(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0023381
(43) 공개일자 2025년02월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7042001
(22) 출원일자(국제) 2023년06월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068248
(87) 국제공개번호 WO 2023/240272
국제공개일자 2023년12월14일
(30) 우선권주장
63/350,832 2022년06월09일 미국(US)
63/481,257 2023년01월24일 미국(US)

(71) 출원인
산타 아나 바이오, 인크.
미국 94501 캘리포니아 알라메다 애틀랜틱 애비뉴 1105 #104
(72) 발명자
엠티지, 피터
미국 94501 캘리포니아 알라메다 애틀랜틱 애비뉴 1105 #104 산타 아나 바이오, 인크. 내
볼로틴, 유진
미국 94501 캘리포니아 알라메다 애틀랜틱 애비뉴 1105 #104 산타 아나 바이오, 인크. 내
엠티지, 낸시
미국 94501 캘리포니아 알라메다 애틀랜틱 애비뉴 1105 #104 산타 아나 바이오, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

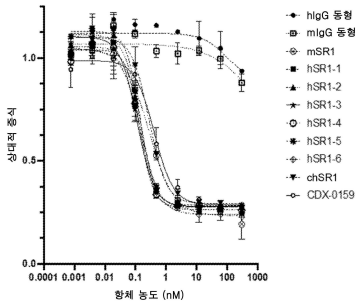
전체 청구항 수 : 총 107 항

(54) 발명의 명칭 **C-KIT 및/또는 시글렉을 표적화하는 항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

c-Kit 및/또는 시글렉-6에 결합할 수 있는 항체 및 항체 단편과 같은 분자가 본원에 개시되어 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 37/02 (2018.01)
A61P 37/08 (2018.01)
C07K 16/2851 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/72 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 제1 항원-결합 도메인과 c-Kit에 결합할 수 있는 제2 항원-결합 도메인을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 제2 항원-결합 도메인이 c-Kit에 결합할 수 있는 것보다 더 높은 친화도로 시글렉-6에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 약 100 uM 미만, 약 100 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 1 nM 미만, 약 100 pM 미만, 약 10 pM 미만, 약 1 pM 미만, 약 100 fM 미만, 또는 약 10 fM 미만인 K_D 값을 특징으로 하는 친화도로 시글렉-6에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 4

제3항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 약 1 nM과 약 900 uM 사이, 약 5 nM과 약 500 uM 사이, 약 10 nM과 약 100 uM 사이, 약 20 nM과 약 10 10 uM 사이, 또는 약 25와 약 500 nM 사이인 K_D 값을 특징으로 하는 친화도로 c-Kit에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원-결합 단편은 시글렉-6을 발현하는 세포에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원-결합 단편은 비만 세포에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

제6항에 있어서, 항체 또는 항원-결합 단편은 다른 면역 세포보다 비만 세포에 우선적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

제6항에 있어서, 면역 세포는 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 또는 호염구인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비만 세포 탈과립화를 유도하지 않는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 시글렉-6에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 내재화율을 갖는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 11

제10항에 있어서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 참조 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역, 및 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 c-Kit에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 독성을 갖는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 13

제12항에 있어서, c-Kit에 결합할 수 있는 참조 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 3의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1),

서열번호: 4 또는 21의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 5의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 11 또는 32의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1),

서열번호: 12의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 13의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 15

제14항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 4 또는 21의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 11 또는 32의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 16

제14항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

(i) 각각 서열번호: 3, 4 및 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 또는

(ii) 각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

(i) 각각 서열번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 또는

(ii) 각각 서열번호: 32, 12 및 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 2, 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 10, 31, 36 또는 38의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

청구항 18

제17항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 2, 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 10, 31, 36 또는 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 10의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(b) 서열번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(c) 서열번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(d) 서열번호: 27의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

(e) 서열번호: 29의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 20

제19항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

서열번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 122의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 123의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 124의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 127의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 128의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 129의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 22

제21항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 122의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 123의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 124의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 127의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 128의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 121의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 126의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

청구항 24

제23항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 121의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 126의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 25

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 138, 146 또는 154의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139, 147 또는 155의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 26

제25항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 138, 146 또는 154의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139, 147 또는 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

(i) 각각 서열번호: 133, 134 및 135의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3;

(ii) 각각 서열번호: 141, 142 및 143의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3;

(iii) 각각 서열번호: 149, 150 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 또는

(iv) 각각 서열번호: 149, 160 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

(i) 각각 서열번호: 137, 138 및 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

(ii) 각각 서열번호: 145, 146 및 147의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

(iii) 각각 서열번호: 153, 154 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 또는

(iv) 각각 서열번호: 165, 154 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

청구항 29

제28항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 132의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 139의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(b) 서열번호: 140의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 144의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

(c) 서열번호: 148의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 152의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편,:

(a) 서열번호: 159의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 164의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(b) 서열번호: 162의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 167의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

(c) 서열번호: 162의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 169의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 41의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 42 또는 53의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 43의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 46의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 47의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 48의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 33

제32항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 41의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 42 또는 53의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 46의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 47의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 34

제32항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 60, 61 또는 62의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

(b) 서열번호: 63, 64, 65, 66, 67 또는 68의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

(c) 서열번호: 69, 70, 71 또는 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3.

청구항 35

제32항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 90, 91, 92, 93, 94 또는 95의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

(b) 서열번호: 96 또는 97의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

(c) 서열번호: 98, 99, 100, 101, 102, 103 또는 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

(i) 각각, 서열번호: 41, 42, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(ii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(iii) 각각, 서열번호: 60, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(iv) 각각, 서열번호: 61, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(v) 각각, 서열번호: 62, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(vi) 각각, 서열번호: 41, 63, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(vii) 각각, 서열번호: 41, 64, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(viii) 각각, 서열번호: 41, 65, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(ix) 각각, 서열번호: 41, 66, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(x) 각각, 서열번호: 41, 67, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xi) 각각, 서열번호: 41, 68, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 69의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xiii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 70의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xiv) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 71의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 또는

(xv) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

(i) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(ii) 각각, 서열번호: 90, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(iii) 각각, 서열번호: 91, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(iv) 각각, 서열번호: 92, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(v) 각각, 서열번호: 93, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(vi) 각각, 서열번호: 94, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(vii) 각각, 서열번호: 95, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(viii) 각각, 서열번호: 46, 96, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(ix) 각각, 서열번호: 46, 97, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(x) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 98의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 99의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 100의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xiii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 101의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xiv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 102의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 103의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3; 또는

(xvi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 40, 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 45, 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

청구항 38

제37항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 40, 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

(b) 서열번호: 45, 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 서열번호: 40의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 45의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(b) 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(c) 서열번호: 55의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(d) 서열번호: 57의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(e) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

(f) 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 89의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

(g) 서열번호: 55의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 89의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 40

제39항에 있어서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) 제1 항원-결합 도메인의 VH 영역과 제1 중쇄 불변(CH) 영역 또는 이의 단편을 포함하는 제1 중쇄;

(b) 제1 항원-결합 도메인의 VL 영역과 제1 경쇄 불변(CL) 영역 또는 이의 단편을 포함하는 제1 경쇄;

(c) 제2 항원-결합 도메인의 VH 영역과 제2 CH 영역 또는 이의 단편을 포함하는 제2 중쇄; 및

(d) 제2 항원-결합 도메인의 VL 영역과 제2 CL 영역 또는 이의 단편을 포함하는 제2 경쇄.

