR™ 등을 사용한 재조합 라이브러리 또는 세포 계놈으로부터의 핵산 서열의 클로닝, 및 합성 방식을 포함한 관련 기술분야에서 이용가능한 임의의 방식에 의해 수득되는 모든 핵산 서열을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0102] **폴리펩티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 전형적으로 펩티드 결합에 의해 연결된 잔기(예를 들어, 아미노산)의 임의의 중합체성 사슬을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하지 않는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 사람의 손의 작용을 통해 설계 및/또는 생산된다는 점에서 조작된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 또는 둘 모두를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 천연 아미노산 단독 또는 비-천연 아미노산 단독을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 D-아미노산, L-아미노산, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 D-아미노산 단독을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 L-아미노산 단독을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 하나 이상의 펜던트 기 또는 다른 변형, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-말단, 폴리펩티드의 C-말단, 또는 이들의 임의의 조합에서 하나 이상의 아미노산 측쇄에 변형 또는 부착된 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 펜던트 기 또는 변형은 아세틸화, 아미드화, 지질화, 메틸화, 페길화 등 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 환형일 수 있고/있거나 환형 부분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 환형이 아니고/아니거나 임의의 환형 부분을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 선형이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 스테이플링된 폴리펩티드일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "폴리펩티드"는 참조 폴리펩티드, 활성, 또는 구조의 명칭에 첨부될 수 있으며; 이러한 경우에 관련 활성 또는 구조를 공유하고 따라서 폴리펩티드의 동일한 클래스 또는 패밀리의 구성원으로 간주될 수 있는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 이러한 각각의 클래스에 대해, 본 명세서는 아미노산 서열 및/또는 기능이 공지된 클래스 내의 예시적인 폴리펩티드를 제공하고/하거나 당업자는 알고 있을 것이고; 일부 실시양태에서, 이러한 예시적인 폴리펩티드는 폴리펩티드 클래스 또는 패밀리에 대한 참조 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드 클래스 또는 패밀리의 구성원은 유의한 서열 상동성 또는 동일성을 나타내고, 공통 서열 모티프(예를 들어, 특징적인 서열 요소)를 공유하고/하거나 공통 활성(일부 실시양태에서 필적할만한 수준 또는 지정된 범위 내에서)을 클래스의 참조 폴리펩티드와; 일부 실시양태에서 부류 내의 모든 폴리펩티드와 공유한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 구성원 폴리펩티드는 적어도 약 30-40%이고 종종 약 50%,

60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상인 참조 폴리펩티드와의 서열 상동성 또는 동일성의 전체 정도를 나타내고/나타내거나 초고 서열 동일성, 종종 90% 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과를 나타내는 적어도 하나의 영역(예를 들어, 일부 실시양태에서 특징적인 서열 요소이거나 이들을 포함할 수 있는 보존적 영역)을 포함한다. 이러한 보존된 영역은 일반적으로 적어도 3-4개 및 종종 최대 20개 이상의 아미노산을 포함하고; 일부 실시양태에서, 보존된 영역은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 이상의 인접 아미노산의 적어도 하나의 스트레치를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 유용한 폴리펩티드는 모체 폴리펩티드의 단편을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 유용한 폴리펩티드는 복수의 단편을 포함하거나 이로 이루어질 수 있으며, 이들 각각은 관심 폴리펩티드에서 발견되는 것보다 서로에 대해 상이한 공간적 배열로 동일한 모체 폴리펩티드에서 발견되어(예를 들어, 모체에서 직접 연결되는 단편은 관심 폴리펩티드에서 공간적으로 분리될 수 있거나 그 반대일 수 있고/있거나 단편은 모체와 관심 폴리펩티드에 서로 상이한 순서로 존재할 수 있음), 관심 폴리펩티드는 모체 폴리펩티드의 유도체이다.

[0103] **단백질:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단백질"은 폴리펩티드(즉, 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 아미노산의 스트링)을 지칭한다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티(예를 들어, 당단백질, 프로테오글리칸 등일 수 있음)를 포함할 수 있고/있거나 달리 처리되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 세포에 의해 생산된 완전한 폴리펩티드 사슬(신호 서열을 갖거나 갖지 않음)이거나 이의 특징적인 부분일 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 단백질이 때때로 예를 들어 하나 이상의 디설파이드 결합에 의해 연결되거나 다른 방식에 의해 회합된 하나 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 폴리펩티드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 모두를 함유할 수 있고 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 유용한 변형은 예를 들어 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 합성 아미노산, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩티드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산 또는 10개 미만의 아미노산 길이를 갖는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적으로 활성인 부분, 및/또는 특징적인 부분이다.

[0104] **제조합:** 본원에서 사용된 바와 같이, 제조합 방식에 의해 설계, 조작, 제조, 발현, 생성, 제작, 및/또는 단리되는 폴리펩티드, 예컨대 숙주 세포 내로 형질감염된 제조합 발현 벡터를 사용하여 발현되는 폴리펩티드, 제조합, 조합 인간 폴리펩티드 라이브러리로부터 단리된 폴리펩티드(예를 들어, Hoogenboom, *TIB Tech* 15:62, 1997; Azzazy *Clin. Biochem.* 35:425, 2002; Gavilondo *BioTechniques* 29:128, 2002; Hoogenboom *Immunology Today* 21:371, 2000참조), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, Taylor *Nuc. Acids Res.* 20:6287, 1992; Little *Immunology Today* 12:364, 2000; Kellermann *Curr. Opin. Biotechnol* 13:593, 2002; Murphy *Proc. Natl Acad Sci USA* 111:5153, 2104 참조) 또는 선택된 서열 요소를 서로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 방식에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 단리된 폴리펩티드를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 자연에서 발견된다. 일부 실시양태에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 인실리코 설계된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이러한 선택된 서열 요소는, 예를 들어, 천연 또는 합성 공급원으로부터 공지된 서열 요소의 돌연변이유발(예를 들어, *생체내* 또는 *시험관내*)로부터 생성된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제조합 폴리펩티드는 관심 공급원 생물체(예를 들어, 인간, 마우스 등)의 생식계열에서 발견되는 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 제조합 항체는 (예를 들어, *시험관내* 또는 *생체내*, 예를 들어, 트랜스제닉 동물에서) 돌연변이유발로부터 생성된 아미노산 서열을 가지며, 따라서 제조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 비롯되고 이와 관련이 있지만, *생체내* 생식계열 항체 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않는 서열이다.

[0105] **신호 전달 경로:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "신호 전달 경로"는 세포의 한 부분에서 세포의 또 다른 부분으로 신호를 전달하는 역할을 하는 다수의 신호 전달 분자 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포의 원형질막을 가로질러 신호를 전달할 수 있는 분자 및 분자 복합체를 포함한다.

[0106] **단일쇄 항체:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단일쇄 항체"는 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 단편이 조작된 아미노산 범위를 통해 Fv 영역에 연결되는 제조합 DNA 기술에 의해 형성된 항체를 지칭한다. 단일쇄 항체를 생성하는 다양한 방법은 미국 특허 번호 4,694,778; Bird (1988) *Science* 242:423-442; Huston 등 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; Ward 등 (1989) *Nature* 334:54454; Skerra 등 (1988) *Science* 242:1038-1041에 기재된 것을 포함하여 공지되어 있다.

[0107]

소분자: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "소분자"는 저분자량 유기 및/또는 무기 화합물을 지칭한다. 일반적으로, "소분자"는 크기가 약 5 킬로달톤(kD) 미만인 분자이다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 약 4 kD, 3 kD, 약 2 kD, 또는 약 1 kD 미만이다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 약 800 달톤(D), 약 600 D, 약 500 D, 약 400 D, 약 300 D, 약 200 D, 또는 약 100 D 미만이다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 약 2000 g/mol 미만, 약 1500 g/mol 미만, 약 1000 g/mol 미만, 약 800 g/mol 미만, 또는 약 500 g/mol 미만이다. 일부 실시양태에서, 소분자는 중합체가 아니다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 중합체성 모이어티를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 단백질 또는 폴리펩티드가 아니고/아니거나 이를 포함하지 않는다(예를 들어, 올리고펩티드 또는 펩티드가 아님). 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 폴리뉴클레오티드가 아니고/아니거나 이를 포함하지 않는다(예를 들어, 올리고뉴클레오티드가 아님). 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 폴리사카라이드가 아니고/아니거나 이를 포함하지 않으며; 예를 들어, 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 당단백질, 프로테오글리칸, 또는 당지질이 아니다. 일부 실시양태에서, 소분자는 지질이 아니다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 조절제(예를 들어, 억제제 또는 활성화제)이다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 생물학적으로 활성이다. 일부 실시양태에서, 소분자는 검출 가능하다(예를 들어, 적어도 하나의 검출 가능한 모이어티를 포함함). 일부 실시양태에 있어서, 소분자는 치료제이다. 당업자는 본 개시내용을 읽을 때, 특정 소분자 화합물이 예를 들어 결정 형태, 염 형태, 보호된 형태, 전구약물 형태, 에스테르 형태, 이성질체 형태(예를 들어, 광학 및/또는 구조적 이성질체), 또는 동위원소 형태와 같은 임의의 다양한 형태로 제공 및/또는 활용될 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 특정 소분자 화합물이 하나 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있는 구조를 갖는다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시양태에 있어서, 이러한 소분자는 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태로 본 개시내용에 따라 활용될 수 있거나, 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있고; 일부 실시양태에 있어서, 이러한 소분자는 본 개시내용에 따라 라세미 혼합물 형태로 활용될 수 있다. 당업자는 특정 소분자 화합물이 하나 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 구조를 갖는다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 소분자는 개별 호변이성질체의 형태로, 또는 호변이성질체 형태 사이에서 상호전환되는 형태로 본 개시내용에 따라 활용될 수 있다. 당업자는 특정 소분자 화합물이 동위원소 치환을 허용하는 구조를 갖는다는 것을 이해할 것이다(예를 들어, H의 경우 ^2H 또는 ^3H ; 12C의 경우 ^{11}C , ^{13}C 또는 ^{14}C ; 14N의 경우 ^{13}N 또는 ^{15}N ; 16O의 경우 ^{17}O 또는 ^{18}O ; XXC의 경우 ^{36}Cl ; XXF의 경우 ^{18}F ; XXXI의 경우 131I; 등). 일부 실시양태에 있어서, 이러한 소분자는 본 개시내용에 따라 하나 이상의 동위원소 변형된 형태, 또는 이의 혼합물로 활용될 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 특정 소분자 화합물에 대한 참조는 해당 화합물의 특이적 형태와 관련될 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 특정 소분자 화합물은 염 형태(예를 들어, 화합물에 따라, 산-부가 또는 염기-부가 염 형태)로 제공 및/또는 활용될 수 있으며; 일부 이러한 실시양태에 있어서, 염 형태는 약제학적으로 허용되는 염 형태일 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 소분자 화합물이 자연에서 존재하거나 발견되는 것인 경우, 해당 화합물은 그것이 자연에서 존재하거나 발견되는 것과 상이한 형태로 본 개시내용에 따라 제공 및/또는 활용될 수 있다. 당업자는, 일부 실시양태에 있어서, 절대적 또는 상대적인 양의 화합물을 함유하는 특정 소분자 화합물, 또는 절대적 또는 상대적인 양의 화합물과 상이한, 이의 특정 형태(예를 들어, 화합물의 또 다른 형태를 포함하는 조제물의 또 다른 구성요소와 관련됨) 또는 관심 참조 조제물(예를 들어, 생물학적 또는 환경적 공급원과 같은 관심 공급원으로부터의 1차 샘플)에 존재하는 형태의 조제물은 참조 조제물 또는 공급원에 존재하는 화합물과 구별된다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 예를 들어, 소분자 화합물의 단일 입체이성질체의 조제물은 화합물의 라세미 혼합물과는 상이한 형태의 화합물로 간주되고; 소분자 화합물의 특정 염은 화합물의 또 다른 염 형태와는 상이한 형태로 간주되고; 이중 결합의 하나의 입체형태 이성질체((Z) 또는 (E))를 함유하는 화합물의 형태만을 함유하는 조제물은 이중 결합의 다른 입체형태 이성질체((E) 또는 (Z))를 함유하는 화합물의 형태와는 상이한 형태의 화합물로 간주되거나; 하나 이상의 원자가 참조 조제물에 존재하는 것과 상이한 동위원소인 조제물을 상이한 형태로 간주된다.

[0108]

대상체: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 유기체, 예를 들어, 포유동물(예를 들어, 인간, 비-인간 포유동물, 비-인간 영장류, 영장류, 실험실 동물, 마우스, 랫트, 햄스터, 저빌, 고양이, 또는 개)를 지칭한다. 일부 실시양태에서 인간 대상체는 성인, 청소년, 또는 소아 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 바와 같이 치료될 수 있는 질환, 장애, 또는 병태, 예를 들어 본원에 나열된 암 또는 종양을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애, 또는 병태에 취약하며; 일부 실시양태에서, 취약한 대상체는 질환, 장애, 또는 병태가 발병할 경향이 있고/있거나 증가된 위험(참조 대상체 또는 집단에서 관찰된 평균 위험과 비교하여)을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 특정 증상(예를 들어, 질환의 임상 징후) 또는 질환, 장애, 또는 병태의 특징을 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애, 또는 병태의 어떠한 증

상이나 특징도 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 환자이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 진단 및/또는 요법이 투여되거나 투여된 적이 있는 개체이다.

- [0109] **실질적으로**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 관심 특징 또는 특성의 전체 또는 근접한 전체 범위 또는 정도의 정성적 조건을 지칭한다. 생물학 기술 분야의 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이, 설명 있다고 해도, 완료되고/되거나 완전하게 진행되거나 절대적인 결과를 달성하거나 피하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 용어 "실질적으로"는 이런 이유로, 많은 생물학적 및 화학적 현상에 내재하는 완전함의 잠재적 결여를 표현하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0110] **~를 앓고 있는**: 질환, 장애, 및/또는 병태"를 앓고 있는" 개체는 질환, 장애, 및/또는 병태 중 하나 이상의 증상을 나타내고/내거나 질환, 장애, 또는 병태로 진단되었다.
- [0111] **표적**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적"은 제공된 방법, 시스템, 및/또는 조성물의 대상인 신체 내의 세포, 조직, 기관 또는 부위, 예를 들어, 치료가 필요하거나, 예를 들어 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 또는 본원에 기재된 KIR3DL3 억제제에 의해 우선적으로 결합되는 신체 내의 세포, 조직, 기관 또는 부위를 지칭한다.
- [0112] **치료적**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적"은 치료 및/또는 예방을 지칭한다. 치료적 효과는 예를 들어 질환 상태의 억제, 관해, 또는 박멸에 의해 수득된다.
- [0113] **치료제**: 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "치료제"는 대상체에 투여될 때, 치료적 효과를 갖고/갖거나 목적하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유도하는 임의의 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 대상체에게 투여될 때 바람직하지 않은 부작용을 예방할 수 있는 제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특성의 발생률을 경감, 개선, 완화, 억제, 예방, 이의 발병을 지연, 이의 중증도를 감소, 및/또는 감소시키기 위해 사용될 수 있는 임의의 물질이다. 치료제는 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및/또는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0114] **치료적 유효량**: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 치료적 레지멘의 일부로서 투여될 때 목적하는 생물학적 반응을 유도하는 물질(예를 들어, 치료제, 조성물, 및/또는 제형)의 양을 의미한다. 일부 실시양태에서, 물질의 치료적 유효량은 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 취약한 대상체에게 투여될 때, 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료, 진단, 예방, 및/또는 이의 발병을 지연시키기에 충분한 양이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 유효량의 물질은 목적되는 생물학적 엔드포인트, 전달될 물질, 및/또는 표적 세포 또는 조직과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료하기 위한 제형에서 화합물의 유효량은 질환, 장애, 및/또는 병태를 완화, 개선, 경감, 억제, 예방, 이의 발병을 지연, 이의 중증도를 감소, 및/또는 이의 하나 이상의 증상 또는 특성의 발생률을 감소시키는 양이다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량은 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량을 전달하기 위해 다중 단위 용량이 필요하다.
- [0115] **치료하다**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특성의 부분적 또는 완전한 완화, 개선, 발병 지연, 억제, 예방, 경감, 및/또는 발생률 및/또는 중증도 감소를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애, 및/또는 병태의 징후 또는 특성을 나타내지 않는 대상체에게 치료가 투여될 수 있다(예를 들어, 예방적일 수 있음). 일부 실시양태에서, 치료는 예를 들어 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 병리가 발생할 위험을 줄이기 위한 목적으로 질환, 장애, 및/또는 병태의 초기 또는 경미한 징후 또는 특성만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환, 장애, 또는 병태의 확립된, 중증 및/또는 말기 징후를 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 집단 및/또는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0116] **종양**: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양"은 세포 또는 조직의 비정상적인 성장을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 종양은 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전-전이성, 전이성, 및/또는 비-전이성인 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양은 암과 연관되거나 이의 징후이다. 일부 실시양태에서, 종양은 분산성 종양 또는 액상 종양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양은 고형 종양일 수 있다.
- [0117] 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면이 범위 포맷으로 제시될 수 있다. 범위 포맷의 설명은 단지 편의함 및 간결함을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이