청구항 42

제41항에 있어서, 제1 및 제2 CH 영역은 각각 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 43

제34항 또는 제35항에 있어서, 제1 및 제2 중쇄는 이종이량체를 형성하고, 임의적으로 제1 및 제2 중쇄 중 하나는 위치 366에 세린 잔기, 위치 368에 알라닌 잔기 및 위치 407에 발린 잔기를 포함하고; 다른 중쇄는 위치 366에 트립토판 잔기를 포함하고, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따르는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 항체 또는 항원-결합 단편의 혈청 반감기를 증가시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 45

제44항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이: M252Y, S254T 및 T256E를 포함하는 인간 IgG1 CH를 포함하며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따르는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 이펙터 기능을 감소시키거나 폐지시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 47

제46항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG1 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따르는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) L234A 및/또는 L235A;

(b) A327G, A330S, 및/또는 P331S;

(c) E233P, L234V, L235A, 및/또는 G236del;

(d) E233P, L234V, 및/또는 L235A;

(e) E233P, L234V, L235A, G236del, A327G, A330S, 및/또는 P331S;

(f) E233P, L234V, L235A, A327G, A330S, 및/또는 P331S;

(g) N297A;

(h) N297G;

(i) N297Q;

(j) L242C, N297C, 및/또는 K334C;

(k) A287C, N297G, 및/또는 L306C;

(l) R292C, N297G, 및/또는 V302C;

(m) N297G, V323C, 및/또는 I332C;

(n) V259C, N297G, 및/또는 L306C;

(o) L234F, L235Q, K322Q, M252Y, S254T, 및/또는 T256E;

(p) L234A, L235A, 및/또는 P329G; 또는

(q) L234A, L235Q, 및 K322Q.

청구항 48

제46항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG2 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따르는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) A330S 및/또는 P331S;

(b) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, 및/또는 P331S; 또는

(c) V234A, G237A, H268Q, V309L, A330S, P331S, C232S, C233S, S267E, L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E.

청구항 49

제46항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG4 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따르는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) E233P, F234V, L235A 및/또는 G236del;

(b) E233P, F234V 및/또는 L235A;

(c) S228P 및/또는 L235E; 또는

(d) S228P 및/또는 L235A.

청구항 50

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 이펙터 기능을 증강시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 51

제50항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG1 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따르는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(a) F243L, R292P, Y300L, V305I 및/또는 P396L;

(b) S239D 및/또는 I332E;

(c) S239D, I332E 및/또는 A330L;

(d) S298A, E333A 및/또는 K334A;

(e) G236A, S239D 및/또는 I332E;

(f) K326W 및/또는 E333S;

(g) S267E, H268F 및/또는 S324T; 또는

(h) E345R, E430G 및/또는 S440Y.

청구항 52

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나는 비-푸코실화되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 53

제50항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

(a) 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제(Fut8) 녹아웃을 갖거나; 또는

(b) β1,4-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnT-III)을 과발현하고 임의적으로 골지 μ-만노시다제 II(ManII)를 과발현하는 세포주에서 생산되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 54

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 CL 영역은 인간 카파 불변 영역인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 55

제43항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) (i) 제1 항원-결합 도메인은

각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

각각 서열번호: 32, 12 및 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 그리고

(ii) 제2 항원-결합 도메인은

각각 서열번호: 41, 53 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역을 포함하거나; 또는

(b) (i) 제1 항원-결합 도메인은

각각 서열번호: 122, 123 및 124의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

각각 서열번호: 127, 128 및 129의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 그리고

(ii) 제2 항원-결합 도메인은

각각 서열번호: 41, 53 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:.

청구항 56

제55항에 있어서,

(a) 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하고;

제2 항원-결합 도메인은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하거나; 또는

(b) 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 121의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 서열번호: 126의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하고;

제2 항원-결합 도메인은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 단편은 Fab, Fab', Fab2, F(ab')2, Fv, 단일-사슬 Fv(scFv) 또는 디아바디인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 작용제에 접합되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 59

제58항에 있어서, 작용제는 세포독성제 또는 표지인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 항체 또는 항원-결합 단편은 Fc 영역 및 Fc 영역에 연결된 N-글리코시드-연결된 탄수화물 사슬을 포함하며, 임의적으로 N-글리코시드-연결된 탄수화물 사슬의 50% 미만은 푸코스 잔기를 함유하는, 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, N-글리코시드-연결된 탄수화물 사슬 중 실질적으로 어느 것도 푸코스 잔기를 함유하지 않는, 조성물.

청구항 63

시글렉-6에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역:

서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1),

서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역:

서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 경쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1),

서열번호: 138, 146 또는 154, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139, 147 또는 155, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 64

제63항에 있어서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 138, 146 또는 154의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139, 147 또는 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 65

제63항에 있어서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 133의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 134의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 135의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 137의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 138의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3; 또는

(b) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 141의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 142의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 143의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 145의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 146의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 147의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3; 또는

(c) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 149의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 150, 또는 160의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 151의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 153 또는 165의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 154의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 155의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 66

제65항에 있어서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 133의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 134의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 135의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 137의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 138의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3; 또는

(b) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 141의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 142의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 143의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 145의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 146의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 147의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3; 또는

(c) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 149의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 150 또는 160의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 153 또는 165의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 154의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 67

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

(i) 각각, 서열번호: 133, 134, 및 135의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(ii) 각각, 서열번호: 141, 142, 및 143의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(iii) 각각, 서열번호: 149, 150, 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 또는

(iv) 각각, 서열번호: 149, 160, 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

(i) 각각, 서열번호: 137, 138, 및 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(ii) 각각, 서열번호: 145, 146, 및 147의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(iii) 각각, 서열번호: 153, 154, 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3; 또는

(iv) 각각, 서열번호: 165, 154, 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3.