해해야 한다. 따라서 범위의 설명은 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 구체적으로 개시된 하위 범위, 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 고려되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0118] 다른 것들 중에서도, 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 높은 친화도로 KIR3DL3(예를 들어, 인간 KIR3DL3)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 HHLA2에 대한 KIR3DL3의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 NK 세포 상에서 발현된 KIR3DL3에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 T 세포에서 HHLA2-매개 억제 활성을 차단한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 HHLA2-발현 종양 세포의 NK 세포 사멸을 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편은 항-종양 활성을 향상시킨다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 다양한 암과 같은 질환, 장애, 및 병태를 치료하는 방법, 및 면역 반응을 조절하는 방법에 유용할 수 있는 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 및 이의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0119] 면역 이펙터 세포

[0120] 본 개시내용은 무엇보다도 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 생산하기 위해 적어도 하나의 면역 세포 활성화제 및/또는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제로 변형된 본원에 기재된 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)를 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단은, 예를 들어 변형 이전의 증식에 비해 향상된 증식을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단은, 예를 들어 변형 이전의 적어도 하나의 사이토카인의 내인성 발현에 비해, 적어도 하나의 사이토카인의 증가된 내인성 발현을 나타낸다. 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 제조하는 방법은 (i) 면역 이펙터 세포의 집단을 본원에 기재된 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시키는 단계, 및/또는 (ii) 면역 이펙터 세포의 집단을 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0121] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 이펙터 세포"는 면역 반응에 수반되는 세포, 예를 들어 면역 반응의 촉진을 지칭한다. 면역 세포 이펙터 세포의 예는 자연 살해(NK) 세포, T 세포(예를 들어, 알파/베타 T 세포 또는 감마/델타 T 세포), 자연 살해 T(NKT) 세포, B 세포, 비만 세포, 및 골수-유래 식세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0122] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변형된" 또는 "변형"은 세포(예를 들어, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포) 또는 본원에 기재된 분자의 변경된 상태 또는 구조를 지칭한다. 세포는 본원에 기재된 하나 이상의 제제(예를 들어, 본원에 기재된 적어도 하나의 면역 세포 활성화제 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제)의 도입을 통해 변형될 수 있다. 분자는 화학적, 구조적, 기능적 등 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 면역 이펙터 세포는 변형의 결과로서 개선된 이펙터 기능, 예를 들어, 본원에 기재된 적어도 하나의 면역 세포 활성화제(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 제제) 및/또는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제와 접촉된 면역 이펙터 세포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제는 본원에 기재된 하나 이상의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0123] T 세포

[0124] 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포를 포함하거나 이것이다. T 세포는 하나 이상의 T 세포 수용체(TCR)의 발현에 의해 면역 반응을 증가시키는 이펙터 기능(Teff)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이펙터 기능은 사이토카인 분비, 세포독성 활성, 및/또는 항-자기-인식 중 하나 이상을 포함하거나 이들 중 하나 이상이다. 통상적인 T 세포(Tconv 또는 Teff)는 T 조절 세포(Treg)가 아닌 임의의 T 세포 집단일 수 있고, 예를 들어 Th1 또는 Th2 계통으로 분화된 나이브 T 세포, 활성화 T 세포, 기억 T 세포, 휴지 Tcons, 또는 Tcons를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, Teff는 CD4⁺ Teff, 예컨대 CD4⁺ 헬퍼 T 세포(예를 들어, Th0, Th1, Tfh, 또는 Th17)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, Teff는 CD8⁺ 세포독성 T 세포를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, Teff는 비-Treg T 세포의 서브세트를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 세포독성 T 세포는 CD8⁺ T 림프구이다.

[0125] 본원에 기재된 T 세포의 변형 이전에, T 세포의 공급원이 대상체로부터 획득될 수 있다. T 세포는 말초 혈액 단

핵 세포(PBMC), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직 및 종양을 비롯한 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, T 세포는 Ficoll™ 분리 또는 자기 비드 분리와 같은 당업자에게 공지된 임의의 수의 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액의 유닛으로부터 수득될 수 있다. 당업계에서 이용가능한 임의의 수의 T 세포주가 또한 사용될 수 있다.

[0126] T 세포는 CD3/TCR 복합체 연관 신호를 자극하는 제제 및 T 세포의 표면 상의 공동자극 분자를 자극하는 리간드를 T 세포에 부착시킨 표면과 접촉시키는 것과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 확장될 수 있다. T 세포 집단은 당업계에 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 항-CD3 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상에서 보조 분자의 공동-자극을 위해, 보조 분자와 결합하는 리간드가 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-CD28 항체는 CTLA4의 세포 표면으로의 전위 및 후속 T 세포 억제 이전에 CD28을 통해 나이브 T 세포를 활성화시킴으로써 B7-1 또는 B7-2의 활성을 모방할 수 있다. 일부 실시양태에서, T 세포의 집단(예를 들어, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포)은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에서 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. 일부 실시양태에서, T 세포의 집단(예를 들어, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포)은 T 세포의 증식을 자극하기에 적합한 조건 하에 유효량의 사이토카인(예를 들어, IL-2 또는 IL-15)과 접촉될 수 있다.

[0127] NK 세포

[0128] 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 자연 살해(NK 세포)를 포함하거나 또는 이것이다. NK 세포는 퍼포린 및 그랜자임 프로테아제를 포함하는 다양한 단백질을 함유하는 세포질 과립의 세포외배출을 통해 다양한 표적에 대한 세포용해 활성을 나타낼 수 있다. NK 세포에 의한 사멸은 항원에 대한 사전 감각이 필요하지 않은 접촉-의존성 비-식균 과정에서 촉발될 수 있다. 인간 NK 세포는 세포 표면 마커 CD16 및 CD56의 존재, 및 T 세포 수용체(CD3)의 부재를 특징으로 할 수 있다.

[0129] 성숙 NK 세포, NK 전구 세포, 또는 NK 전구 세포와 성숙 NK 세포의 혼합된 집단이 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 성숙 NK 세포는 특징적인 표면 마커(예를 들어, CD16 및 CD56) 및 NK 세포 기능을 갖고, 추가의 분화에 대한 잠재력이 결여된 커밋된(committed) NK 세포를 포함하거나 이것이다. NK 전구 세포는 통상의 림프구 전구세포(CLP)로부터 유래될 수 있다.

[0130] 본원에 기재된 NK 세포의 변형 이전에, NK 세포의 공급원을 대상체로부터 수득할 수 있다. NK 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직 및 종양을 비롯한 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, NK 세포는 Ficoll™ 분리 또는 자기 비드 단리와 같은 당업자에게 공지된 임의의 수의 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액의 유닛으로부터 수득될 수 있다. 당업계에서 이용가능한 임의의 수의 NK 세포주(예를 들어, NK-92 세포주)가 또한 사용될 수 있다.

[0131] NK 세포는 당업계에 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 항-CD20 항체와 함께 인큐베이션하거나 CD20-발현 세포와 공동-배양함으로써 자극될 수 있다. 일부 실시양태에서, NK 세포의 활성화 조건은 마커(예를 들어, CD25, CD69, CD137, CD16, CD56, CD96, CD226, TIGIT, KIR2DL5, 및/또는 NKG2D)의 발현을 평가함으로써 결정된다. 마커의 세포 표면 발현은 예를 들어 FACS 분석 또는 면역조직화학적 염색 기술을 통해 결정될 수 있다.

[0132] 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)이 또한 본원에 기재된 NK 세포에 대해 결정될 수 있다. ADCC는 세포독성 세포(예를 들어, 자연 살해(NK) 세포, 호중구, 및 대식세포)에 존재하는 Fc 수용체(FcR)에 결합된 분비된 항체가 이들 세포독성 이펙터 세포가 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하여 표적 세포를 사멸시킬 수 있게 하는 세포독성의 형태를 지칭한다. NK 세포의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337에 기재된 것과 같은 시험관내 ADCC 분석을 수행할 수 있다.

[0133] 본원에 기재된 면역 이펙터 세포는, 예를 들어 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 미국 특허 출원 공개 번호 20060121005에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 일반적으로 활성화 및 확장될 수 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0134] 키메라 항원 수용체

[0135] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)는 적어도 하나의 CAR을 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 CAR을 포함하는 면역 이펙터 세포는 (a) 세포의 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 세포의 도메인), (b) 막형단 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 막형단 도메인),

및 (c) 세포내 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 세포내 도메인)을 포함한다.

- [0136] 일부 실시양태에서, CAR은 예를 들어 표적 세포 상의 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1; C-형 렉틴-유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); TNF 수용체 패밀리 구성원 B 세포 성숙(BCMA); 전립선-특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나아제-유사 회귀 수용체 1(ROR1); Fms-유사 티로신 키나아제 3(FLT3); CD38; CD44v6; 암배아 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인테루킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메조텔린, 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2), 루이스(Y) 항원; 또는 CD24를 포함한다.
- [0137] 일부 실시양태에서, CAR은 하나 이상의 세포외 리더 도메인, 하나 이상의 세포외 힌지 도메인 및/또는 하나 이상의 세포내 공동-자극 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 N-말단에 리더 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인의 N-말단에 리더 서열을 포함하며, 여기서 리더 서열은 세포 처리 및 CAR의 세포막으로의 국소화 동안 항원 인식 도메인(예를 들어, scFv)으로부터 선택적으로 절단된다.
- [0138] 일부 실시양태에서, CAR은 예를 들어 세포외 도메인을 세포내 도메인에 연결하는 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 자연적으로 CAR의 하나 이상의 다른 도메인(들)과 회합된다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타, 또는 제타 사슬, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8(예를 들어, CD8 알파, CD8 베타), CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, ROR1, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFRR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (촉각), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, 또는 NKG2C 중 하나 이상을 포함한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, CAR은 하나 이상의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR의 세포내 도메인은 신호 활성화 및/또는 형질도입을 담당하는 적어도 하나의 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 도메인이거나 이들을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d 중 하나 이상으로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다. 이러한 공동자극 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1(PD1로도 공지됨), ICOS, LFA-1, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, 및 B7-H3을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0140] **KIR3DL3 억제제**
- [0141] 본 개시내용은 무엇보다도 KIR3DL3 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제 및 적어도 하나의 면역 세포 활성화제(예를 들어, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제 이전에 또는 실질적으로 동시에)와 접촉시켜 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제는 변형된 면역 이펙터 세포의 집단(예를 들어, 대상체에게 투여되기 전에 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성하기 위해 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉된 면역 이펙터 세포)과 조합하여 대상체에게 투여된다.
- [0142] HHLA2는 NK 세포 및 T 세포 기능을 조절하는 B7 패밀리 구성원이다. HHLA2는 다양한 종양 및 항원 제시 세포에서 광범위하게 발현되며, NK 세포 및 T 세포에 대한 활성화 및 억제 리간드 둘 모두로서 연루되어 있다. HHLA2는 TMIGD2에 대한 특이적 리간드이고, HHLA2 및 TMIGD2의 상호작용은 세포 증식 및 사이토카인 생산을 선택적으로 자극한다. HHLA2는 또한 T 세포 및 NK 세포 상의 수용체인 KIR3DL3에 결합하여, T 세포 및 NK 세포 활성화의 억제를 초래한다. 본 개시내용은 고형 종양 및 혈액학적 종양을 포함하는 다양한 암을 치료하기 위해 면역 세포 활성화제와 조합하여 사용하기 위한 KIR3DL3 억제제를 제공한다.
- [0143] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "KIR3DL3" 또는 "살해 세포 면역글로불린-유사 수용체 3DL3"은 NK 세포 및 T 세포에 의해 발현되는 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체 막횡단 당단백질 패밀리의 구성원을 지칭한다.

KIR3DL3은 또한 KIRC1, CD158Z, KIR3DL7, 및 KIR44로서 공지되어 있다. 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR) 유전자는 1 Mb 백혈구 수용체 복합체(LRC) 내의 염색체 19q13.4 상의 클러스터에서 발견되는 다형성 및 고도로 상동성인 유전자이다. KIR 유전자 클러스터의 유전자 함량은 일배체형마다 다르지만, 여러 "프레임워크" 유전자가 모든 일배체형 (KIR3DL3, KIR3DP1, KIR3DL4, 및 KIR3DL2)에서 발견된다. KIR 단백질은 세포의 면역글로불린 도메인(2D 또는 3D)의 수 및 긴 (L) 또는 짧은 (S) 세포질 도메인을 갖는지 여부에 의해 분류된다. 긴 세포질 도메인을 갖는 KIR 단백질은 면역 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)를 통한 리간드 결합 시 억제 신호를 전달하는 반면, 짧은 세포질 도메인을 갖는 KIR 단백질은 ITIM 모티프가 없고 대신에 TYRO 단백질 티로신 키나아제 결합 단백질과 회합하여 활성화 신호를 전달한다. 여러 KIR 단백질에 대한 리간드는 HLA 클래스 I 분자의 서브세트이며; 따라서, KIR 단백질은 면역 반응의 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. KIR3DL3 단백질은 N-말단 신호 서열, 3개의 Ig 도메인, 양으로 하전된 잔기가 결합된 막횡단 영역, 및 ITIM을 함유하는 긴 세포질 테일을 갖는다. KIR3DL3에는 다른 KIR에서 발견되는 줄기 영역이 없다.

[0144] 용어 "KIR3DL3"은 이의 단편, 변이체(예를 들어, 대립유전자 변이체), 및 유도체를 포함한다. 대표적인 인간 KIR3DL3 cDNA 및 인간 KIR3DL3 폴리펩티드 서열은 미국 국립 생명공학 정보 센터(NCBI)로부터 공개적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 적어도 하나의 인간 KIR3DL3 아이소타입이 공지되어 있다: 전사체(NP_703144.3)에 의해 암호화된 인간 KIR3DL3(NM_153443.4). 침팬지 KIR3DL3(XM_003316679.3 및 XP_003316727.3), 붉은털 원숭이 KIR3DL3(NM_001104552.2 및 NP_001098022.1), 마우스 KIR3DL3(NM_001310690.1 및 NP_001297619.1, NM_177749.4 및 NP_808417.2, NM_177748.2 및 NP_808416.1), 및 랫트 KIR3DL3((NM_181479.2 및 NP_852144.1)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 인간 이외의 유기체에서 KIR3DL3 오르소로그(ortholog)의 핵산 및 폴리펩티드 서열이 또한 공지되어 있다.

[0145] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 (예를 들어, 진단적 검정, 예컨대 면역조직화학(IHC), 웨스턴 블롯, 세포 간 유동, 또는 ELISA에서 평가된 바와 같이) KIR3DL3 또는 이의 단편에 대해 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 HHLA2에 대한 KIR3DL3 결합을 억제하는 능력을 나타낸다.

[0146] 항-KIR3DL3 항체 및 항원-결합 단편

[0147] KIR3DL3의 억제제, 예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 방법, 조성물, 및 제형이 본원에 개시된다. 예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 단편은 KIR3DL3 상의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0148] 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단클론성 항체를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어, 면역글로불린 Fc 영역을 포함하는 전장 항체를 포함하거나 또는 이것이다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어, 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 다중특이적 항체를 포함하거나 이것이며, 여기서 복수의 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적 항체 분자를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 친화도 성숙되거나 친화도 성숙되었다.

[0149] 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄(H) 가변 도메인 서열(VH), 및 경쇄(L) 가변 도메인 서열(VL)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 및 경쇄(절반 항체)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2개의 중쇄(H) 가변 도메인 서열 및 2개의 경쇄(L) 가변 도메인 서열을 포함하거나 이것이며, 이에 의해 2개의 항원 결합 부위, 예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일쇄 항체(scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디(Dab)(2가 및 이중특이적), 및 키메라(예를 들어, 인간화) 항체를 형성하며, 이는 재조합 DNA 기술을 사용하여 전체 항체의 변형 또는 새로이 합성된 것에 의해 생산될 수 있다. 이러한 기능적 항체 단편은 KIR3DL3과 선택적으로 결합하는 능력을 보유할 수 있다.