청구항 68

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

VH 영역은 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또

는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고;

VL 영역은 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 69

제63항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

VH 영역은 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열을 포함하고;

VL 영역은 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) VH 영역은 서열번호: 132의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VH 영역은 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(c) VH 영역은 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 71

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) VH 영역은 서열번호: 159의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 164의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VH 영역은 서열번호: 162의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 167의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(c) VH 영역은 서열번호: 162의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 72

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간화된 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 73

시글렉-6에 결합할 수 있는 인간화된 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH):

서열번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1),

서열번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(a) 다음을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL):

서열번호: 32의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1),

서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 74

제73항에 있어서,

VH 영역은 서열번호: 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고;

VL 영역은 서열번호: 31, 36 또는 38의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서,

VH 영역은 서열번호: 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열을 포함하고;

VL 영역은 서열번호: 31, 36 또는 38의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) VH 영역은 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VH 영역은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) VH 영역은 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(d) VH 영역은 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 77

제76항에 있어서, VH 영역은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 78

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 최대 약 10 nM, 최대 약 5 nM, 또는 최대 약 1 nM의 K_D 값으로 시글렉-6에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 79

제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(a) 인간 시글렉-6에 결합할 수 있고/있거나;

(b) 시노몰거스 시글렉-6에 결합할 수 있고/있거나;

(c) 임의적으로 다른 면역 세포(예를 들어, T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 또는 호염구)보다 우선적으로, 비만 세포에 결합할 수 있고/있거나;

(d) 비만 세포 탈과립화를 유도하지 않고/않거나;

(e) 시글렉-6에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 내재화율을 가지며, 임의적으로 참조 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역과 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 80

c-Kit에 결합할 수 있는 인간화된 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH):

서열번호: 41의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1),

서열번호: 53의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 43의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

(a) 다음을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL):

서열번호: 46의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 경쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1),

서열번호: 47의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 48의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 81

제80항에 있어서, 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 다음을 포함하는 VH 영역:

서열번호: 41의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

서열번호: 53의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

서열번호: 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

(b) 다음을 포함하는 VL 영역:

서열번호: 46의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

서열번호: 47의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

서열번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 82

제80항에 있어서, VH는 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 서열번호: 60, 61 또는 62의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

(b) 서열번호: 63, 64, 65, 66, 67 또는 68의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

(c) 서열번호: 69, 70, 71 또는 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3.

청구항 83

제80항 또는 제82항에 있어서, VL은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

(a) 서열번호: 90, 91, 92, 93, 94 또는 95의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

(b) 서열번호: 96 또는 97의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

(c) 서열번호: 98, 99, 100, 101, 102, 103 또는 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 84

제80항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) VH 영역은 다음을 포함하고:

(i) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(ii) 각각, 서열번호: 60, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(iii) 각각, 서열번호: 61, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(iv) 각각, 서열번호: 62, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(v) 각각, 서열번호: 41, 63, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(vi) 각각, 서열번호: 41, 64, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(vii) 각각, 서열번호: 41, 65, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(viii) 각각, 서열번호: 41, 66, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(ix) 각각, 서열번호: 41, 67, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(x) 각각, 서열번호: 41, 68, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xi) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 69의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 70의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

(xiii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 71의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 또는

(xiv) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 그리고

(b) VL 영역은 다음을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

(i) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(ii) 각각, 서열번호: 90, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(iii) 각각, 서열번호: 91, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(iv) 각각, 서열번호: 92, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(v) 각각, 서열번호: 93, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(vi) 각각, 서열번호: 94, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(vii) 각각, 서열번호: 95, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(viii) 각각, 서열번호: 46, 96, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(ix) 각각, 서열번호: 46, 97, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(x) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 98의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 99의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 100의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xiii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 101의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xiv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 102의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

(xv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 103의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3; 또는

(xvi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3.

청구항 85

제80항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

VH 영역은 서열번호: 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

VL 영역은 서열번호: 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는

119의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 86

제80항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

VH 영역은 서열번호: 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

VL 영역은 서열번호: 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 87

제80항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) VH 영역은 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VH 영역은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) VH 영역은 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) VH 영역은 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

(e) VH 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

(f) VH 영역은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(g) VH 영역은 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 88

제87항에 있어서, VH 영역은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 89

제80항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 10 내지 약 500 nM, 약 20 내지 약 100 nM; 또는 약 25 내지 약 80 nM의 K_D 값으로 시글렉-6에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 90

제80항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(a) 인간 c-Kit에 결합할 수 있고/있거나;

(b) 시노몰거스 c-Kit에 결합할 수 있고/있거나;

(c) c-Kit에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 독성을 가지며, 임의적으로 참조 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역과 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 91

제63항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')2, Fab', 단일-사슬 Fv(scFv), Fv 단편, Fd 단편 또는 디아바디인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 92

제63항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 중쇄 불변 영역을 포함하고, 임의적으로 불변 영역은 인간 IgG 중쇄 불변 영역이고, 임의적으로 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 93

제92항에 있어서, 불변 영역은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 반감기를 증가시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 94

제92항 또는 제93항에 있어서, 불변 영역은 이펙터 기능을 감소시키거나 폐지시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 95

제92항 또는 제93항에 있어서, 불변 영역은 이펙터 기능을 증강시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편

청구항 96

제63항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나는 아푸코실화(예를 들어, 적어도 75% 아푸코실화)되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 97

제63항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제 또는 표지에 접합되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 98

제1항 내지 제59항 및 제63항 내지 제97항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 99

제96항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 100

제98항의 폴리뉴클레오티드 또는 제99항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 101

제100항에 있어서, 숙주 세포는 포유류 또는 곤충 세포인, 숙주 세포.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, 숙주 세포는 (a) Fut8 녹아웃을 포함하고/하거나; (b) GnT-III 및 임의적으로 ManII를 과발현하는, 숙주 세포.

청구항 103

제1항 내지 제59항 및 제63항 내지 제97항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 104

치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제59항 및 제63항 내지 제97항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제58항 내지 제60항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제103항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 질환 또는 장애는 비만 세포 연관된 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환, 알레르기, 염증, 가려움증 또는 암인, 방법.

청구항 107

제104항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 시글렉-6 및/또는 c-Kit의 발현과 연관되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2022년 6월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/350,832; 및 2023년 1월 24일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/481,257에 대한 우선권을 주장하며, 각각의 그 전체 내용은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 비만 세포(MC)는 염증 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 선천 면역 세포이다. 활성화되면 MC는 사이토카인, 류코트리엔 및 많은 수의 프로테아제와 같은 다양한 면역 매개체를 환경으로 분비한다. 비만 세포 분화, 성장 및 생존은 국소 조직 환경 요인에 의해 강력하게 조절된다. 줄기 세포 인자(SCF)와 IL-3는 그 중에서 가장 잘 특성화된 인자이다. 바람직하지 않은 비만 세포 활성은 알레르기, 염증성 질환, 자가면역 질환 및 암과 같은 다양한 질환이나 장애와 연결되어 있다.

[0004] c-Kit는 유형-III 수용체 티로신 키나제이고 그 생리적 리간드인 SCF에 결합하는 잘 알려진 세포 표면 수용체이다. c-Kit는 다양한 세포내 시그널링 경로에 관여하고 배아발생 및 성인기 동안 다중 기능을 갖는다. c-Kit는 MC에서 고도로 발현된다; 완전한 분화 시, MC는 생존, 기능 및 성장을 위해 c-Kit-의존성 시그널링에 의존한다. CDX-0158과 같은 c-Kit 항체가 개발되었다.

[0005] 시글렉-6는 시알산-결합 면역글로불린-유사 렉틴(시글렉(siglec))의 CD33-관련된 하위계열의 구성원이다. 시글렉-6는 인간 비만 세포, 일부 B 세포, 및 태반의 세포- 및 융합세포영양막에서 발견된다. 시글렉-6는 IgE- 및 비-IgE-매개된 비만 세포 반응 둘 모두에 대한 억제 활성을 보유하고 있는 것으로 제안되었다.

[0006] c-Kit 및/또는 시글렉-6를 표적화할 수 있는 새롭고 개선된 치료제(예를 들어, 비만 세포 연관된 질환 또는 장애 경우)에 대한 필요성이 여전히 있다.

발명의 내용

[0007] 본 출원은 c-Kit 및/또는 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 제공한다.

[0008] 한 양태에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 제1 항원-결합 도메인과 c-Kit에 결합할 수 있는 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.

[0009] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 제2 항원-결합 도메인이 c-Kit에 결합할 수 있는 것보다 더 높은 친화도로 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 약 100 uM 미만, 약 100 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 1 nM 미만, 약 100 pM 미만, 약 10 pM 미만, 약 1 pM 미만, 약 100 fM 미만, 또는 약 10 fM 미만인 K_D 값을 특징으로 하는 친화도로 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 약 1 nM과 약 900 uM 사이, 약 5 nM과 약 500 uM 사이, 약 10 nM과 약 100uM 사이, 약 20 nM과 약 10

10 uM 사이, 또는 약 25와 약 500 nM 사이인 K_D 값을 특징으로 하는 친화도로 c-Kit에 결합할 수 있다.

[0010] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 시글렉-6을 발현하는 세포에 결합할 수 있다.

[0011] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 비만 세포에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 다른 면역 세포보다 비만 세포에 우선적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 면역 세포는 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 또는 호염구이다.

[0012] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비만 세포 탈과립화를 유도하지 않는다.

[0013] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 시글렉-6에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 내재화율을 갖는다. 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 참조 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역과 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.

[0014] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 c-Kit에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 독성을 갖는다. 일부 구체예에서, c-Kit에 결합할 수 있는 참조 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역과 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0015] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0016] (a) 다음을 포함하는 VH 영역: 서열번호: 3의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1), 서열번호: 4 또는 21의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및 서열번호: 5의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0017] (b) 다음을 포함하는 VL 영역: 서열번호: 11 또는 32의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1), 서열번호: 12의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및 서열번호: 13의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0018] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0019] (a) 다음을 포함하는 VH 영역: 서열번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, 서열번호: 4 또는 21의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및 서열번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0020] (b) 다음을 포함하는 VL 영역: 서열번호: 11 또는 32의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, 서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및 서열번호: 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0021] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0022] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0023] (i) 각각 서열번호: 3, 4 및 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 또는

[0024] (ii) 각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 및

[0025] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0026] (i) 각각 서열번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 또는

[0027] (ii) 각각 서열번호: 32, 12 및 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3.

[0028] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0029] (a) 서열번호: 2, 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

[0030] (b) 서열번호: 10, 31, 36 또는 38의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

[0031] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0032] (a) 서열번호: 2, 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

[0033] (b) 서열번호: 10, 31, 36 또는 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0034] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0035] (a) 서열번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 10의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0036] (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0037] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0038] (d) 서열번호: 27의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

[0039] (e) 서열번호: 29의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0040] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은: 서열번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0041] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0042] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0043] 서열번호: 122의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

[0044] 서열번호: 123의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0045] 서열번호: 124의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0046] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0047] 서열번호: 127의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

[0048] 서열번호: 128의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0049] 서열번호: 129의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0050] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0051] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0052] 서열번호: 122의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0053] 서열번호: 123의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0054] 서열번호: 124의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0055] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0056] 서열번호: 127의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0057] 서열번호: 128의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0058] 서열번호: 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0059] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0060] (a) 서열번호: 121의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

[0061] (b) 서열번호: 126의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

[0062] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0063] (a) 서열번호: 121의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

[0064] (b) 서열번호: 126의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0065] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0066] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0067] 서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

[0068] 서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0069] 서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0070] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0071] 서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

[0072] 서열번호: 138, 146 또는 154의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0073] 서열번호: 139, 147 또는 155의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0074] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0075] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0076] 서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0077] 서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0078] 서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0079] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0080] 서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0081] 서열번호: 138, 146 또는 154의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0082] 서열번호: 139, 147 또는 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0083] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0084] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0085] (i) 각각 서열번호: 133, 134 및 135의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3;

[0086] (ii) 각각 서열번호: 141, 142 및 143의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3;

[0087] (iii) 각각 서열번호: 149, 150 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 또는

[0088] (iv) 각각 서열번호: 149, 160 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 및

[0089] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0090] (i) 각각 서열번호: 137, 138 및 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

[0091] (ii) 각각 서열번호: 145, 146 및 147의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

[0092] (iii) 각각 서열번호: 153, 154 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 또는

[0093] (iv) 각각 서열번호: 165, 154 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3.

[0094] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0095] (a) 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

[0096] (b) 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또

는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

[0097] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0098] (a) 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

[0099] (b) 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0100] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0101] (a) 서열번호: 132의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 139의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0102] (b) 서열번호: 140의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 144의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

[0103] (c) 서열번호: 148의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 152의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0104] 일부 구체예에서, 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0105] (a) 서열번호: 159의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 164의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0106] (b) 서열번호: 162의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 167의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

[0107] (c) 서열번호: 162의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 169의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0108] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0109] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0110] 서열번호: 41의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

[0111] 서열번호: 42 또는 53의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0112] 서열번호: 43의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0113] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0114] 서열번호: 46의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

[0115] 서열번호: 47의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0116] 서열번호: 48의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0117] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0118] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0119] 서열번호: 41의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0120] 서열번호: 42 또는 53의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0121] 서열번호: 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0122] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0123] 서열번호: 46의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0124] 서열번호: 47의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0125] 서열번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0126] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다:

[0127] (a) 서열번호: 60, 61 또는 62의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0128] (b) 서열번호: 63, 64, 65, 66, 67 또는 68의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0129] (c) 서열번호: 69, 70, 71 또는 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3.