[0150] 항-KIR3DL3 항체의 항원-결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, VL, VH, CL, 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편; (ii) F(ab')₂ 단편, 힌지 영역에서 이황화 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) VH 도메인으로 이루어진 디아바디(dAb) 단편; (vi) 카멜리드 또는 카멜화된 가변 도메인; (vii) scFv; 및 (viii) 단일 도메인 항체를 포함할 수 있다. 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득할 수 있고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항-KIR3DL3 항체 및 항체 단편은

IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항체의 임의의 클래스, 및 항체의 임의의 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)로부터 유래될 수 있다. 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조는 단클론성 또는 다클론성일 수 있다. 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 인간, 인간화, CDR-이식되거나, 시험관내에서 생성될 수 있다. 항-KIR3DL3 항체 또는 단편은 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항-KIR3DL3 항체 또는 항원-결합 단편은 또한, 예를 들어, 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 가질 수 있다. 용어 "면역글로불린"(Ig)은 본원에서 용어 "항체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0151] VH 및 VL 영역은 "상보성 결정 영역"(CDR)이라고 하는 초가변 영역으로 세분될 수 있으며, "프레임워크 영역"(FR 또는 FW)이라고 하는 보다 보존된 영역으로 산재된다. 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)에는 3개의 CDR이 있고, 각각의 경쇄 가변 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)에는 3개의 CDR이 있다. 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 다수의 널리 공지된 스킴을 사용하여 정확하게 정의될 수 있다(예를 들어, Kabat, E. A., 등 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. 등 (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; 및 AbM definition using by Oxford Molecular's AbM antibody modeling software를 참조하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합됨).

[0152] 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH CDR에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 각각 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는 (b) 표 1의 VL CDR에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 각각 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 VH에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는 (a) 표 1의 VL에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 표 1의 중쇄에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (a) 표 1의 경쇄에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 서열번호: 1의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 2의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 3의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 14의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 15의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 16의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 표 1에 개시된 (a) 서열번호: 4의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 5의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 6의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 17의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 18의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 19의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 표 1에 개시된 (a) 서열번호: 7의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 8의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 9의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 20의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 21의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 22의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 10의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 10에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 23의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 23에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 12의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 12에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호: 25의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 25에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항

원-결합 단편은 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0162] 표 1. 예시적인 항-KIR3DL3 항체의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열.

클론	서열	서열번호
Hu26E10z 7p7 (NPX267)	중쇄	
	HCDR1 (IMGT) GYTFTSYN	서열번호: 1
	HCDR2 (IMGT) IYPGDAVT	서열번호: 2
	HCDR3 (IMGT) ARSGNYGNYEGFAY	서열번호: 3
	HCDR1 (Kabat) SYNIH	서열번호: 4
	HCDR2 (Kabat) YIYPGDAVTNYNQKFKG	서열번호: 5
	HCDR3 (Kabat) SGNYGNYEGFAY	서열번호: 6
	HCDR1 (조합된 Kabat/IMGT) GYTFTSYNIH	서열번호: 7
	HCDR2 (조합된 Kabat/IMGT) YIYPGDAVTNYNQKFKG	서열번호: 8
	HCDR3 (조합된 Kabat/IMGT) SGNYGNYEGFAY	서열번호: 9
	VH - 아미노산 서열 QAQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNIHWVRQAPGQGLEWMGYIYPG DAVTNYNQKFKGRVTMTADTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSGNYGNYEGFA YWGQGTLLTVSS	서열번호: 10
	VH - DNA 서열 CAGGCGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGC	서열번호: 11

GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCAGCTATAACATTCAT TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTATATTATCC GGGCGATGCGGTGACCAACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGA CCGCGGATACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGC GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCAACTATGGCAACTATGA AGGCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC	
중쇄 - 아미노산 서열 QAQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNIHWVRQAPQGLEWMGYIYPG DAVTNYNQKFKGRVTMTADTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARSGNYGNYEGFA YWQGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTWSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	서열번호: 12
중쇄 - DNA 서열 CAGGCGCAGCTGGTGAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGC GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCAGCTATAACATTCAT TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTATATTATCC GGGCGATGCGGTGACCAACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGA CCGCGGATACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGC GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCAACTATGGCAACTATGA AGGCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCA CCAAAGGCCCGAGCGTGTTCGCTGGCGCCGTGCAGCCGAGCACCAGCGAA AGCACCGCGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGAC CGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGC AGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAACGTGGATCATAAACCGAGCAA CACCAAAGTGATAAACGCGTGGAAGCAAATATGGCCCGCGTGCCCGCCGT GCCCCGGCGCCGAATTTCTGGGCGGCCGAGCGTGTTCGTTCCGCCGAAAC CGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAGCCAGGAAGATCCGGAAGTGAGTTAACTGGTATGTGGATGGCGT GGAAGTGATAACGCGAAACCAACCGCGCGAAGAAGAGTTTAAACAGCACCT ATCGCTGGTGAGCGTGTGACCGTGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGGCCTGCCGAGCAGCATTGAAAAAAC CATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGGAACCGCAGGTGTATACCTGCCGC CGAGCCAGGAAGAAATGACCAAAACCGAGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAA	서열번호: 13

[0164]

AGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGG AAAACAACATAAAACCACCCGCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC TGTATAGCCGCTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAAGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCTGGGCAA	
경쇄	
LCDR1 (IMGT) QDTQSY	서열번호: 14
LCDR2 (IMGT) RA	서열번호: 15
LCDR3 (IMGT) LQYDEFPYT	서열번호: 16
LCDR1 (Kabat) KASQDTQSYLS	서열번호: 17
LCDR2 (Kabat) RANRLVD	서열번호: 18
LCDR3 (Kabat) LQYDEFPYT	서열번호: 19

[0165]

LCDR1 (조합된 Kabat/IMGT) KASQDTQSYLS	서열번호: 20
LCDR2 (조합된 Kabat/IMGT) RANRLVD	서열번호: 21
LCDR3 (조합된 Kabat/IMGT) LQYDEFPYT	서열번호: 22
VL - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDTQSYLSWFQKPGKAPKTLIYRANRLVD GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK	서열번호: 23
VL - DNA 서열 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAAAGCGAGCCAGGATACCCAGAGCTATCTGAGCTGG TTTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACCCCTGATTATCGCGCGAACCG CCTGGTGGATGGCGTGCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATT TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATGCCT GCAGTATGATGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAA A	서열번호: 24
경쇄 - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDTQSYLSWFQKPGKAPKTLIYRANRLVD GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열번호: 25
경쇄 - DNA 서열 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAAAGCGAGCCAGGATACCCAGAGCTATCTGAGCTGG TTTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACCCCTGATTATCGCGCGAACCG CCTGGTGGATGGCGTGCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATT TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATGCCT GCAGTATGATGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAA ACGCACCGTGGCGGCGCCGAGCGTGTTATTTTCCGCCGAGCGATGAACAGCT GAAAAGCGGCACCGCGAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCG AAGCGAAAGTGCACTGGAAAGTGATAACGCGCTGCAGAGCGCAACAGCCA	서열번호: 26

[0166]

	GGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGC ACCCTGACCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGA AGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTGACCAAAAGCTTTAACCGCGGCG AATGC	
Hu12A10z 4p7	중쇄	
	HCDR1 (IMGT) GYTFTSYN	서열번호: 27
	HCDR2 (IMGT) IFPGDAGT	서열번호: 28
	HCDR3 (IMGT) ARSGYYGNYEGFAY	서열번호: 29
	HCDR1 (Kabat) SYNMH	서열번호: 30
	HCDR2 (Kabat) YIFPGDAGTNYNQKFKG	서열번호: 31
	HCDR3 (Kabat) SGYYGNYEGFAY	서열번호: 32
	HCDR1 (조합된 Kabat/IMGT) GYTFTSYNMH	서열번호: 33
	HCDR2 (조합된 Kabat/IMGT) YIFPGDAGTNYNQKFKG	서열번호: 34
	HCDR3 (조합된 Kabat/IMGT) SGYYGNYEGFAY	서열번호: 35
	VH - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGYIFP GDAGTNYNQKFKGRVTMTADTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSGYYGNYEGF AYWGQGLTVTVSS	서열번호: 36

[0167]

VH - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCG TGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCAGCTATAACATGCATT GGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTATATTTTCCG GGCGATGCGGGCACCAACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGAC CGCGGATACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCG AAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCTATTATGGCAACTATGAAG GCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC	서열번호: 37
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGYIFP GDAGTNYNQFKGRVTMTADTSTVYMESSLRSEDATVYYCARGSYGNIEGF AYWQGTLTVTSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK	서열번호: 38
중쇄 - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCG TGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCAGCTATAACATGCATT GGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTATATTTTCCG GGCGATGCGGGCACCAACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGAC CGCGGATACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCG AAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCTATTATGGCAACTATGAAG GCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACC AAAGGCCCAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGTGCAGCCGAGCACCAGCGAAA GCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACC GTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGT GCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCA GCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAACGTGGATCATAAACCGAGCAAC ACCAAAGTGGATAAACGCGTGGAAGCAAATATGGCCCGCGTGCCCGCCGTG CCCGGCGCCGGAATTTCTGGGCGGCCGAGCGTGTTCGTTTCCGCCGAAACC GAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGAGCCAGGAAGATCCGGAAGTGCAAGTTAACTGGTATGTGGATGGCGTG GAAGTGCATAACGCGAAAACCAACCGCGCGAAGAAGTTAACAGCACCTA TCGCGTGGTGAGCGTGTGACCGTGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG	서열번호: 39

[0168]

AATATAATGCAAAGTGAGCAACAAAGGCCTGCCGAGCAGCATTGAAAAAACC ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCAGGTGTATACCCTGCCGCC GAGCCAGGAAGAAATGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGCCAGCCGGA AAACAATAAAAACCAACCCGCCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCT GTATAGCCGCTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTA GCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCAGAAAAGCCTG AGCCTGAGCCTGGGCAAA	
경쇄	
LCDR1 (IMGT) QDIQSY	서열번호: 40
LCDR2 (IMGT) RA	서열번호: 41
LCDR3 (IMGT) LHYAEFPYT	서열번호: 42
LCDR1 (Kabat) KASQDIQSYLS	서열번호: 43
LCDR2 (Kabat) RANRLVD	서열번호: 44
LCDR3 (Kabat) LHYAEFPYT	서열번호: 45

[0169]

LCDR1 (조합된 Kabat/IMGT)	서열번호: 46
KASQDIQSYLS	
LCDR2 (조합된 Kabat/IMGT)	서열번호: 47
RANRLVD	
LCDR3 (조합된 Kabat/IMGT)	서열번호: 48
LHYAEFPYT	
VL - 아미노산 서열	서열번호: 49
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDIQSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRLVDG VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLHYAEFPYTFGGGTKVEIK	
VL - DNA 서열	서열번호: 50
GATATTAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATATTCAGAGCTATCTGAGCTGGT TTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACCTGATTATCGCGCGAACCGC CTGGTGGATGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTGCGACCTATTATGCCT GCATTATGCGGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGAAATTAA A	
경쇄 - 아미노산 서열	서열번호: 51
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDIQSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRLVDG VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLHYAEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	
경쇄 - DNA 서열	서열번호: 52
GATATTAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATATTCAGAGCTATCTGAGCTGGT TTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACCTGATTATCGCGCGAACCGC CTGGTGGATGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTGCGACCTATTATGCCT GCATTATGCGGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGAAATTAA ACGCACCGTGGCGGCGCCGAGCGTGTATTTTCCGCCGAGCGATGAACAGCT GAAAAGCGGCACCGCGAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATTTATCCGCGCG AAGCGAAAGTGAGTGAAAGTGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGCCA	

[0170]

	GGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGC ACCCTGACCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGA AGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTGACCAAAAGCTTTAACCGCGGCG AATGC	
Hu1G7z9	중쇄	
	HCDR1 (IMGT) GFTFSNYW	서열번호: 53
	HCDR2 (IMGT) IRLKSNNYAT	서열번호: 54
	HCDR3 (IMGT) TPFYGSSFPY	서열번호: 55
	HCDR1 (Kabat) NYWMN	서열번호: 56
	HCDR2 (Kabat) EIRLKSNNYATHYAESVKG	서열번호: 57
	HCDR3 (Kabat) FYGSSFPY	서열번호: 58
	HCDR1 (조합된 Kabat/IMGT) GFTFSNYWMN	서열번호: 59
	HCDR2 (조합된 Kabat/IMGT) EIRLKSNNYATHYAESVKG	서열번호: 60
	HCDR3 (조합된 Kabat/IMGT) FYGSSFPY	서열번호: 61
	VH - 아미노산 서열 ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRLKS NNYATHYAESVKGRTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPFYGSSFPYWGQ GTLVTVSS	서열번호: 62

[0171]

VH - DNA 서열 GAACTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCC TGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAACTATTGGATGAACT GGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCGGAAATTCGCCT GAAAAGCAACAATATGCGACCCATTATGCGGAAAGCGTGAAAGGCCGCTTTA CCATTAGCCGCGATAACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCACCCCGTTTTATGGCAGCAGCTTT CCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC	서열번호: 63
중쇄 - 아미노산 서열 ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRLKS NNYATHYAEVSKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPFYGSFPYWGQ GTLVTVSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK	서열번호: 64
중쇄 - DNA 서열 GAACTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCC TGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAACTATTGGATGAACT GGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCGGAAATTCGCCT GAAAAGCAACAATATGCGACCCATTATGCGGAAAGCGTGAAAGGCCGCTTTA CCATTAGCCGCGATAACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCACCCCGTTTTATGGCAGCAGCTTT CCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAAAG GCCCGAGCGTGTTCGCTGGCGCCGTGCAGCCGAGCACCAGCGAAAGCACC GCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGAG CTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTCCGGCGGTGCTGC AGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAG CCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAACGTGGATCATAAACCGAGCAACACCA AAGTGATAAACGCGTGAAAGCAAATATGGCCCCGCCGTGCCCGCCGTGCCCG GCGCCGGAATTTCTGGGCGGCCGAGCGTGTTCGTTTCCGCCGAAACCGAAA GATACCTGATGATTAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGT GAGCCAGGAAGATCCGGAAGTGCAAGTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAG TGCATAACGCGAAAACCAACCGCGCGAAGAAGTTAACAGCACCTATCGC GTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATA	서열번호: 65

[0172]

TAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGGCCTGCCGAGCAGCATTGAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCAGGTGTATACCTGCCGCCGAGCCAGGAAGAAATGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGAAAAACAACTATAAAACCAACCCCGCCGGTCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTCTGTATAGCCGCTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAA	
경쇄	
LCDR1 (IMGT) QDISNY	서열번호: 66
LCDR2 (IMGT) YT	서열번호: 67
LCDR3 (IMGT) QQGNALPFT	서열번호: 68
LCDR1 (Kabat) RASQDISNYLN	서열번호: 69
LCDR2 (Kabat) YTSILQL	서열번호: 70
LCDR3 (Kabat) QQGNALPFT	서열번호: 71
LCDR1 (조합된 Kabat/IMGT) RASQDISNYLN	서열번호: 72
LCDR2 (조합된 Kabat/IMGT) YTSILQL	서열번호: 73
LCDR3 (조합된 Kabat/IMGT) QQGNALPFT	서열번호: 74

[0173]

VL - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSILQLGV PSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQQGNALPFTFGGGTKVEIK	서열번호: 75
VL - DNA 서열 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCCGCGGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAGTGGT ATCAGCAGAAACCGGGCAAAGTGCCGAACTGCTGATTTATTATACCAGCATT TGCAGCTGGGCGTGCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTAT ACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATGTGGCGACCTATTATTGCCAG CAGGGCAACGCGCTGCCGTTTACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTA A	서열번호: 76
경쇄 - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKLLIYYTSILQLGV PSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQQGNALPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPAKRVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	서열번호: 77
경쇄 - DNA 서열 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCCGCGGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAGTGGT ATCAGCAGAAACCGGGCAAAGTGCCGAACTGCTGATTTATTATACCAGCATT TGCAGCTGGGCGTGCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTAT ACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATGTGGCGACCTATTATTGCCAG CAGGGCAACGCGCTGCCGTTTACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTA ACGCACCGTGGCGGCGCCGAGCGTGTTATTTTCCGCCGAGCGATGAACAGCT GAAAAGCGGCACCGCGAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCG AAGCGAAAGTGCAGTGGAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGC ACCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGATGCGTGCGA AGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTGACCAAAAGCTTTAACCAGCGGCG AATGC	서열번호: 78

[0174]

[0175]

항체를 생성하기 위한 파지 디스플레이 및 조합 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Ladner 등 미국 특허 번호 5,223,409; Kang 등 국제 공개 번호 WO 92/18619; Dower 등 국제 공개 번호 WO 91/17271; Winter 등 국제 공개 WO 92/20791; Markland 등 국제 공개 번호 WO 92/15679; Breitling 등 국제 공개 WO 93/01288; McCafferty 등 국제 공개 번호 WO 92/01047; Garrard 등 국제 공개 번호 WO 92/09690; Ladner 등 국제 공개 번호 WO 90/02809; Fuchs 등 (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay 등 (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85; Huse 등 (1989) Science 246:1275-1281; Griffiths 등 (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins 등 (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson 등 (1991) Nature 352:624-628; Gram 등 (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrard 등 (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom 등 (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; 및 Barbas 등 (1991) PNAS 88:7978-7982에 기재된 바와 같이, 이의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합됨).

[0176]

예를 들어, KIR3DL3 단백질을 검출하기에 적합한 항-KIR3DL3 항체는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 항체 카탈로그 #: FAB8919R, MAB8919, FAB8919G, FAB8919N, FAB8919S, FAB8919T, FAB8919U, 및 FAB8919V (R&D 시스템); 항체 AP52374PU-N (Origene); 항체 PA5-26178 (ThermoFisher Scientific); 항체 OAAB05761, OAAF08125, OAANO4122, OACA09134, OACA09135, OACD04988; 및 OASG01190 (Aviva Systems Biology)을 포함한다.

[0177]

항원-결합 단편

[0178]

본 개시내용은 무엇보다도 항-KIR3DL3 항원-결합 단편을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "항-KIR3DL3 항원-결합 단편"은 본원에 기재된 임의의 항체로부터 유래된 VH 또는 VL의 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 KIR3DL3 결합 부분을 함유하는 면역글로불린 분자의 적어도 일부를 포함하는 임의의 단백질 또는 펩티드-함유 분자를 포함하거나 또는 이것이다. 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득할 수

있고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 이러한 기능적 항체 단편은 KIR3DL3 과 선택적으로 결합하는 능력을 보유할 수 있다.

[0179] 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항원 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, VL, VH, CL, 및 CH1 도메인을 포함하는 1가 단편; (ii) F(ab')₂ 단편, 힌지 영역에서 이황화 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 이가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인을 포함하는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인을 포함하는 Fv 단편, (v) VH 도메인을 포함하는 디아바디(dAb) 단편; (vi) 카멜리드 또는 카멜화된 가변 도메인; (vii) scFv, VH 및 VL 영역의 융합 단백질; 또는 (viii) 단일 도메인 항체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이의 항-KIR3DL3 항원-결합 단편은 중쇄 및 경쇄(예를 들어, 반쪽 항체)를 포함하거나 이것이다.

[0180] 제조 방법

[0181] 본 개시내용은 다른 것들 중에서도, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 디스플레이 기술, 예컨대 효모 디스플레이, 파지 디스플레이, 또는 리보솜 디스플레이를 사용하여 식별된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하이브리도마 라이브러리(예를 들어, 포유류 하이브리도마 라이브러리, 예를 들어, 마우스 하이브리도마 라이브러리)를 사용하여 식별된 후, 상청액 스크리닝한다.

[0182] 항체를 생성하기 위한 조합적 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Ladner 등 미국 특허 번호 5,223,409; Kang 등 국제 공개 번호 WO 92/18619; Dower 등 국제 공개 번호 WO 91/17271; Winter 등 국제 공개 WO 92/20791; Markland 등 국제 공개 번호 WO 92/15679; Breitling 등 국제 공개 WO 93/01288; McCafferty 등 국제 공개 번호 WO 92/01047; Garrard 등 국제 공개 번호 WO 92/09690; Ladner 등 국제 공개 번호 WO 90/02809; Fuchs 등 (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay 등 (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85; Huse 등 (1989) Science 246:1275-1281; Griffths 등 (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins 등 (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson 등 (1991) Nature 352:624-628; Gram 등 (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad 등 (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom 등 (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; 및 Barbas 등 (1991) PNAS 88:7978-7982에 기재된 바와 같이, 이의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합됨).

[0183] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 종으로부터 유래될 수 있다. 인간화 항체는 항원 결합에 필요하지 않은 인간 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄의 일부 또는 모든 아미노산 (예를 들어, 가변 도메인의 불변 영역 및/또는 프레임워크 영역)을 사용하여 동족, 비인간 항체의 경쇄 또는 중쇄로부터의 상응하는 아미노산을 대체하는 재조합 DNA 기술에 의해 생산된 항체이다. 예로서, 주어진 항원에 대한 무린 항체의 인간화 버전은 중쇄 및 경쇄 둘 모두에 다음을 가지고 있다: (1) 인간 항체의 불변 영역; (2) 인간 항체의 가변 도메인으로부터의 FR; 및 (3) 무린 항체로부터의 CDR. 인간 FR은 마우스 FR 서열에 대한 가장 높은 서열 상동성에 기반하여 선택될 수 있다. 필요한 경우, 인간 FR의 하나 이상의 잔기를 무린 항체에서 상응하는 위치의 잔기로 변경하여 표적에 대한 인간화 항체의 결합 친화도를 보존할 수 있다. 이러한 변화를 때때로 "역 돌연변이"라고 한다. 유사하게, 목적하는 이유, 예를 들어 표적에 대한 안정성 또는 친화성 때문에 무린 서열로 다시 복귀하도록 정방향 돌연변이가 이루어질 수 있다. 인간화 항체는 일반적으로 키메라 인간 항체에 비해 인간에서 면역 반응을 유도할 가능성이 낮는데, 이는 전자가 상당히 적은 비-인간 구성요소를 함유하기 때문이다.

[0184] 비-인간 항체를 인간화하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 본 개시내용에 따른 인간화 항체를 제조하는 적합한 방법은 예를 들어, Winter EP 0 239 400; Jones 등, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann 등, Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen 등, Science 239: 1534-1536 (1988); Queen 등, Proc. Nat. Acad. Sci USA 86:10029 (1989); 미국 특허 6,180,370; 및 Orlandi 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3833 (1989)에 기재되어 있으며; 각각의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 통합된다. 일반적으로, 비-인간(예를 들어, 무린) CDR의 인간 항체로의 이식은 다음과 같이 달성된다. VH 및 VL을 암호화하는 cDNA는 하이브리도마로부터 단리되고, CDR을 포함하는 VH 및 VL을 암호화하는 핵산 서열은 시퀀싱에 의해 결정된다. CDR을 암호화하는 핵산 서열은 인간 항체 VH 또는 VL 코딩 서열의 상응하는 영역 내로 삽입되고, 목적하는 아이소타입(예를 들어, CH에 대한 γ 1 및 CL에 대한 κ)의 인간 불변 영역 유전자 분절에 부착된다. 인간화 중쇄 및 경쇄 유전자는 가용성 인간화 항체를 생산하기 위해 포유류 숙주 세포(예를 들어, CHO 또는 NSO 세포)에서 공동-발현된다. 항체의 대규모 생산을 용이하게 하기 위해, 생산자 라인에서 예를 들어 DHFR 유전자 또는 GS 유전자를 사용하여 높은 발현자를 선택하는 것이 종종 바람직하다.

- [0185] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 항체를 포함하거나 또는 이것이다. 완전 인간 항체는 인간 대상체의 치료적 치료에 특히 바람직할 수 있다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하여 상기 기재된 파지 디스플레이 방법을 포함하는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,444,887 및 4,716,111; 및 PCT 공개 WO 98/46645, WO 98/60433, WO 98/24893, WO 98/16664, WO 96/34096, WO 96/33735, 및 WO 91/10741을 참조하고; 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합됨). 기술은 또한 예를 들어, Cole 등, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Riss, (1985); 및 Boerner 등, J. Immunol., 147(1):86-95, (1991)에서 인간 단클론성 항체의 제조에 이용가능하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.
- [0186] **핵산**
- [0187] 본 개시내용은 다른 것들 중에서도, 본원에 기재된 KIR3DL3 결합제 (예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 본원에 개시된 하나 이상의 중쇄, VH 도메인, 중쇄 FR, 중쇄 CDR, 중쇄 불변 도메인, 경쇄, VL 도메인, 경쇄 FR, 경쇄 CDR, 경쇄 불변 도메인, 또는 다른 면역글로불린 유사 서열, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산을 포함한다. 이러한 핵산은 벡터 내에 존재할 수 있다. 이러한 핵산은 세포, 예를 들어, 치료가 필요한 대상체의 세포 또는 항체의 생산을 위한 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 생산을 위한 포유류 세포의 계능에 존재할 수 있다.
- [0188] 본원에 기재된 KIR3DL3 결합제를 암호화하는 핵산(예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 특정 세포 유형 또는 유기체에서의 발현을 위해 최적화된 코돈을 포함하도록 변형될 수 있다. 코돈 최적화된 서열은 합성 서열이고, 바람직하게는 비-코돈 최적화된 모체 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화되는 동일한 폴리펩티드 (또는 전장 폴리펩티드와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 전장 폴리펩티드의 생물학적 활성 단편)를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 KIR3DL3 결합제를 암호화하는 핵산의 코딩 영역은, 전체적으로 또는 부분적으로, 특정 세포 유형(예를 들어, 진핵 세포 또는 원핵 세포)에 대한 코돈 사용을 최적화하기 위해 변경된 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 인간화된 중쇄 (또는 경쇄) 가변 영역에 대한 코딩 서열은 박테리아 세포에서의 발현을 위해 최적화될 수 있다. 대안적으로, 코딩 서열은 포유류 세포(예를 들어, CHO 세포)에서의 발현을 위해 최적화될 수 있다. 이러한 서열은 코돈-최적화된 서열로서 기재될 수 있다.
- [0189] 본 개시내용의 핵산 작제물은 당업계에 공지된 방법에 의해 발현 벡터 또는 바이러스 벡터에 삽입될 수 있으며, 핵산은 발현 제어 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 이의 단편을 포함하는 벡터가 본 개시내용에 의해 추가로 제공된다. 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 이의 단편은 임의의 적합한 벡터로 클로닝될 수 있고, 임의의 적합한 숙주를 형질전환 또는 형질감염시키는 데 사용될 수 있다. 벡터의 선택 및 이를 구성하는 방법은 당업자에게 통상적으로 공지되어 있다(예를 들어, "Recombinant DNA Part D," Methods in Enzymology, Vol. 153, Wu 및 Grossman, eds., Academic Press (1987) 참조).
- [0190] 예를 들어, 전기영동, 칼슘 포스페이트 침전, DEAE-텍스트란 형질감염, 또는 리포펙션을 포함하는 통상적으로 사용되는 기술은 외래 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 원핵 또는 진핵 숙주 세포에 도입하는 데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 벡터는 적절한 경우 그리고 벡터가 DNA 또는 RNA인 지의 여부를 고려하여, 벡터가 도입되는 숙주의 유형(예를 들어, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물)에 특이적인 전사 및/또는 번역 개시 및/또는 종결 코돈과 같은 조절 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 숙주 세포의 속에 특이적인 조절 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 숙주의 종에 특이적인 조절 서열을 포함한다.
- [0191] 복제 시스템 및 삽입된 핵산에 추가하여, 핵산 작제물은 형질전환되거나 형질감염된 숙주의 선택을 가능하게 하는 하나 이상의 마커 유전자를 포함할 수 있다. 예시적인 마커 유전자는, 예를 들어, 살생물제 내성(예를 들어, 항생제 또는 중금속에 대한 내성) 또는 원형양성(protothrophy)을 제공하기 위한 영양요구성 숙주에서의 상보성을 포함한다.
- [0192] 발현 벡터는 상기 기재된 바와 같이 단리된 또는 정제된 핵산에 작동 가능하게 연결된 천연 또는 비천연 프로모터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 강한, 약한, 유도성, 조직-특이적, 및/또는 발달-특이적인 프로모터의 선택은 당업자의 기술 내에 있다. 유사하게, 상기 기재된 바와 같은 핵산을 프로모터와 조합하는 것은 또한 당업자의 기술 내에 있다.
- [0193] 적합한 벡터는 증식 및 확장을 위해 및/또는 발현을 위해 설계된 것을 포함한다. 예를 들어, 클로닝 벡터는 pUC 시리즈, pBluescript 시리즈(Stratagene, LaJolla, Calif.), pET 시리즈(Novagen, Madison, Wis.), pGEX 시리즈

즈(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), 또는 pEX 시리즈(Clontech, Palo Alto, Calif.)로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대, λ GT10, λ GT11, λ ZapII(Stratagene), λ EMBL4, 및 λ NM1149가 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 식물 발현 벡터의 예는 pBI110, pBI101.2, pBI101.3, pBI121, 또는 pBIN19(Clontech)를 포함한다. 사용될 수 있는 동물 발현 벡터의 예는 pEUK-C1, pMAM, 또는 pMAMneo(Clontech)를 포함한다. TOPO 클로닝 시스템(Invitrogen, Carlsbad, Calif.)이 또한, 제조업체 권고에 따라 사용될 수 있다.

[0194] 클로닝 및/또는 발현에서 이들의 기능을 최적화하기 위해, 본원에 기재된 KIR3DL3 결합제를 암호화하는 핵산의 단리를 돕기 위해, 또는 세포 내로의 핵산의 도입을 개선하기 위해, 추가의 서열이 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 첨가될 수 있다. 클로닝 벡터, 발현 벡터, 어댑터, 및 링커의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다(예를 들어, Sambrook 등, Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2d edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); 및 Ausubel 등, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)를 참조하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합됨).

[0195] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 핵산 및 벡터는 단리 및/또는 정제된다. 본 개시내용은 또한, 선택적으로 벡터의 형태로, 단리된 또는 정제된 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 단리된 핵산 및 벡터는 예를 들어, 알칼리/SDS 처리, CsCl 결합, 컬럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동, 및/또는 당업계에 널리 공지된 다른 기술을 포함하는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 조성물은 본원에 추가로 기재된 바와 같은 다른 구성요소를 포함할 수 있다.

[0196] 핵산을 벡터 내로 삽입하기 위한 당업자에게 공지된 임의의 방법은 전사 및/또는 번역 제어 신호의 제어 하에 본원에 기재된 항-인간 KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 발현 벡터를 작제하는 데 사용될 수 있다. 이들 방법은 시험관내 재조합 DNA 및 합성 기술 및 생체내 재조합을 포함할 수 있다(예를 들어, 상기 Ausubel; 또는 상기 Sambrook 참조).

[0197] *동일한 에피토프에 결합하는 항체*

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 표 1에 제시된 KIR3DL3-결합 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 항체 단편을 포함한다. 따라서, 추가의 항체 및 항체 단편은 KIR3DL3 결합 검정에서 본원에 기재된 다른 항체와 교차-경쟁하는(예를 들어, 통계적으로 유의한 방식으로 결합을 경쟁적으로 억제하는) 이들의 능력에 기반하여 식별될 수 있다. 본원에 기재된 항체 및 항체 단편의 KIR3DL3 단백질(예를 들어, 인간 KIR3DL3)에 대한 결합을 억제하는 테스트 항체의 능력은 테스트 항체가 KIR3DL3에 대한 결합에 대해 해당 항체 또는 항체 단편과 경쟁할 수 있음을 입증하고; 이러한 항체는 비-제한적인 이론에 따라 그가 경쟁하는 항체 또는 항체 단편과 동일하거나 관련된 (예를 들어, 구조적으로 유사하거나 공간적으로 근접한) KIR3DL3 단백질 상의 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서 KIR3DL3 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 인간 또는 인간화 단클론성 항체이다. 이러한 인간 또는 인간화 단클론성 항체는 본원에 기재된 바와 같이 제조되고 단리될 수 있다.

[0199] *KIR3DL3 유전자 발현 조절제*

[0200] 유전자 발현을 조절하는 KIR3DL3 억제제, 예를 들어, miRNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas 가이드 시스템, TALEN, 또는 ZFN을 포함하는 방법, 조성물, 및 제형이 본원에 개시된다.

[0201] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 유전자 발현 조절제를 포함하거나 이것이다. 유전자 발현 조절제는 RNAi 분자(예를 들어, 이중-가닥 RNA(dsRNA), 단일 가닥 RNA(ssRNA), 마이크로 RNA(miRNA), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)) 및 삼중체-형성 올리고뉴클레오타이드(TFO))를 포함할 수 있다. 유전자 발현 조절제는 또한 임의의 상기 RNA 분자의 변형된 버전을 포함할 수 있고, 따라서 합성 화학적으로 변형된 RNA를 포함할 수 있다.