[0130] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다:

[0131] (a) 서열번호: 90, 91, 92, 93, 94 또는 95의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0132] (b) 서열번호: 96 또는 97의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0133] (c) 서열번호: 98, 99, 100, 101, 102, 103 또는 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0134] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0135] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0136] (i) 각각, 서열번호: 41, 42, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0137] (ii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0138] (iii) 각각, 서열번호: 60, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0139] (iv) 각각, 서열번호: 61, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0140] (v) 각각, 서열번호: 62, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0141] (vi) 각각, 서열번호: 41, 63, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0142] (vii) 각각, 서열번호: 41, 64, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0143] (viii) 각각, 서열번호: 의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 41, 65, 및 43;

[0144] (ix) 각각, 서열번호: 41, 66, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0145] (x) 각각, 서열번호: 41, 67, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0146] (xi) 각각, 서열번호: 41, 68, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0147] (xii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 69의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0148] (xiii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 70의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0149] (xiv) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 71의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 또는

[0150] (xv) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 및

[0151] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0152] (i) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0153] (ii) 각각, 서열번호: 90, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0154] (iii) 각각, 서열번호: 91, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0155] (iv) 각각, 서열번호: 92, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0156] (v) 각각, 서열번호: 93, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0157] (vi) 각각, 서열번호: 94, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0158] (vii) 각각, 서열번호: 95, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0159] (viii) 각각, 서열번호: 46, 96, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0160] (ix) 각각, 서열번호: 46, 97, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0161] (x) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 98의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0162] (xi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 99의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0163] (xii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 100의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0164] (xiii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 101의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0165] (xiv) 각각, 서열번호: 의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 46, 47, 및 102;

[0166] (xv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 103의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3; 또는

[0167] (xvi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3.

[0168] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0169] (a) 서열번호: 40, 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

[0170] (b) 서열번호: 45, 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역.

[0171] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0172] (a) 서열번호: 40, 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

[0173] (b) 서열번호: 45, 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0174] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0175] (a) 서열번호: 40의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 45의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0176] (b) 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0177] (c) 서열번호: 55의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0178] (d) 서열번호: 57의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0179] (e) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

[0180] (f) 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 89의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 또는

[0181] (g) 서열번호: 55의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 서열번호: 89의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역.

[0182] 일부 구체예에서, 제2 항원-결합 도메인은: 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0183] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다:

[0184] (a) 제1 항원-결합 도메인의 VH 영역, 및 제1 중쇄 불변(CH) 영역을 포함하는 제1 중쇄 또는 이의 단편;

[0185] (b) 제1 항원-결합 도메인의 VL 영역 및 제1 경쇄 불변(CL) 영역을 포함하는 제1 경쇄 또는 이의 단편;

[0186] (c) 제2 항원-결합 도메인의 VH 영역 및 제2 CH 영역을 포함하는 제2 중쇄 또는 이의 단편; 및

[0187] (d) 제2 항원-결합 도메인의 VL 영역과 제2 CL 영역을 포함하는 제2 경쇄 또는 이의 단편.

[0188] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 CH 영역은 각각 서열번호: 130의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0189] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 이종이량체를 형성하며, 임의적으로 여기서 제1 및 제2 중쇄 중 하나는 위치 366에 세린 잔기, 위치 368에 알라닌 잔기 및 위치 407에 발린 잔기를 포함하고; 다른 중쇄는 위치 366에 트립토판 잔기를 포함하며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따른다.

[0190] 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 이펙터 기능을 감소시키거나 폐지하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG1 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따른다: (a) L234A 및/또는 L235A; (b) A327G, A330S, 및/또는 P331S; (c) E233P, L234V, L235A, 및/또는 G236del; (d) E233P, L234V, 및/또는 L235A; (e) E233P, L234V, L235A, G236del, A327G, A330S, 및/또는 P331S; (f) E233P, L234V, L235A, A327G, A330S, 및/또는 P331S; (g) N297A; (h) N297G; (i) N297Q; (j) L242C, N297C, 및/또는 K334C; (k) A287C, N297G, 및/또는 L306C; (l) R292C, N297G, 및/또는 V302C; (m) N297G, V323C, 및/또는 I332C; (n) V259C, N297G, 및/또는 L306C; (o) L234F, L235Q, K322Q, M252Y, S254T, 및/또는 T256E; (p) L234A, L235A, 및/또는 P329G; 또는 (q)

L234A, L235Q 및 K322Q. 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG2 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따른다: (a) A330S 및/또는 P331S; (b) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S 및/또는 P331S; 또는 (c) V234A, G237A, H268Q, V309L, A330S, P331S, C232S, C233S, S267E, L328F, M252Y, S254T 및/또는 T256E. 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG4 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따른다: (a) E233P, F234V, L235A 및/또는 G236del; (b) E233P, F234V 및/또는 L235A; (c) S228P 및/또는 L235E; 또는 (d) S228P 및/또는 L235A.

[0191] 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 이펙터 기능을 증강시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CH 영역은 다음 돌연변이(들) 중 하나를 포함하는 인간 IgG1 CH이며, 여기서 불변 영역의 넘버링은 EU 인덱스에 따른다: (a) F243L, R292P, Y300L, V305I 및/또는 P396L; (b) S239D 및/또는 I332E; (c) S239D, I332E 및/또는 A330L; (d) S298A, E333A 및/또는 K334A; (e) G236A, S239D 및/또는 I332E; (f) K326W 및/또는 E333S; (g) S267E, H268F 및/또는 S324T; 또는 (h) E345R, E430G 및/또는 S440Y.

[0192] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나는 비-푸코실화된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제(Fut8) 녹아웃을 갖는 세포주; 또는 (b) β1,4-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnT-III)를 과발현하고 임의적으로 골지체 μ-만노시다제 II(ManII)를 과발현하는 세포주에서 생산된다.

[0193] 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 CL 영역은 인간 카파 불변 영역이다.

[0194] 일부 구체예에서,

[0195] (a) (i) 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하고:

[0196] 각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

[0197] 각각 서열번호: 32, 12 및 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역; 그리고

[0198] (ii) 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함하거나:

[0199] 각각 서열번호: 41, 53 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

[0200] 각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역; 또는

[0201] (b) (i) 제1 항원-결합 도메인은 다음을 포함하고:

[0202] 각각 서열번호: 122, 123 및 124의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

[0203] 각각 서열번호: 127, 128 및 129의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역; 그리고

[0204] (ii) 제2 항원-결합 도메인은 다음을 포함한다:

[0205] 각각 서열번호: 41, 53 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 VH 영역; 및

[0206] 각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 VL 영역; 또는

[0207] 일부 구체예에서, (a) 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 38의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하고; 제2 항원-결합 도메인은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하거나; 또는

[0208] (b) 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 121의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 126의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하고; 제2 항원-결합 도메인은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호: 87의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0209] 일부 구체예에서, 항원-결합 단편은 Fab, Fab', Fab2, F(ab')2, Fv, 단일-사슬 Fv(scFv) 또는 디아바디이다.

[0210] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 작용제에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 세포독성 작용제 또는 표지이다.

[0211] 다른 양태에서, 상기 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 Fc 영역 및 Fc 영역에 연결된 N-글리코시드-연결된 탄수화물 사슬을 포함하며, 임의적으로 N-글리코시드-연결된 탄수화물 사슬의 50% 미만이 푸코스 잔기를 함유한다. 일부 구체예에서는, N-글리코시드-연결된 탄수화물 사슬 중 실질적으로 어느 것도 푸코스 잔기를 함유하지 않는다.