[0202] 일부 실시양태에서, RNAi는 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)에서 KIR3DL3의 수준을 감소시키는 miRNA일 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi는 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)에서 KIR3DL3의 수준을 감소시키는 shRNA일 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi는 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)에서 KIR3DL3의 수준을 감소시키는 siRNA일 수 있다. miRNA 및 siRNA를 사용한 KIR3DL3 발현의 조절은 예를 들어, Nutalai 등, Genes (Basel). 2019 ;10(8):603에 기재되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0203] KIR3DL3 발현을 감소시키기 위한 상업적으로 이용가능한 siRNA 및 shRNA는 shRNA 생성물 # TF303684,

TR303684, TG303684, TL303684, 및 TL303684V (HexaBiogen Groupe CliniSciences); shRNA 생성물 # sc-60892-SH 및 sc-60892-V (Santa Cruz Biotechnology, Inc.); siRNA 생성물 # SR314516 (HexaBiogen Groupe CliniSciences); 및 siRNA 생성물 # sc-60892 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.)을 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 엔도뉴클레아제를 포함하거나 이것이다. 엔도뉴클레아제는 게놈의 목적하는 위치에서 이중-가닥 DNA에 절단을 생성하고 숙주 세포의 메커니즘을 사용하여 예를 들어 상동성 재조합 또는 비상동성 말단-결합을 사용하여 절단을 복구할 수 있다. 유전자 편집에 사용될 수 있는 엔도뉴클레아제 클래스는 클러스터링된 규칙적으로 간격을 둔 짧은 회문 반복(들)(CRISPR), 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제 (TALEN)(예를 들어, 미국 특허 번호 8,697,853; 뿐만 아니라 미국 공개 번호 20150118216, 20150079064, 및 20140087426 참조), 징크-핑거 뉴클레아제(ZFN)(예를 들어, 미국 특허 번호 8,956,828; 8,921,112; 8,846,578; 8,569,253 참조), 메가뉴클레아제(예를 들어, 미국 특허 번호 8,802,437, 8,445,251 및 8,338,157; 및 미국 공개 번호 20130224863, 20110113509 및 20110033935 참조), 및 귀소 엔도뉴클레아제(예를 들어, 미국 공개 번호 20150166969; 및 미국 특허 번호 9,005,973 참조)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0205] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 CRISPR/Cas 시스템이거나 이들을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "CRISPR" 또는 "KIR3DL3에 대한 CRISPR" 또는 "KIR3DL3을 억제하는 CRISPR"은 클러스터링된 규칙적으로 이격된 짧은 회문 반복의 세트 또는 이러한 반복의 세트를 포함하는 시스템을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같은, "Cas"는 CRISPR-연관 단백질을 지칭한다. "CRISPR/Cas 시스템"은 CRISPR 및 Cas로부터 유래된 시스템을 지칭하고, 이는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, NK 세포 또는 T 세포에서 KIR3DL3 유전자를 침묵시키거나 돌연변이시키는 데 사용될 수 있다.

[0206] KIR3DL3 발현을 조절하기 위한 상업적으로 이용가능한 CRISPR 작제물은 CRISPR 생성물 # KN224383, KN224383BN, KN224383RB, 및 KN224383LP (Origene Technologies); CRISPR 생성물 # K1151421, K1151401, K1151402, K1151403, K1151404, K1151405, K1151406, K1151407, K1151408, 및 K1151411 (Applied Biological Materials); 및 CRISPR 생성물 # sc-406227, sc-406227-K0-2, sc-406227-HDR-2, sc-406227-NIC, 및 sc-406227-NIC-2 (Santa Cruz Biotechnology)를 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 TALEN이거나 이들을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "TALEN" 또는 "KIR3DL3에 대한 TALEN" 또는 "KIR3DL3을 억제하는 TALEN"은 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제, 예를 들어 NK 세포 또는 T 세포와 같은 면역 이펙터 세포에서 KIR3DL3 유전자를 편집하는 데 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제를 지칭한다.

[0208] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 ZFN이거나 이들을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "ZFN" 또는 "징크 핑거 뉴클레아제" 또는 "KIR3DL3에 대한 ZFN" 또는 "KIR3DL3을 억제하는 ZFN"은 본원에 기재된 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)에서 KIR3DL3 유전자를 편집하는 데 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 징크 핑거 뉴클레아제를 지칭한다.

[0209] **탈메틸화제**

[0210] 일부 실시양태에서, KIR3DL3 억제제는 탈메틸화제를 포함하거나 이것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "탈메틸화제"는 메틸화를 억제할 수 있는 화학 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 탈메틸화제는, 예를 들어, Trundley 등, Immunogenetics (2006) 57: 904-916에 기재된 바와 같은 5-아자-2-데옥시사이티딘(Aza)을 포함하거나 이것이며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시양태에서, 탈메틸화제는 5-아자사이티딘을 포함하거나 이것이다. 몇몇 실시양태에서, 탈메틸화제는 1-β-D-아라비노푸라노실-5-아자사이티딘이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 탈메틸화제는 디하이드로-5-아자사이티딘이거나 이들을 포함한다.

[0211] **면역 세포 활성화제**

[0212] 적어도 하나의 면역 세포 활성화제, 예를 들어, 사이토카인 제제, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 당단백질, 또는 외인성 세포를 포함하는 방법, 조성물, 및 제형이 본원에 개시된다.

[0213] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 세포 활성화제"는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)를 활성화시킴으로써, (예를 들어, 인터루킨의 증식 및/또는 내인성 발현을 증가시킴으로써) 면역 이펙터 세포를 변형시키는 제제를 지칭한다. 면역 세포 활성화제는 사이토카인 제제(예를 들어, 인터루킨, 예를 들어, 사이토카인(예를 들어, IL-2, IL-15, IL-12, IL-17, 및/또는 IL-18)), 항체 또는 이의 단편(예를 들어, 공동자극 항체 또는 이의 단편), 폴리펩티드, 당단백질, 외인성 세포(예를 들어, 인공 항원 제시 세포), 핵산, 항생제, 항염증제, 키메라 항원 수용체, 성장 인자, 효소, 융합 단백질, 합성 분자, 유기 분자(예를 들어, 소분

자), 탄수화물, 지질, 호르몬, 마이크로솜, 유도체 또는 이의 변이체, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 면역 세포 활성화제는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포에 내인성으로 발현되거나 외인성일 수 있다. 면역 세포 활성화제는 수용체, 항원 결정기, 또는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포 상에 존재하는 다른 결합 부위와 같은 임의의 세포 모이어티에 결합할 수 있다. 면역 세포 활성화제는 세포 내로 확산되거나 수송될 수 있으며, 여기서 세포내에서 작용할 수 있다. 면역 활성화제는 하나 이상의 체크포인트 단백질(예를 들어, 4-1BB, CD40, CD28, OX40, GITR, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TGF- β , 또는 LAG-3), 효소(예를 들어, CD39 또는 CD73), 및/또는 수용체(예를 들어, CTLA-4 또는 CD3)의 억제 활성을 감소시키거나 차단하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 소분자일 수 있다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 본원에 기재된 면역 세포 활성화제와 접촉시키는 것은 면역 이펙터 세포에 의한 적어도 하나의 인터루킨(예를 들어, 사이토카인)의 증식을 증가시키고/시키거나 내인성 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시키는 것은, 예를 들어, 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해 증식을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시키는 것은, 예를 들어, 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해, 본원에 기재된 적어도 하나의 인터루킨의 내인성 발현을 증가시킨다.

[0215] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 사이토카인 체제를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 인터루킨이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-2, IL-15, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IFN γ , 또는 TNF α 이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-2이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-15이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-12이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-17이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-18이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 IL-21이거나 이들을 포함한다.

[0216] IL-2는 IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21을 포함하는 사이토카인 패밀리의 구성원이며, 여기서 이 패밀리의 각 구성원은 4개의 알파 나선 번들을 갖는다. IL-2는 T 세포 성장 인자일 수 있으며 *생체내*에서 CD4⁺ 헬퍼 T 세포 및 CD8⁺ T 세포 둘 모두에 의해 내인성으로 분비된다. IL-2는 IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) 및 IL-2R(CD132)의 3개의 사슬로 이루어진 IL-2 수용체 복합체를 통해 신호를 보낸다. 일부 실시양태에서, IL-2는 IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) 및/또는 IL-2R(CD132)에 결합하여 본원에 기재된 면역 이펙터 세포 또는 면역 이펙터 세포의 증식을 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, IL-2는 T 세포(예를 들어, CD4⁺ 헬퍼 T 세포 및/또는 CD8⁺ T 세포)를 확장시킨다. 일부 실시양태에서, IL-2는 Treg를 실질적으로 확장시키지 않는다. 일부 실시양태에서, IL-2는 세포독성을 향상시키고/시키거나 NK 세포를 확장시킨다.

[0217] 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 사이토카인 신호전달의 억제인자(예를 들어, 내인성 억제인자)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 체제는 사이토카인 신호전달 억제자(SOCS) 단백질이거나 이들을 포함한다.

[0218] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 공동자극 소분자를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CD3, 4-1BB, CD40, CD28, OX40, GITR, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TGF- β 또는 LAG-3에 결합한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 소분자는 CD3, 4-1BB, CD40, CD28, OX40, GITR, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TGF- β , LAG-3, CD39, 또는 CD73에 결합한다.

[0219] 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-CD3 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD3 항체는 OKT3 (또한 뮤로모넵-CD3 또는 오르소클론 OKT3으로 알려짐)이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD3 항체 또는 이의 단편은 T 세포 항원 수용체와 연관된 T 세포 분자, T3에 결합하여 T 세포의 활성화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 항-CD3 항체 또는 이의 단편과 접촉시키는 것은, 예를 들어, 항-CD3 항체 또는 이의 단편과 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해 면역 이펙터 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 항-CD3 항체 또는 이의 단편과 접촉시키면, 예를 들어 항-CD3 항체 또는 이의 단편과 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해 면역 이펙터 세포의 증식이 향상된다.

[0220] 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-4-1BB 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-CD40 항체 또는 이의 단편이거나 이

들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-CD28 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-OX40 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-GITR 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-CTLA-4 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-PD-L1 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-PD-L2 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-TIM-3 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-TGF- β 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-LAG-3 항체 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다.

[0221] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 공동자극 폴리펩티드를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 공동자극 폴리펩티드는 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드는 인간 HHLA2의 세포의 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드는 인간 IgG Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드는 인간 IgG Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, IgG는 IgG1이다. 일부 실시양태에서, 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포에서 KIR3DL3에 결합한다. 일부 실시양태에서, 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드는 본원에 기재된 면역 이펙터 세포에서 KIR3DL3과 HHLA2 사이의 상호작용을 차단한다. 가용성 HHLA2 Fc 융합 폴리펩티드는 W02014/133728에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0222] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 당단백질이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 당단백질은 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 피브로넥틴은 막-스패닝 인테그린에 결합하는 것으로 공지된 세포의 기질의 내인성으로 발현된 고분자량(~440kDa) 당단백질이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 재조합 인간 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 재조합 인간 피브로넥틴 단편은 중심 세포-결합 도메인, 헤파린-결합 도메인 II, 및 CS1-서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편은 RetroNectin®(Takara Bio Inc.)이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편(예를 들어, RetroNectin®)과 접촉시키면, 예를 들어, 피브로넥틴 단백질 또는 이의 단편과 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해 본원에 기재된 면역 이펙터 세포의 증식이 증가한다.

[0223] 일부 실시양태에서, 면역 세포 활성화제는 공동자극 외인성 세포를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 공동자극 외인성 세포는 인공 항원 제시 세포(aAPC)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, aAPC는 K562-기반 aAPC를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 aAPC와 접촉시키는 것은, 예를 들어 aAPC와 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해 면역 이펙터 세포 자극을 향상시키기 위해 면역 이펙터 세포의 사이토카인 생산(예를 들어, IL-2 생산)을 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 aAPC와 접촉시키면, 예를 들어, aAPC와 접촉하지 않은 면역 이펙터 세포에 비해 면역 이펙터 세포의 증식이 향상된다.

[0224] 치료 방법

[0225] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태)를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제는 본원에 기재된 하나 이상의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편이거나 이들을 포함한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공하며, 억제제로 사용하기 위해 표 1에서 발견되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공하며, 이는 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 사용하기 위해 표 1에서 발견되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도를 제공하며, 이는 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 표 1에서 발견되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0227] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는

병태)를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 이전에, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포의 집단을 본원에 기재된 적어도 하나의 면역 세포 활성화제 및 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성하였다.

[0228] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 또한 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태)를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물을 전달하는 단계 및 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 이전에, 면역 이펙터 세포의 집단을 적어도 하나의 면역 세포 활성화제와 접촉시킴으로써, 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 형성하였다.

[0229] 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 약제학적 조성물은 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 치료하거나 대상체에서 면역 반응을 자극하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0230] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여한 다음 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물과 실질적으로 동시에 (예를 들어, 주사에 의한 공동-투여) 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물은 (예를 들어, 주사에 의해) 대상체에게 투여된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물은 면역 이펙터 세포를 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 접촉시킨 후 약 3시간 미만 내에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물은 면역 이펙터 세포를 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)와 접촉시킨 후 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분, 약 10분, 약 30분, 또는 약 45분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 또는 약 3시간 미만 내에 대상체에게 투여된다.

[0232] 본원에 기재된 방법으로 치료될 대상체는 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 가질 위험이 있는 환자)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)는 대상체에게 대해 자가, 동종이형, 또는 이종일 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제, 절차 또는 방식과 조합하여 본원에 기재된 투약 레지멘에 따라 대상체에게 투여될 수 있다.

[0233] 본원에 기재된 면역 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)를 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물로 대상체에서 암 또는 종양을 치료(예를 들어, 진행을 감소, 억제 또는 지연시키는 것 중 하나 이상)하는 방법이 제공된다. 대상체는 성인 또는 소아 암 형태를 가질 수 있다. 암은 초기, 중간 또는 말기, 또는 전이성 암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 예를 들어 본원에 기재된 사이토카인 제제를 포함하는 치료제에 내성인 암을 갖는다.

[0234] 본원에 기재된 면역 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)를 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 포함하는 약제학적 조성물로 대상체에서 암의 징후 또는 증상을 치료(예를 들어, 진행을 감소, 억제 또는 지연시키는 것 중 하나 이상)하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 암의 발병을 지연시키거나, 이

의 진행을 늦추거나, 이의 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 암의 생리학적 징후 또는 증상은 종양 부피의 증가, 암 세포 수의 증가, 전이 수의 증가, 기대 수명의 감소, 암 세포 증식의 증가, 및/또는 또는 암 세포 생존의 증가이거나, 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암의 신체적 징후 또는 증상은 피부 병변(예를 들어, 덩어리 또는 점), 체중 감소, 소화 장애, 불편함, 피로, 통증, 삼킴 곤란, 기침, 비정상적인 출혈 및/또는 분비물, 장 및/또는 방광 습관의 변화, 및/또는 정신적 혼란이거나, 이를 포함한다.

[0235] 암은 고형암, 혈액암(예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종) 또는 전이성 병변을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 고형암의 예는 악성종양, 예를 들어, 육종 및 암종, 예를 들어, 폐, 유방, 난소, 림프양, 위장(예를 들어, 결장), 항문, 생식기 및 비뇨생식관(예를 들어, 신장, 요상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS(예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 두경부, 피부(예를 들어, 흑색종, 예를 들어, 피부 흑색종), 췌장, 및 뼈(예를 들어, 척색종)에 영향을 미치는 것들과 같은 다양한 혈관계의 선암종을 포함한다.

[0236] 일부 실시양태에서, 암은 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC)(예를 들어, 편평상피 및/또는 비-편평상피 조직을 갖는 비-소세포 폐암(NSCLC), 또는 NSCLC 선암종), 또는 소세포 폐암(SCLC)), 피부암(예를 들어, 머켈 세포 암종 또는 흑색종(예를 들어, 진행된 흑색종)), 난소암, 중피종, 방광암, 연조직 육종(예를 들어, 혈관주위세포종(HPC)), 골암(뼈 육종), 신장암(예를 들어, 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종)), 간암(예를 들어, 간세포 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군(MDS), 전립선암, 유방암(예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 하나, 둘 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암), 결장직장암(예를 들어, 재발한 결장직장암 또는 전이성 결장직장암, 예를 들어, 미세부수체 불안정한 결장직장암, 미세부수체 안정한 결장직장암, 불일치 복구 능숙한 결장직장암, 또는 불일치 복구 결핍된 결장직장암), 비인두 암, 십이지장 암, 자궁내막 암, 췌장암, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)), 항문암, 위-식도암, 갑상선암(예를 들어, 역형성 갑상선 암종), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종), 신경내분비 종양(NET)(예를 들어, 비전형 폐 유암종), 림프증식성 질환(예를 들어, 이식후 림프증식성 질환), 림프종(예를 들어, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종), 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 또는 백혈병(예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프양 백혈병)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 신장 세포 암종을 가지고 있다.

[0237] 일부 실시양태에서, 암은 뇌종양, 예를 들어, 교모세포종, 신경교육종, 또는 재발성 뇌종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장암, 예를 들어 진행성 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어, 흑색종(예를 들어, II기 내지 IV기 흑색종, HLA-A2 양성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종, 또는 전이성 흑색종), 또는 머켈 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신장 세포 암종(RCC)(예를 들어, 전이성 신장 세포 암종)이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방암 또는 IV기 유방 암종, 예를 들어 삼중 음성 유방암(TNBC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 바이러스-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 항문관암(예를 들어, 항문관의 편평 세포 암종)이다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종)이다. 일부 실시양태에서, 암은 위암(예를 들어, 엡슈타인 바르 바이러스(EBV) 양성 위암, 또는 위 또는 위-식도 접합부 암종)이다. 일부 실시양태에서, 암은 두경부암(예를 들어, HPV 양성 및 음성 두경부의 편평 세포암(SCCHN))이다. 일부 실시양태에서, 암은 비인두암(NPC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장직장암, 예를 들어, 재발한 결장직장암, 전이성 결장직장암, 예를 들어, 미세부수체 불안정한 결장직장암, 미세부수체 안정한 결장직장암, 불일치 복구 기능 결장직장암, 또는 불일치 복구 결핍된 결장직장암이다.

[0238] 일부 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종, 예를 들어, 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)(예를 들어, 재발성 또는 불응성 HL 또는 DLBCL)이다. 일부 실시양태에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종이다.

[0239] 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여는 임의의 편리한 방식(예를 들어, 주사, 섭취, 수혈, 흡입, 이식(implantation) 또는 이식(transplantation))으로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경동맥, 피하로, 정맥내로, 진피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내, 근육내로, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비경구로(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.

다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대상체의 염증 부위, 국소 질환 부위, 림프절, 기관, 종양, 또는 감염 부위에 직접 주사될 수 있다.

[0240] 본원에 기재된 방법으로 치료되는 대상체는 포유동물(예를 들어, 영장류, 마우스, 인간화 마우스, 랫트, 비-인간 포유동물, 가축, 예컨대 개, 고양이, 소, 또는 말)일 수 있고, 바람직하게는 인간(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 가질 위험에 있는 환자)이다. 대상체는 암의 동물 모델, 예컨대 인간-유래 암의 이종이식 동물 모델일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화학요법, 방사선 요법, 표적화 요법, 및/또는 면역 체크포인트 요법과 같은 치료를 받지 않았다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 화학요법, 방사선 요법, 표적화 요법, 및/또는 면역 체크포인트 요법과 같은 치료를 받았다. 특정 실시양태에서, 대상체는 양성 또는 전암성 조직을 제거하기 위한 수술을 받았다. 다른 실시양태에서, 양성 조직은 제거되지 않았는데, 예를 들어, 양성 조직은 신체의 작동 불가능한 영역, 예컨대 생명에 필수적인 조직 또는 외과적 기술이 대상체에 상당한 해로움의 위험을 유발할 수 있는 영역에 위치될 수 있다.

[0241] 추가 제제

[0242] 본 개시내용은 무엇보다도 조합 요법에서 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 함께 투여될 수 있는 하나 이상의 추가 제제(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 이상의 추가 제제)를 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 추가 제제는 특정 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)에 대한 임의의 공지된 치료이거나 이들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가 작용제는 화학치료제, 면역 체크포인트 억제제, 유전자 발현 조절제, 면역조절 인터루킨, 면역조절 케모카인, 호르몬 요법, 세포-기반 요법, 암 백신, 후성적 개질제 (예를 들어, 히스톤 탈아세틸라아제 (HDAC) 개질제, 면역조절 약물, 면역조절 항체, 영양 보충제, 고열 치료, 광역학 요법, 수술, 방사선, 또는 이식 중 하나 이상일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0243] 일부 실시양태에서, 화학요법제는 하나 이상의 안트라사이클린, 하나 이상의 세포골격 파괴제(예를 들어, 미세소관 표적화제, 예컨대 탁산, 마이탄신 및 이의 유사체), 하나 이상의 에포틸론, 하나 이상의 히스톤 탈아세틸라아제 억제제 (HDAC), 하나 이상의 토포이소머라아제 억제제 (예를 들어, 토포이소머라아제 I 또는 토포이소머라아제 II의 억제제 중 하나 이상), 하나 이상의 키나아제 억제제, 하나 이상의 뉴클레오타이드 유사체 또는 뉴클레오타이드 전구체 유사체, 하나 이상의 펩티드 항생제, 하나 이상의 백금-기반 제제, 하나 이상의 레티노이드, 하나 이상의 빈카 알칼로이드, 또는 이들의 조합이거나 이들을 포함한다.

[0244] 일부 실시양태에서, 화학요법제는 다음 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이것이다: 악티노마이신, 올-트랜스 레티노산, 아우이리스타틴, 아자티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카르보플라틴, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 커큐민, 시타빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포시드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 마이탄신 및/또는 이들의 유사체(예를 들어, DM1), 메클로레타민, 메르캅토피린, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 마이탄시노이드, 옥살리플라틴, 리탁셀, 페메트렉스, 리톡산, 테니포시드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 또는 비노렐빈. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, ADC는 hLL1-독소루비신, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-독소루비신, 겐투주맵 오조가마이신, 브렌투주맵 베도틴, 트라스투주맵 엠탄신, 이노투주맵 오조가마이신, 글렘바투모맵 베도틴, SAR3419, SAR566658, BIIB015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, 항-PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, 보세투주맵 마포도틴, 로보투주맵 머탄신, 또는 이들의 조합이거나 이들을 포함한다.

[0245] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PD-1, VISTA, B7-H2, B7-H3, PD-L1, B7-H4, B7-H6, 2B4, ICOS, HVEM, PD-L2, CD160, gp49B, PIR-B, KIR 패밀리 수용체, TIM-1, TIM-3, TIM-4, LAG-3, BTLA, SIRPalpha (CD47), CD48, 2B4 (CD244), B7.1, B7.2, ILT-2, ILT-4, TIGIT, HHLA2, TMIDG2, KIR3DL3, 및 A2aR 중 하나 이상을 표적화하는 제제이거나 이들을 포함한다.

[0246] 일부 실시양태에서, 유전자 발현 조절제는 억제 핵산, CRISPR/Cas 가이드 시스템, TALEN, 또는 ZFN 중 하나 이상을 포함하거나 이들 중 하나 이상이다. 억제 핵산은 RNAi 분자(예를 들어, 이중-가닥 RNA(dsRNA), 단일-가닥 RNA(ssRNA), 마이크로 RNA(miRNA), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)) 및 삼중체-형성 올리고뉴

클레오티드(TFO))를 포함할 수 있다. 유전자 발현 조절제는 또한 임의의 상기 RNA 분자의 변형된 버전을 포함할 수 있고, 따라서 합성 화학적으로 변형된 RNA를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, CRISPR/Cas 가이드 시스템은 Cas9, Cas12(예를 들어, Cas12a) 또는 Cas13을 포함할 수 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 면역조절성 인터루킨은 IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-17 또는 IL-23 중 하나 이상을 포함하거나 이들 중 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 케모카인은 CCL3, CCL26, 및 CXCL7 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들 중 하나 이상이다.

[0248] 일부 실시양태에서, 면역조절성 약물은 면역세포증식 억제제, 글루코코르티코이드, 세포증식억제제, 이뮤노필린 및 이의 조절제(예를 들어, 라파마이신, 칼시뉴린 억제제, 타크롤리무스, 사이클로스포린(사이클로스포린), 피메크롤리무스, 아베티무스, 구스페리무스, 리다포롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 또는 조타롤리무스), 하이드로코르티손 (코르티솔), 코르티손 아세테이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트 (doca) 알도스테론, 비-글루코코르티코이드 스테로이드, 피리미딘 합성 억제제, 레플루노미드, 테리플루노미드, 엽산 유사체, 메토평렉세이트, 항-티모세포 글로불린, 항-림프구 글로불린, 탈리도미드, 렌알리도미드, 펜톡시필린, 부프로피온, 커쿠민, 카테킨, 오피오이드, IMPDH 억제제, 마이코페놀산, 미리오신, 핀골리모드, NF- κ B 억제제, 알록시펜, 드로트레코진 알파, 데노수맙, NF- κ B 신호전달 캐스케이드 억제제, 디솔피람, 올메사르탄, 디티오프로바메이트, 프로테아좀 억제제, 보르테조미, MG132, Pro1, NPI-0052, 커큐민, 제니스테인, 레스베라트롤, 파르테놀라이드, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 플라보피리돌, 비-스테로이드성 항염증제 (NSAID), 비소 삼산화물, 디하이드록시메틸에폭시퀴노마이신 (DHMEQ), I3C(인돌-3-카르비놀)/DIM(디-인돌메탄) (I3C/DIM), Bay 111-702, 루테올린, 세포 투과성 펩티드 SN-50, IKBa.-초 억제인자 과발현, NFkB 테코이 올리고데옥시뉴클레오티드(ODN), 또는 전술한 임의의 것의 유도체 또는 유사체를 포함하거나 이것이다.

[0249] 일부 실시양태에서, 면역조절성 항체는 CD40, 톨-유사 수용체 (TLR), OX40, GITR, CD27, 또는 4-1BB, T-세포 이중특이적 항체, 항-IL-2 수용체 항체, 항-CD3 항체, OKT3(뮤로모넵), 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 비실리주맙, 항-CD4 항체, 클레놀릭시맙, 켈릭시맙, 자놀리주맙, 항-CD11 항체, 에팔리주맙, 항-CD18 항체, 에틀리주맙, 로벨리주맙, 항-CD20 항체, 아프투주맙, 오크레리주맙, 오파투주맙, 파스코리주맙, 리톡시맙, 항-CD23 항체, 루밀릭시맙, 항-CD40 항체, 테넬릭시맙, 토랄리주맙, 항-CD40L 항체, 루플리주맙, 항-CD62L 항체, 아셀리주맙, 항-CD80 항체, 갈릭시맙, 항-CD147 항체, 가빌리모맙, B-림프구 자극제(BLyS) 억제 항체, 벨리주맙, CTLA4-Ig 융합 단백질, 아바타셉트, 벨라타셉트, 항-CTLA4 항체, 이필리주맙, 트레멜리주맙, 항-에오탁신 1 항체, 베르틸리주맙, 항-a4-인테그린 항체, 나탈리주맙, 항-IL-6R 항체, 토실리주맙, 항-LFA-1 항체, 오돌리모맙, 항-CD25 항체, 바실리시맙, 다클리주맙, 이놀리모맙, 항-CD5 항체, 졸리모맙, 항-CD2 항체, 시플리주맙, 네넬리모맙, 파랄리모맙, 아틀리주맙, 아토롤리주맙, 세텔리주맙, 도를리모맙 아리톡스, 도를리시주맙, 폰톨리주맙, 간테네루맙, 고밀릭시맙, 레브리주맙, 마슬리모맙, 모를리주맙, 펙셀리주맙, 레슬리주맙, 로벨리주맙, 탈리주맙, 텔리모맙 아리톡스, 바팔릭시맙, 베팔리모맙, 아플리베르셉트, 알레파셉트, 릴로나셉트, IL-1 수용체 길항제, 아나킨라, 항-IL-5 항체, 메폴리주맙, IgE 억제제, 오말리주맙, IL12 억제제, IL23 억제제 또는 우스테키누맙 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들 중 하나 이상이다.

[0250] 일부 실시양태에서, 호르몬 요법은 타목시펜, 알록시펜, 류프롤리드, 비칼루아마이드, 그라니세트론, 플루타미드 또는 이들의 조합일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포-기반 요법은 키메라 항원 수용체 T(CAR-T) 세포, CAR-NK 세포, TCR-형질도입된 T 세포, 수지상 세포, 종양 침윤 림프구(TIL), 자연 살해(NK) 세포, 조사된 자가 또는 동종이형 종양 세포, 또는 이들의 조합을 포함하거나 또는 이것이다. 일부 실시양태에서, 고열증에 의한 치료는 국소 고열증(예를 들어, 외부, 관내 또는 간질 고열증), 국소 고열증(예를 들어, 심부 조직 고열증, 국소 관류, 또는 (연속 고열성 복막 관류), 또는 전신 고열증을 포함하거나 또는 이것이다. 일부 실시양태에서, 광역학 요법은 광감작제, 예컨대 헤마토프로피린 및 이의 유도체, 베르테포르핀 (BPD-MA), 프탈로시아닌, 광감작제 Pc4, 테메톡시-하이포크릴린 A, 2BA-2-DMHA, 또는 이들의 조합의 투여를 포함하거나 이것이다. 일부 실시양태에서, 수술은 양성 또는 전암성 조직을 제거하기 위한 수술이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이식은 줄기세포 이식 또는 장기 이식이거나 이들을 포함한다.

[0251] 일부 실시양태에서, 영양 보충제는 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 등 중 하나 이상을 포함하거나 이들 중 하나 이상이다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,981,844 및 5,230,902 및 PCT 공개 번호 2004/004483 참조).

[0252] 일부 실시양태에서, 추가 제제는 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이전에, 실질적으로 동시에, 또는 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-

결합 단편 및 추가 제제의 투여는 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원-결합 단편 또는 추가 제제 단독에 의해 생산된 개선보다 큰 정도로 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)의 개선을 초래한다. 조합된 효과와 각 제제 단독의 효과 사이 차이는 통계적으로 유의한 차이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조합된 효과는 상승 효과일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 추가 제제의 조합 투여는 표준 투약 레지멘, 예를 들어 추가 제제에 대한 승인된 투약 레지멘과 비교하여 감소된 용량, 감소된 용량 수, 및/또는 감소된 빈도로 추가 제제의 투여를 허용한다.

[0253] **치료제에 대한 접합체**

[0254] 본 개시내용은 무엇보다도 하나 이상의 치료제에 접합된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 세포독성제, 약물, 및/또는 방사성 동위원소를 포함하거나 이것이다. 세포독성제에 접합되는 경우, 이러한 접합체는 "면역독소"로 지칭될 수 있다. 세포독성제는 세포에 해로운(예를 들어, 사멸시킬 수 있는) 임의의 제제를 포함한다. 세포독성제의 예는 탁솔, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티뎀 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜치신, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-테하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 퓨로마이신 및 전술한 것 중 어느 하나의 유사체 또는 동족체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0255] 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항대사산물(예를 들어, 메토크세이트, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 및/또는 5-플루오로우라실 데카르바진), 토포이소머라아제 I 억제제(예를 들어, 테루스테칸), 알킬화제(예를 들어, 메클로레타민, 티오테파 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU), 로무스틴(CCNU), 사이클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 및/또는 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 안트라사이클린 (예를 들어, 다우노루비신 (이전의 다우노마이신) 및/또는 독소루비신), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신, 블레오마이신, 미트라마이신, 및/또는 안트라마이신 (AMC)), 및 항-미토틱 제제(예를 들어, 빈크리스틴 및/또는 빈블라스틴)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 하나 이상의 약물)에 접합될 수 있다. 본원에 기재된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 방사성 동위원소(예를 들어, 방사성 요오드)에 접합되어 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 병태, 예컨대 본원에 기재된 암을 치료하기 위한 세포독성 방사성 의약품을 생성할 수 있다.

[0256] **약제학적 조성물**

[0257] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합된 본원에 기재된 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)의 집단을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0258] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 또한 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합된 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함한다.

[0259] "치료적 유효량", "면역학적 유효량", "항-면역 반응 유효량", 또는 "면역 반응-억제 유효량"이 표시되는 경우, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포의 집단(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포) 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 정확한 양은 환자(대상체)의 연령, 체중, 면역 반응 및 병태의 개별적인 차이를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다.

[0260] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 중성 완충 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함하는 완충액; 포도당, 만노스, 수크로스, 텍스트란 또는 만니톨과 같은 탄수화물; 단백질, 폴리펩티드, 또는 아미노산(예를 들어, 글리신); 항산화제; EDTA 또는 글루타티온과 같은 킬레이트제; 보조제(예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 오염물이 실질적으로 없으며, 예를 들어, 검출가능한 수준의 오염물(예를 들어, 내독소)이 없다.

[0261] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 치료 또는 예방될 질환, 장애, 또는 병태에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 병태, 및 환자의 질환, 장애, 또는 병태의 유형 및 중증도와 같은 인자에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투약량은 임상시험에 의해 결정될 수 있다.

- [0262] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은 예를 들어, 액체, 반-고체 및 고체 투약 형태, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사가능한 용액 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜, 및 좌약을 포함한다. 바람직한 조성물은 주사가능하거나 주입가능한 용액일 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내, 피하, 진피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 경동맥, 또는 복강내 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내) 투여용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주사 또는 주입을 위해 제형화된다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 피하 또는 정맥내 주사 또는 주입을 위해 제형화된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 면역요법에서 통상적으로 공지된 주입 기술을 사용하여 투여를 위해 제형화될 수 있다(예를 들어, Rosenberg 등, New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합됨).
- [0264] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 일반적으로 주사 또는 주입에 의한 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 지칭하며, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막밑, 지주막하, 척수내, 경막외, 종양내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0265] 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)를 포함하는 약제학적 조성물은 약 10^4 내지 약 10^9 세포/kg 체중(예를 들어, 약 10^5 내지 약 10^6 세포/kg 체중)(이들 범위 내의 모든 정수 값을 포함함)의 투약량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세포(예를 들어, NK 세포 또는 T 세포)의 용량은 적어도 약 1×10^6 , 약 1.1×10^6 , 약 2×10^6 , 약 3.6×10^6 , 약 5×10^6 , 약 1×10^7 , 약 1.8×10^7 , 약 2×10^7 , 약 5×10^7 , 약 1×10^8 , 약 2×10^8 , 약 5×10^8 , 약 1×10^9 , 약 2×10^9 , 또는 약 5×10^9 세포를 포함한다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 또한 특정 투약량으로 다중회 투여될 수 있다. 특정 환자에 대한 최적의 투약량 및 치료 레지멘은 질환, 장애, 또는 병태의 징후에 대해 환자를 모니터링하고 그에 따라 치료를 조정함으로써 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화학요법제(예를 들어, 플루다라빈, 외부-빔 방사선 요법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 리튬산)를 사용하여 골수 이식 또는 림프구 절제 요법과 조합하여(예를 들어, 이전에, 동시에, 또는 이후에) 투여된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식으로 표준 치료를 받는다. 특정 실시양태에서, 이식 후, 대상체는 본원에 기재된 하나 이상의 약제학적 조성물의 주입을 받는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 수술 전 또는 후에 투여될 수 있다.
- [0267] 대상체에 투여될 임의의 전술한 요법의 투약량은 치료되는 질환, 장애, 또는 병태에 따라 그리고 특정 대상체에 기반하여 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투약량의 스케일링은 당업계에서 허용되는 관행에 따라 수행될 수 있다.
- [0268] **키트**
- [0269] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 적어도 하나의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다.
- [0270] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 면역 세포 활성화제, 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함하는 키트를 제공한다. 이러한 키트는 본원에 기재된 적어도 하나의 면역 세포 활성화제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제1 약제학적 조성물, 및 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 항-KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 포함한다.
- [0271] 다른 것들 중에서, 본 개시내용은 변형된 면역 이펙터 세포의 집단 및 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제를 포함하는 키트, 및 사용 및/또는 투여에 대한 지침을 제공한다. 이러한 키트는 본원에 기재된 변형된 면역 이펙터 세

포의 집단을 포함하는 제1 억제학적 조성물, 및 억제학적으로 허용되는 담체, 및 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 억제제 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제2 억제학적 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 본원에 기재된 적어도 하나의 KIR3DL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0272] 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 지침을 포함한다. 지침은 대상체에서 의도된 활성을 달성하기 위해 대상체에 대한 제1 및 제2 억제학적 조성물의 투여에 대한 설명을 포함할 수 있다. 키트는 대상체가 치료를 필요로 하는지 여부를 식별하는 것에 기반하여 치료에 적합한 대상체를 선택하는 설명을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 지침은 제1 및 제2 억제학적 조성물을 치료에 필요한 대상체에게 투여하는 설명을 포함한다.