[0212] 다른 양태에서, 다음을 포함하는, 시글렉-6에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다:

[0213] (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역:

[0214] 서열번호: 133, 141 또는 149의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1),

[0215] 서열번호: 134, 142, 150 또는 160의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0216] 서열번호: 135, 143 또는 151의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0217] (b) 다음을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역:

[0218] 서열번호: 137, 145, 153 또는 165의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1),

[0219] 서열번호: 138, 146 또는 154의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0220] 서열번호: 139, 147 또는 155의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0221] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0222] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0223] 서열번호: 133, 141, 또는 149의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0224] 서열번호: 134, 142, 150, 또는 160의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0225] 서열번호: 135, 143, 또는 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0226] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0227] 서열번호: 137, 145, 153, 또는 165의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0228] 서열번호: 138, 146, 또는 154의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0229] 서열번호: 139, 147, 또는 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0230] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0231] (a) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0232] 서열번호: 133의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

[0233] 서열번호: 134의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0234] 서열번호: 135의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0235] (ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0236] 서열번호: 137의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

[0237] 서열번호: 138의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0238] 서열번호: 139의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3; 또는

[0239] (b) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0240] 서열번호: 141의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

[0241] 서열번호: 142의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0242] 서열번호: 143의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0243] (ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0244] 서열번호: 145의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

[0245] 서열번호: 146의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0246] 서열번호: 147의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3; 또는

[0247] (c) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0248] 서열번호: 149의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR1,

[0249] 서열번호: 150, 또는 160의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0250] 서열번호: 151의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0251] (ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0252] 서열번호: 153 또는 165의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR1,

[0253] 서열번호: 154의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0254] 서열번호: 155의 아미노산 서열, 또는 이와 1개 또는 2개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0255] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0256] (a) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0257] 서열번호: 133의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0258] 서열번호: 134의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0259] 서열번호: 135의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0260] (ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0261] 서열번호: 137의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0262] 서열번호: 138의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0263] 서열번호: 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3; 또는

[0264] (b) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0265] 서열번호: 141의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0266] 서열번호: 142의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0267] 서열번호: 143의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0268] (ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0269] 서열번호: 145의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0270] 서열번호: 146의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0271] 서열번호: 147의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3; 또는

[0272] (c) (i) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0273] 서열번호: 149의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0274] 서열번호: 150 또는 160의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0275] 서열번호: 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0276] (ii) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0277] 서열번호: 153 또는 165의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0278] 서열번호: 154의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0279] 서열번호: 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0280] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0281] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0282] (i) 각각, 서열번호: 133, 134, 및 135의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0283] (ii) 각각, 서열번호: 141, 142, 및 143의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0284] (iii) 각각, 서열번호: 149, 150, 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 또는

[0285] (iv) 각각, 서열번호: 149, 160, 및 151의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 및

[0286] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0287] (i) 각각, 서열번호: 137, 138, 및 139의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0288] (ii) 각각, 서열번호: 145, 146, 및 147의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0289] (iii) 각각, 서열번호: 153, 154, 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3; 또는

[0290] (iv) 각각, 서열번호: 165, 154, 및 155의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3.

[0291] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; VL 영역은 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0292] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 132, 140, 148, 159 또는 162의 아미노산 서열을 포함하고; VL 영역은 서열번호: 136, 144, 152, 164, 167 또는 169의 아미노산 서열을 포함한다.

[0293] 일부 구체예에서, (a) VH 영역은 서열번호: 132의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하거나; (b) VH 영역은 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 (c) VH 영역은 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함한다.

[0294] 일부 구체예에서, (a) VH 영역은 서열번호: 159의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 164의 아미노산 서열을 포함하거나; (b) VH 영역은 서열번호: 162의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 167의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 (c) VH 영역은 서열번호: 162의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함한다.

[0295] 일부 구체예에서, 항체는 인간화된 항체이다.

[0296] 다른 양태에서, 다음을 포함하는, 시글렉-6에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다:

[0297] (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH):

[0298] 서열번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1),

[0299] 서열번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0300] 서열번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0301] (a) 다음을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL):

[0302] 서열번호: 32의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1),

[0303] 서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0304] 서열번호: 13의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0305] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; VL 영역은 서열번호: 31, 36 또는 38의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0306] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: VH 영역은 서열번호: 20, 23, 25, 27 또는 29의 아미노산 서열을 포함하고; VL 영역은 서열번호: 31, 36 또는 38의 아미노산 서열을 포함한다.

[0307] 일부 구체예에서, (a) VH 영역은 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0308] (b) VH 영역은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0309] (c) VH 영역은 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

[0310] (d) VH 영역은 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함한다.

[0311] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함한다.

[0312] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 최대 약 10 nM, 최대 약 5 nM, 또는 최대 약 1 nM의 K_D 값으로 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 인간 시글렉-6에 결합할 수 있고/있거나; (b) 시노몰거스 시글렉-6에 결합할 수 있고/있거나; (c) 임의적으로 다른 면역 세포(예를 들어, T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 또는 호염기구)보다 우선적으로 비만 세포에 결합할 수 있고/있거나; (d) 비만 세포 탈과립화를 유도하지 않고/않거나; (e) 시글렉-6에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 내재화율을 가지며, 임의적으로 여기서 참조 항체는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역과 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0313] 다른 양태에서, 다음을 포함하는, c-Kit에 결합할 수 있는 인간화된 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다:

[0314] (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH):

[0315] 서열번호: 41의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 중쇄 상보성-결정 영역 1(HCDR1),

[0316] 서열번호: 53의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0317] 서열번호: 43의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0318] (a) 다음을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL):

[0319] 서열번호: 46의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 경쇄 상보성-결정 영역 1(LCDR1),

[0320] 서열번호: 47의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0321] 서열번호: 48의 아미노산 서열, 또는 이와 1개의 아미노산이 다른 서열을 갖는 LCDR3.

[0322] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0323] (a) 다음을 포함하는 VH 영역:

[0324] 서열번호: 41의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0325] 서열번호: 53의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0326] 서열번호: 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; 및

[0327] (b) 다음을 포함하는 VL 영역:

[0328] 서열번호: 46의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0329] 서열번호: 47의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0330] 서열번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0331] 일부 구체예에서, VH는 다음을 포함한다:

[0332] (a) 서열번호: 60, 61 또는 62의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1,

[0333] (b) 서열번호: 63, 64, 65, 66, 67 또는 68의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 및

[0334] (c) 서열번호: 69, 70, 71 또는 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3.