[0273] 본원에 기재된 제1 및 제2 억제학적 조성물에 관한 지침은 일반적으로 의도된 치료를 위한 투약량, 투약 스케줄, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 유닛 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 서브유닛 용량일 수 있다. 본 개시내용의 키트에 제공된 지침은 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물에 기재된 지침이다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 억제학적 조성물이 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 지연 및/또는 완화시키는 데 사용됨을 나타낸다.

[0274] 본원에 제공된 키트는 적합한 패키징으로 되어 있다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지(jar), 가요성 패키징 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 주입 디바이스와 같은 특정 디바이스와 조합하여 사용하기 위한 패키지도 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 마개를 갖는 바이알 또는 정맥내 용액 백일 수 있다). 용기는 또한 멸균 접근 포트를 가질 수 있다.

[0275] 키트는 선택적으로 완충제 및 해석 정보와 같은 추가 구성요소를 제공할 수 있다. 일반적으로, 키트는 용기 및 용기 상에 또는 이와 연관된 라벨 또는 패키지 삽입물(들)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0276] 참조에 의한 통합

[0277] GenBank 수탁 번호를 포함하여 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참조는 그 전문이 참조로 통합된다. 또한, 물질, 방법, 및 실시예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 본원에 기재되어 있다.

[0278] 실시예

[0279] 본 개시내용은 다음의 실시예에 의해 추가로 예시된다. 일 실시예는 예시적인 목적으로만 제공된다. 어떤 식으로든 본 개시내용의 범위나 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0280] 실시예 1: 인간 KIR3DL3에 결합하는 퍼스트-인-클래스(First-in-class) 단클론성 항체

[0281] HHLA2-KIR3DL3 차단 치료의 가능성을 탐색하기 위해, 본 발명자는 인간 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR3DL3)에 높은 친화도로 결합하는 NPX267(표 1의 Hu26E10z7p7)이라는 퍼스트-인-클래스의 단클론성 항체를 생성하였다. KIR3DL3은 살해 세포 Ig-유사(KIR) 수용체 패밀리의 구성원이고, NK 및 T 세포 둘 모두에 의해 발현된다. KIR3DL3은 최근 B7 리간드인 인간 내인성 레트로바이러스 H 긴 말단 반복-회합 단백질 2(HHLA2)에 대한 공동억제 수용체인 것으로 나타났다(Bhatt 등, Cancer Immunol Res 2021; 9: 156-169 및 Wei 등 Science Immunol. 2021; 6: eab9792을 참조하며; 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합됨).

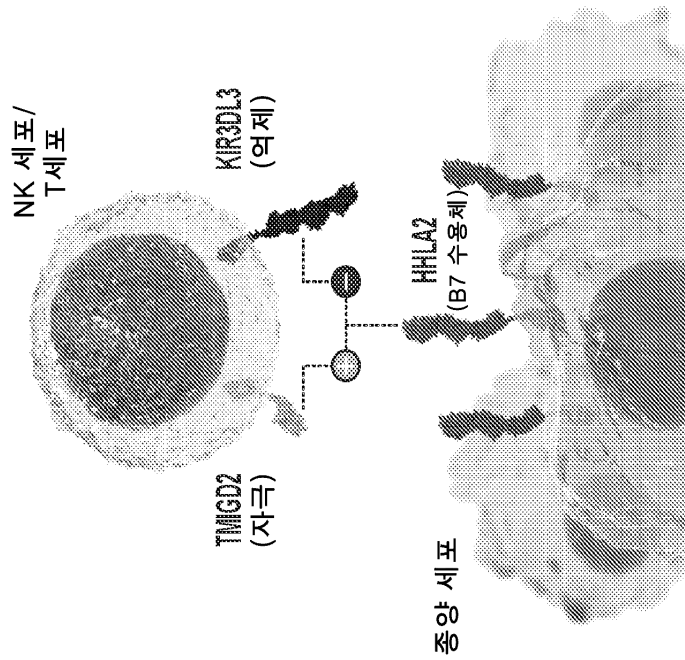
[0282] 종양 미세환경에서 T 및 NK 세포 상에서 발현되는 KIR3DL3는 HHLA2와의 결합 후 면역 반응을 억제한다(도 1a 및 1b). HHLA2-유도된 KIR3DL3 활성화 시, SHP-1 및 SHP-2는 KIR3DL3의 세포질 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)에 동원되고 다운스트림 활성화 신호는 둔화된다. 그 결과, T 및 NK 세포 활성이 억제된다. HHLA2는 정상 조직에서 제한된 발현을 갖지만, 많은 암에서 고도로 발현되며 종종 불량한 환자 결과와 연관이 있다. 신장 세포 암종(RCC)에서, HHLA2 발현은 종종 PD-L1과 공동-발현되지 않는다. 그러나, RCC를 갖는 환자의 종양에서 HHLA2와 PD-L1의 공동-발현은 PD-L1만을 발현하는 종양을 가진 환자보다 더 나쁜 무진행 생존기간과 연관이 있다. 따라서, KIR3DL3-HHLA2 축은 신규한 면역 체크포인트 경로를 나타내고, KIR3DL3 신호전달의 차단은 항종양 면역을 촉진하기 위한 유망한 전략일 수 있다.

- [0283] NPX267은 KIR3DL3에 특이적으로 결합하는 것으로 나타난 인간화 IgG4 단클론성 항체이다(도 2). NPX267의 재조합 KIR3DL3 단백질에 대한 단클론성 결합 친화도를 Biacore 기기를 사용하여 SPR로 결정하였고; KIR3DL3 단백질을 CM5 칩에 고정화하고 NPX267은 분석물로서 실행하였다. 인간 KIR3DL3에 대한 NPX267의 친화도는 679pM이었다. 5800개 초과 원형질막 단백질의 스크린에서 표적외 결합이 발견되지 않았다.
- [0284] NPX267은 300.19-KIR3DL3 세포, NK92MI 세포 및 1차 인간 NK 세포 상에서 발현된 KIR3DL3에 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다(도 3a-3c). 300.19-KIR3DL3 세포를 NPX267 또는 IgG4 아이소타입 대조군 항체로 10 mg/mL 내지 0.0005 mg/mL 범위의 농도에서 30분 동안 처리하였다(도 3a). 항-인간 PE 2차 항체를 사용하여 1차 항체 결합의 유세포 분석을 검출하였다. 이중 데이터 포인트의 평균 및 표준 편차가 표시된다. 이중으로 수행된 데이터는 GraphPad Prism 소프트웨어에 입력되었고 EC₅₀을 4-매개변수 비선형 회귀 방정식을 사용하여 결정하였다.
- [0285] NK92 MI 세포를 10 mg/mL 내지 0.0005 mg/mL 범위의 농도에서 30분 동안 NPX267로 처리하였다(도 3b). 1차 항체 결합의 유세포 분석에서 항-인간 PE 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 삼중 데이터 포인트의 평균 및 표준 편차가 표시된다.
- [0286] 1차 인간 NK 세포의 경우, 인간 전혈 세포를 10 mg/mL 내지 0.00016351 mg/mL 범위의 농도에서 30분 동안 NPX267로 처리하였다(도 3c). 적혈구를 용해시키고, 세포를 항-인간 CD3, 항-인간 CD56 및 항-인간 IgG4 PE의 각테일로 염색하였다. 1차 항체 결합의 유세포 분석에서 항-인간 PE 2차 항체를 사용하여 검출하였다.
- [0287] NPX267은 중양 침윤성 CD56⁺ NK 세포 상에서 KIR3DL3에 결합하는 것으로 나타났다(도 4). 동결보존된 인간 해리 중양 세포를 해동하고 NPX267 및 형광-마이너스-원(fluorescence-minus-one; FMO) 조건으로 분할하였다. 세포를 생존성 염료, CD45-BV421, EpCAM-FITC 및 CD56-PE의 항체 각테일로 30분 +/- NPX267-APC 동안 염색하였다. 샘플은 유세포 분석기에서 즉시 획득하였다. NPX267+ 게이트를 각 공여체에 대한 FMO 샘플에서 결정하였다. KIR3DL3 발현은 침윤성 CD56⁺ NK 세포의 6 내지 15% 범위였다.
- [0288] NPX267은 HHLA2에 대한 KIR3DL3의 결합을 차단하는 것으로 나타났다(도 5). 300.19-KIR3DL3 세포를 10 mg/mL 내지 0.0005 mg/mL 범위의 농도에서 30분 동안 NPX267 또는 IgG4 아이소타입 대조군 항체로 처리하였다. 5 mg/mL의 재조합 비오틴화된 HHLA2를 세포에 첨가하고 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 30분 동안 1:250의 APC-스트렙타비딘으로 처리하여 세포에 결합된 재조합 비오틴화된 HHLA2를 검출하였다. 300.19-KIR3DL3 세포에 대한 APC-스트렙타비딘의 gMFI를 유세포 분석으로 측정하고 퍼센트 억제율 계산하였다. FACS 완충액만으로 처리된 샘플, 재조합 비오틴화된 HHLA2 단백질 및 APC-스트렙타비딘을 사용하여 최대 결합 신호(0% 억제)를 설정한 반면, APC-스트렙타비딘을 첨가하지 않은 비오틴화된 HHLA2로 처리된 샘플을 사용하여 최소 결합 신호(100% 억제)를 설정했다. NPX267은 재조합 HHLA2-Fc가 용량 의존성 방식으로 억제 수용체 KIR3DL3에 결합하는 것을 차단하였다.
- [0289] NPX267은 T 세포 리포터 검정에서 HHLA2-매개 억제 활성을 차단하는 것으로 나타났다(도 6). HHLA2/TCR/CHO 세포를 흰색의 투명한 바닥 96웰 플레이트에 접종하고 밤새 부착되도록 하였다. 다음날 Jurkat/IL-2/KIR3DL3 세포를 NPX267과 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. HHLA2/TCR/CHO 세포에서 조직 배양 배지를 제거하고, 실험 항체와 사전-복합된 Jurkat/IL-2/KIR3DL3 세포 및 항-CD28 효능제 항체를 5-6시간 동안 첨가하였다. 원-스텝 루시퍼라아제 검정 시스템을 사용하여 루시퍼라아제 검정을 수행하였다. 발광은 발광계(BioTek SynergyTM 2 마이크로 플레이트 판독기)를 사용하여 측정하였다. 모든 처리 조건을 삼중으로 수행하였다. 발광 강도 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 화합물이 부재한 경우, 각 데이터 세트의 발광 강도(L_i)를 1로 정의하였다. 각 화합물의 존재 하에서 발광의 폴드 유도는 다음의 방정식에 따라 계산하였다: 폴드 유도 = (L-L_b)/(L_t-L_b), 여기서 L = 화합물의 존재 하에서의 발광 강도, L_b = 세포의 부재 하에서의 발광 강도, 및 L_t = 화합물의 부재 하에서의 발광 강도임. 폴드 유도 값을 GraphPad Prism 소프트웨어에 표시하였고 IC₅₀은 4-매개변수 비선형 회귀 방정식을 사용하여 결정하였다.
- [0290] NPX267은 HHLA2 발현 중양 세포의 NK 세포 사멸을 향상시키는 것으로 나타났다(도 7a 및 7b). NK92MI 이펙터 세포를 둥근 바닥 96-웰 플레이트에 플레이트팅하고, 10 mg/mL NPX267로 30분 동안 처리하였다. 처리 후, NK92MI 세포를 1:1 이펙터 대 표적 비율로 HHLA2를 발현하도록 조작된 K562 세포와 혼합하고 37C 및 5% CO₂에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음 세포를 세포사멸사 마커 Annexin V로 염색하고 유세포 분석을 통해 분석하여 표적 세포 사멸을 평가하였다. NPX267은 IgG4 아이소타입 대조군에 비해 용량 의존성 방식으로 최대 2배까지 표적 세포 사멸을 증가시켰다(도 7a).

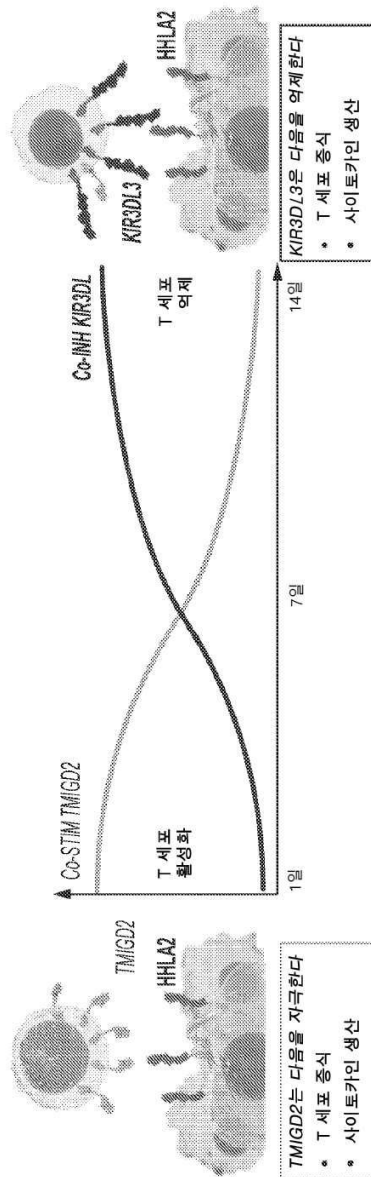
- [0291] KIR3DL3+ 인간 NK 세포를 10 mg/mL의 NPX267 또는 IgG4 아이소타입 대조군과 함께 30분 동안 인큐베이션한 다음, 5개의 NK 세포 대 1개의 HCC827 세포의 비율로 6시간 동안 CellTrace Violet 라벨링된 HCC827 세포에 첨가하였다. 세포를 7-AAD로 염색하였다. 유세포 분석을 사용하여 비-생존성 HCC827 세포(CellTrace Violet+ 7-AAD+)를 검출하였다. 특정 용해를 특정 용해 = (CellTrace Violet+7-AAD+ 세포) / (CellTrace Violet+ 세포)*100에 의해 계산하였다. 각 조건에 대한 삼중 데이터 포인트의 평균 및 표준 편차가 표시된다. P-값을 양면 스튜던트 T-테스트를 사용하여 계산하였다. NPX267은 다양한 수준의 KIR3DL3를 갖는 2개의 상이한 공여체에서 표적 세포 사멸을 증가시켰다(도 7b).
- [0292] NPX267은 생체내 HCC827 모델에서 NK 세포-매개 항-종양 활성을 향상시키는 것으로 나타난 26E10의 인간화 버전이다(도 8). 루시페라아제 태깅된 HCC827 세포(4×10^6)를 6-8주령 NSG 마우스(n=6/그룹)에 복강내(ip) 주사하였다. 종양이 확립되었을 때, 마우스에 1 μ g의 rhIL-2, 1 μ g의 rhIL-15, 및 200 μ g의 NPX267(또는 mIgG1)과 함께 KIR3DL3+ NK 세포(1×10^7)를 격일로 ip 주사하여 총 5회 주사하였다. 종양 성장은 이미징에 의해 평가되었다.
- [0293] 요약하면, 본원에 제시된 데이터는 NPX267이 1차 인간 NK 및 T 세포 상에서 KIR3DL3과의 HHLA2 결합을 용량 의존성 방식으로 차단하였음을 입증한다. T 세포 활성화의 KIR3DL3 매개 억제를 차단하는 NPX267의 능력을 T 세포 리포터 시스템 및 1차 CD8⁺ T 세포 기능 검정으로 평가하였다. NPX267에 의한 KIR3DL3 차단은 용량 의존성 방식으로 T 세포 활성화의 HHLA2-매개 억제를 억제하였다. NPX267을 사용한 KIR3DL3 차단의 항-종양 활성은 NK-세포 매개 세포독성 검정에서도 입증되었다. NPX267 처리는 시험관내에서 HHLA2⁺ 종양 세포를 사멸시키는 인간 NK 세포주 및 1차 NK 세포의 능력을 증가시켰다. 마지막으로, HHLA2 매개 KIR3DL3 신호전달의 NPX267 차단은 HHLA2⁺ 인간 종양을 보유하는 인간화 마우스 모델에서 항-종양 면역을 향상시켰다.
- [0294] 종합적으로, 이러한 데이터는 KIR3DL3-HHLA2 경로가 선천성 및 적응성 항종양 면역 반응 둘 모두를 약화시켜 종양 탈출을 촉진하는 신규한 면역 체크포인트 축임을 입증한다. 퍼스트-인-클래스 KIR3DL3 차단 항체인 NPX267은 HHLA2⁺ 종양에 대해 항-종양 면역을 강화시키고, 특정 질환, 장애, 또는 병태, 및 특히 암을 치료하기 위한 유망한 접근법을 나타낸다.
- [0295] **동등물**
- [0296] 본 개시내용에 대한 다양한 변경, 변형 및 개선이 당업자에게 쉽게 유발할 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식되어야 한다. 이러한 변경, 변형 및 개선은 본 개시내용의 일부가 되도록 의도되었으며, 본 발명의 사상 및 범위 내에 속하도록 의도되었다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예로서 제공되며, 임의의 발명은 다음 청구 범위에 의해 더 상세히 기술된다면 본 개시내용에 기재된다.
- [0297] 당업자는 본원에서 설명된 검정 또는 다른 과정에서 획득된 값에 기인한 전형적인 표준 편차 또는 오차를 인지할 것이다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부사항을 제공하기 위해 본원에서 참조된 간행물, 웹사이트 및 기타 참조 자료는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