[0335] 일부 구체예에서, VL은 다음을 포함한다:

[0336] (a) 서열번호: 90, 91, 92, 93, 94 또는 95의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1,

[0337] (b) 서열번호: 96 또는 97의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2, 및

[0338] (c) 서열번호: 98, 99, 100, 101, 102, 103 또는 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

[0339] 일부 구체예에서,

[0340] (a) VH 영역은 다음을 포함하고:

[0341] (i) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0342] (ii) 각각, 서열번호: 60, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0343] (iii) 각각, 서열번호: 61, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0344] (iv) 각각, 서열번호: 62, 53, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0345] (v) 각각, 서열번호: 41, 63, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0346] (vi) 각각, 서열번호: 41, 64, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0347] (vii) 각각, 서열번호: 41, 65, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0348] (viii) 각각, 서열번호: 41, 66, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0349] (ix) 각각, 서열번호: 41, 67, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0350] (x) 각각, 서열번호: 41, 68, 및 43의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0351] (xi) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 69의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0352] (xii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 70의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3;

[0353] (xiii) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 71의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 또는

[0354] (xiv) 각각, 서열번호: 41, 53, 및 72의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3; 그리고

[0355] (b) VL 영역은 다음을 포함함:

[0356] (i) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0357] (ii) 각각, 서열번호: 90, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0358] (iii) 각각, 서열번호: 91, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0359] (iv) 각각, 서열번호: 92, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0360] (v) 각각, 서열번호: 93, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0361] (vi) 각각, 서열번호: 94, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0362] (vii) 각각, 서열번호: 95, 47, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0363] (viii) 각각, 서열번호: 46, 96, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0364] (ix) 각각, 서열번호: 46, 97, 및 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0365] (x) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 98의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0366] (xi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 99의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0367] (xii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 100의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0368] (xiii) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 101의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0369] (xiv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 102의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3;

[0370] (xv) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 103의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3; 또는

[0371] (xvi) 각각, 서열번호: 46, 47, 및 104의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3.

[0372] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; VL 영역은 서열번호: 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0373] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열을 포함하고; VL 영역은 서열번호: 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열을 포함한다.

[0374] 일부 구체예에서,

[0375] (a) VH 영역은 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0376] (b) VH 영역은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0377] (c) VH 영역은 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0378] (d) VH 영역은 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0379] (e) VH 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0380] (f) VH 영역은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

[0381] (g) VH 영역은 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 89의 아미노산 서열을 포함한다.

[0382] 일부 구체예에서, VH 영역은 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호: 87의 아미노산 서열을 포함한다.

[0383] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 10 내지 약 500 nM, 약 20 내지 약 100 nM; 또는 약 25 내지 약 80 nM의 K_D 값으로 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 인간 c-Kit에 결합할 수 있고/있거나; (b) 시노몰거스 c-Kit에 결합할 수 있고/있거나; (c) c-Kit에 결합할 수 있는 참조 항체와 비교하여 동등하거나 더 낮은 독성을 가지며, 임의적으로 여기서 참조 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역과 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0384] 일부 구체예에서, 상기 기술된 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')2, Fab', 단일-사슬 Fv(scFv), Fv 단편, Fd 단편 또는 디아바디이다.

[0385] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 중쇄 불변 영역을 포함하며, 임의적으로 여기서 불변 영역은 인간 IgG 중쇄 불변 영역이고, 임의적으로 여기서 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역이다. 일부 구체예에서, 불변 영역은 이펙터 기능을 감소시키거나 폐지하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 불변 영역은 이펙터 기능을 증강시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄 중 적어도 하나는 아푸코실화된다(예를 들어, 적어도 75% 아푸코실화됨).

[0386] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 치료적 작용제 또는 표지에 접합된다.

[0387] 다른 양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 다른 양태에서, 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다. 다른 양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 포유류 또는 곤충 세포이다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 (a) Fut8 녹아웃을 포함하고/하거나; (b) GnT-III 및 임의적으로 ManII를 과발현한다.

[0388] 다른 양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0389] 다른 양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 기술된 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 비만 세포 연관된 질환 또는 장애이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환, 알레르기, 염증, 가려움증 또는 암이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 시글렉-6 및/또는 c-Kit의 발현과 연관되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0390] **도 1**은 SR1 c-Kit 항체에 의한 M-07e 세포에서의 줄기 세포 인자(SCF)-의존성 세포 증식의 억제를 묘사한다.

도 2는 c-Kit/시글렉 6 이중특이적 항체에 의한 M-07e 세포에서의 SCF-의존성 세포 증식의 억제를 묘사한다.

도 3은 정상, 이펙터 사일런트 또는 이펙터 강화된 Fc 도메인을 갖는 인간화된 시글렉-6 항체 hRND-3가 β-헥소사미니다제 방출에 의해 측정된 바와 같이 비만 세포의 탈과립화를 유도하지 않았음을 보여준다. FcγRI를 상향조절하기 위한 비만 세포의 IFNγ 처리가 시글렉-6 항체에 의한 탈과립화로 이어지지 않았다. FcεRIα 가교 항체 플러스 SCF 및 PMA/이오노마이신으로 처리는 양성 대조군으로 사용되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0391] **정의**

[0392] 본원에서 사용되는 용어 "**a**" 및 "**an**"은 "하나 이상"을 의미하고, 문맥이 부적절하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0393] 본원에서 사용되는 용어 "**약**", "**대략적으로**" 및 "**비교할 수 있는**"은 값과 관련하여 본원에서 사용될 때 그 참조된 값의 맥락에서 참조된 값과 유사한 값을 지칭한다. 일반적으로, 문맥에 익숙한 당업자는 그 문맥에서 "약", "대략적으로" 및 "비교할 수 있는"이 포함하는 관련 분산 정도를 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 용어 "약", "대략적으로" 및 "비교할 수 있는"은 참조된 값의 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 이내의 값 범위를 포함할 수 있다.

[0394] 본원에서 사용되는 용어 "**길항적**", "**중화**" 또는 "**차단**"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 관련하여 사용될 때 그 표적에 대한 결합이 표적의 생물학적 활성의 적어도 일부의 억제를 초래하는 항체 또는 이의 단편을 지칭하도록 의도된다.

[0395] 본원에서 사용되는 "**항체**"는 아미노산 서열이 지정된 항원 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 및 이의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본 발명에 따른 항체는 임의의 유형(예를 들어 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM) 또는 하위유형(예를 들어 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)일 수 있다. 당업자는 항체의 특징적인 서열 또는 일부가 항체의 하나 이상의 영역(예를 들어, 가변 영역, 초가변 영역, 불변 영역, 중쇄, 경쇄 및 이의 조합)에서 발견되는 아미노산을 포함할 수 있음을 인지할 것이다. 더욱이, 당업자는 항체의 특징적인 서열 또는 일부가 하나 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있고, 동일한 폴리펩티드 사슬 또는 다른

폴리펩티드 사슬에서 발견되는 서열 요소를 포함할 수 있음을 인지할 것이다.