도면

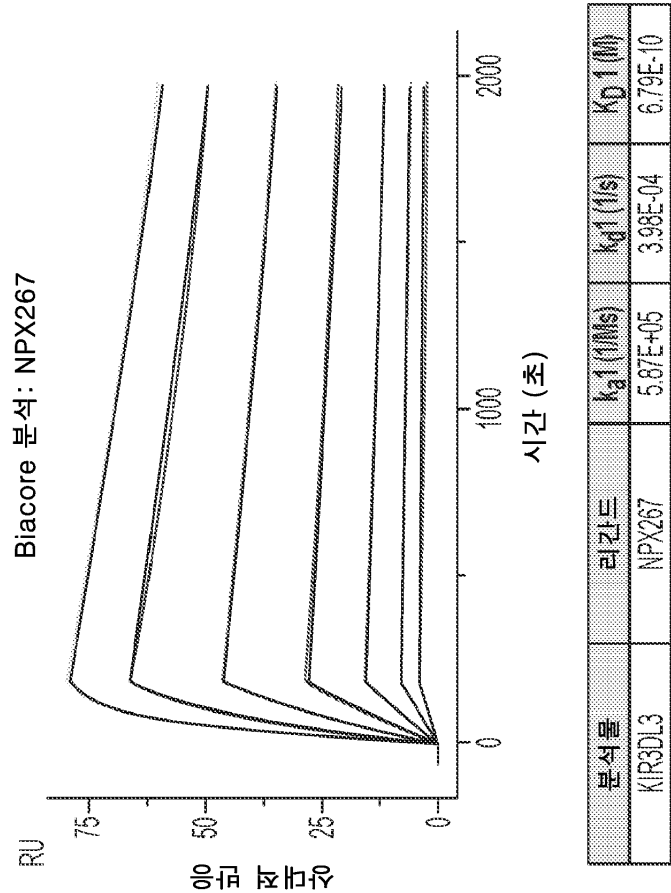
도면1a



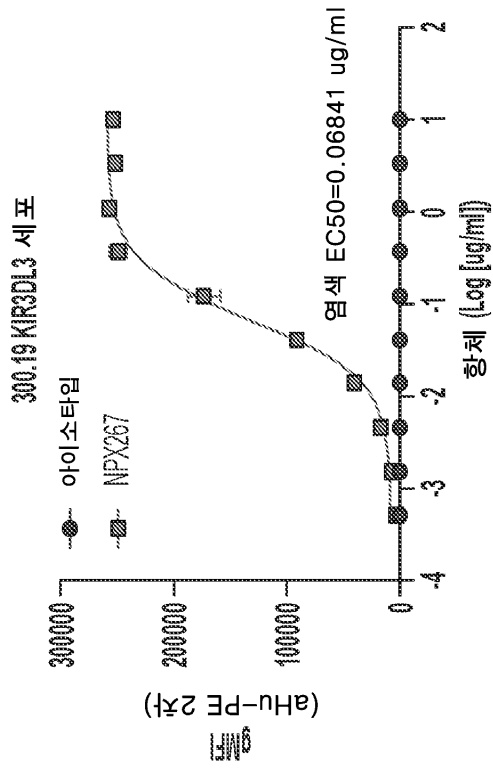
도면1b



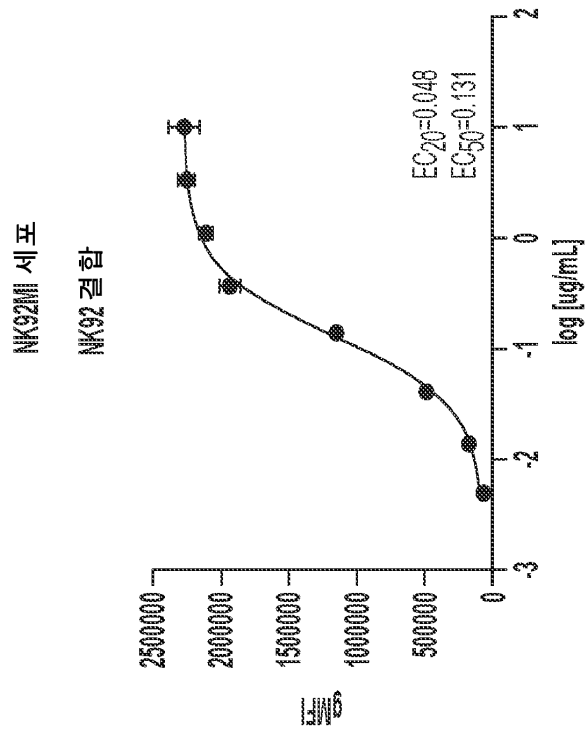
도면2



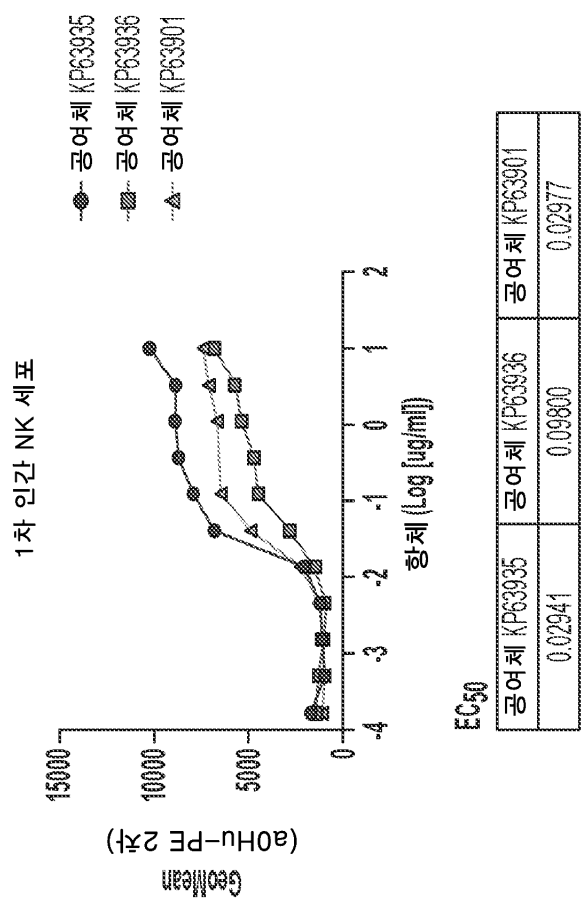
도면3a



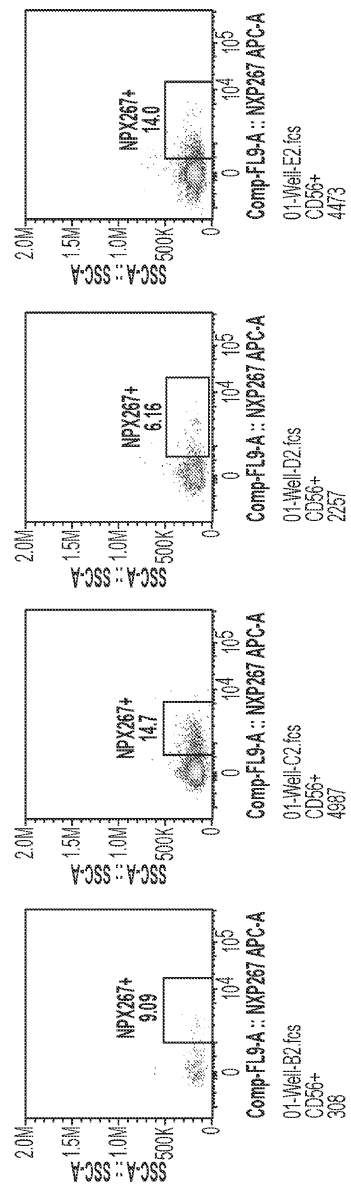
도면3b



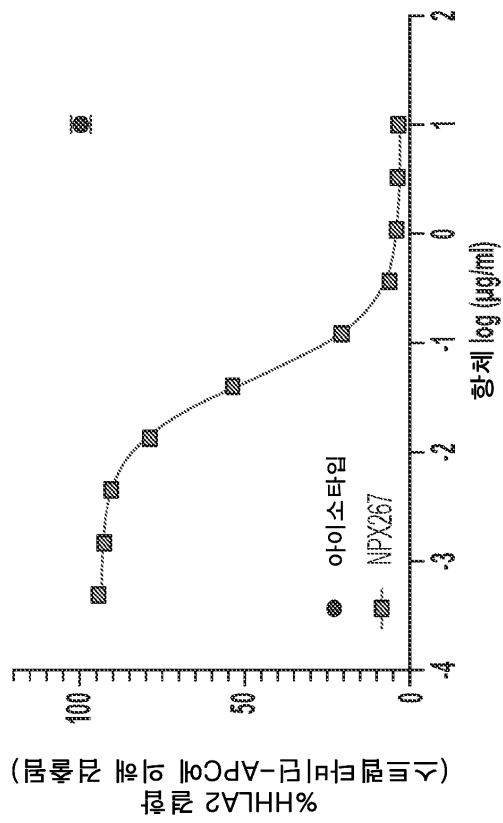
도면3c



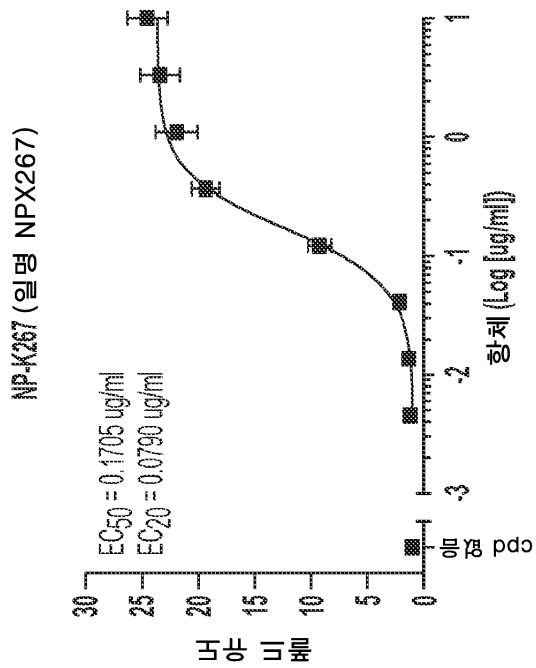
도면4



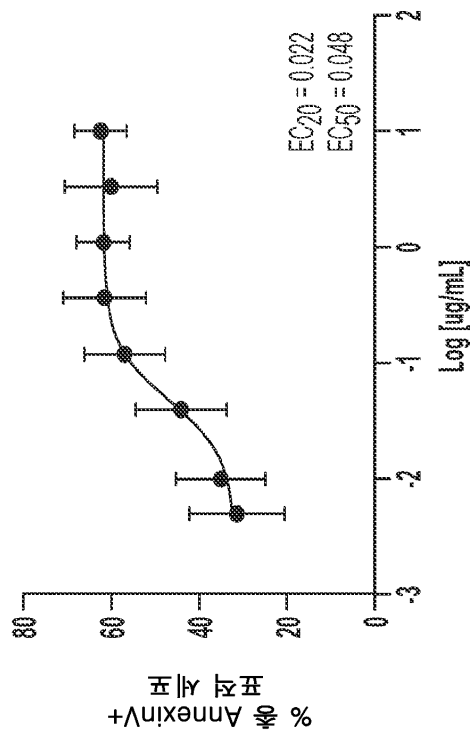
도면5



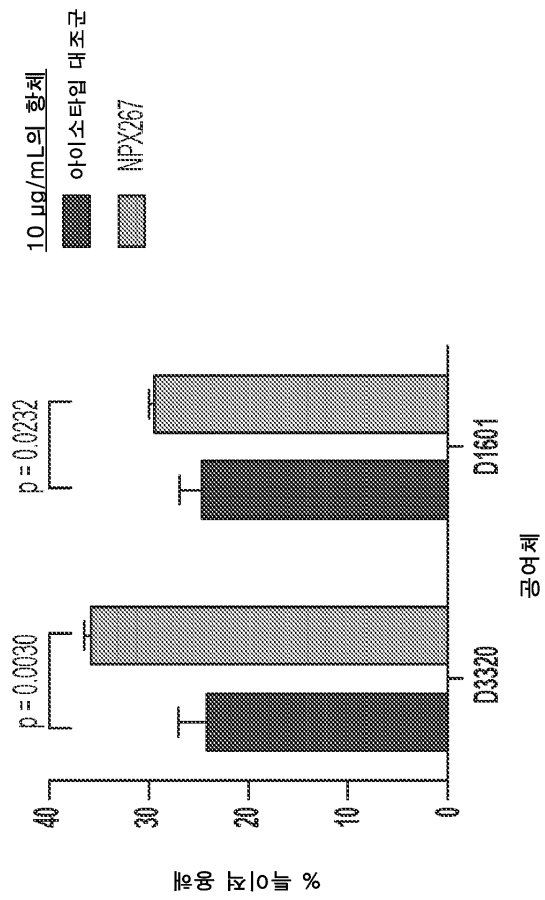
도면6



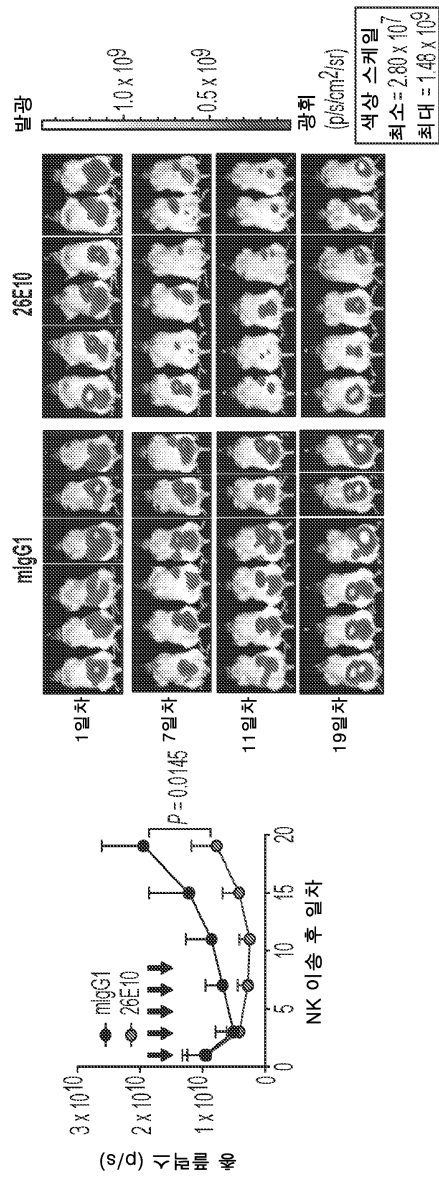
도면7a



도면7b



도면8



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.