[0396] 본원에서 사용되는 "**항체 모방체**"는 항원에 결합하는 항체의 능력을 모방할 수 있는 임의의 분자를 지칭하지만, 항체 구조에 제한되지 않는다. 항체 모방체의 예로는 아피바디, 아필린, 아피머, 아프틴, 알파바디, 안티칼린, 아비머, 센티린, DARPin, 피노머, 모노바디, nanoCLAMP가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0397] 항체의 "**항원-결합 단편**"은 손상되지 않은 항체의 일부를 포함하며, 이 부분은 여전히 항원 결합할 수 있다. 특정 구체예에서, 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편이라고 하는 2개의 동일한 항원-결합 단편과, 쉽게 결정화되는 능력을 반영하는 명칭인, 잔류 "Fc" 단편을 생성한다. Fab 단편은 중쇄의 가변 영역 도메인(V_H) 및 하나의 중쇄의 제1 불변 도메인(C_H1)과 함께 전체 경쇄로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합에 대해 단가이며, 즉 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 특정 구체예에서, 항체의 펩신 처리는 단일 대형 $F(ab')_2$ 단편을 생성하며 이는 서로 다른 항원-결합 활성을 갖는 2개의 이황화물 연결된 Fab 단편에 대략 상응하고 여전히 항원을 가교할 수 있다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역의 하나 이상의 시스테인을 포함하여 C_H1 도메인의 카르복시 말단에 몇 개의 추가 잔기를 가짐에 의해 Fab 단편과 다르다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올기를 담지하는 Fab'를 나타낸다. $F(ab')_2$ 항체 단편은 원래 힌지 시스테인을 그 사이에 둔 Fab' 단편의 쌍으로 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 알려져 있다.

[0398] 본원에서 사용되는 용어 "**항원-결합 부위**"는 항원 결합이 가능한 임의의 분자 또는 분자의 임의의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서 항원-결합 부위는 중쇄("H") 및 경쇄("L")의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기로 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도로 분기하는 스트레치는 "초가변 영역"으로 지칭되며, 이는 "**프레임워크 영역**" 또는 "**FR**"로 알려진 보다 보존된 측접하는 스트레치 사이에 내재되어 있다. 따라서, "FR"이라는 용어는 면역글로불린에서의 초가변 영역 사이 및 인접하여 자연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체에서 경쇄의 3개의 초가변 영역과 중쇄의 3개의 초가변 영역은 항원-결합 표면을 형성하기 위해 3차원 공간에서 서로 상대적으로 배치된다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보적이고, 중쇄 및 경쇄 각각의 3개의 초가변 영역은 "**상보성-결정 영역**" 또는 "**CDR**"로 지칭된다. 낙타와 연골어류와 같은 특정 동물의 경우 항원-결합 부위는 단일 항체 사슬로 형성되어 "단일 도메인 항체"를 제공할 수 있다. 항원-결합 부위는 또한 항체 모방체일 수 있거나 그 안에 존재할 수 있다.

[0399] CDR은 문헌[Kabat 등, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977)] 및 [Kabat 등, Sequences of protein of immunological interest. (1991)], [Chothia 등, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987)] 및 [MacCallum 등, J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)]에 기술된 방법에 의해 결정될 수 있다. 이들 정의 하에서 결정된 CDR은 전형적으로 서로에 대해 비교했을 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위집합을 포함한다. 특정 구체예에서, 용어 "CDR"은 문헌[MacCallum 등, J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)] 및 [Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin(2001)]에 의해 정의된 바와 같은 CDR이다. 특정 구체예에서, 용어 "CDR"은 문헌[Kabat 등, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977)] 및 [Kabat 등, Sequences of protein of immunological interest. (1991)]에 의해 정의된 바와 같은 CDR이다. 특정 구체예에서, 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR은 다른 규칙을 사용하여 정의된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 중쇄 CDR은 MacCallum(위)에 따라 정의되고, 경쇄 CDR은 Kabat(위)에 따라 정의된다. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3는 중쇄 CDR을 나타내고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3는 경쇄 CDR을 나타낸다.

[0400] 본원에서 사용되는 바와 같이, 개시내용의 분자(예를 들어, 항원-결합 부위)의 주어진 표적(예를 들어, FCER1 또는 c-Kit)에 대한 "**결합 친화도**"는 당업자에게 알려진 다양한 방법에 의해 결정될 수 있다. 이러한 방법에는 형광 적정, ELISA(효소-결합 면역 흡착 검정), 열량 측정 방법 예컨대 등온 적정 열량측정법(ITC) 및 표면 플라스몬 공명(SPR)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0401] 본원에서 사용되는 바와 같이, "**이중특이적**"은 분자가 적어도 2개의 별개의 표적에 특이적으로 결합할 수 있음을 지칭한다. 전형적으로, 이중특이적 분자는 2개의 항원-결합 부위를 포함하며, 그 각각은 다른 표적에 특이적이다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 2개의 표적을 동시에 결합할 수 있다.

[0402] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, "**c-Kit**"는 UniProt P10721에 의해 정의된 인간 c-Kit를 의미하고, 인간 c-Kit의 변이체, 동형체 및 종 동족체를 포함한다. c-Kit는 또한 "KIT", "CD117", "비만/줄기세포 성장 인자 수용체 키트", "SCFR", "원종양 유전자 c-Kit" 또는 "티로신-단백질 키나제 키트"로도 알려져

있으며, 이는 상호교환적으로 사용된다.

[0403] 본원에서 사용되는 바와 같이, "**검출가능한 친화도**"는 전형적으로 K_D 또는 EC_{50}으로 측정되는 친화도 상수가 최대 약 10^{-5} M 이하인 주어진 표적에 결합하는 능력을 지칭한다(더 낮은 K_D 또는 EC_{50} 값은 더 나은 결합 능력을 반영함). ELISA(효소 결합 면역 흡착 검정)와 같은 일반적인 방법으로는 더 이상 측정할 수 없는 낮은 친화도는 2차적으로 중요하다.

[0404] 본원에서 사용되는 용어 "**에피토프**"는 파라토프로 알려진, 항체 분자의 가변 영역에서 특정 항원 결합 부위와 상호작용하고, 항체의 6개의 상보성-결정 영역으로 구성되는 항원 결정인자이다. 단일 항원은 하나 초과의 에피토프를 가질 수 있다. 에피토프는 구조적 또는 선형일 수 있다. 구조적 에피토프는 선형 폴리펩티드 사슬의 다른 세그먼트로부터 공간적으로 나란히 배치된 아미노산으로 구성된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드 사슬에서 인접한 아미노산 잔기로 구성된다.

[0405] "**Fc**" 단편은 이황화물에 의해 함께 유지된 두 중쇄 모두의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 이펙터 기능은 Fc 영역에서의 서열에 의해 결정되며, 이 영역은 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체(FcR)에 의해 인식된다.

[0406] 항원(예를 들어, 시글렉-6 또는 c-Kit)과 관련된 "**단편**"은 항원의 N-말단 및/또는 C-말단으로 절삭되거나 또는 단백질 도메인을 지칭한다. 일부 구체예에서, 항원의 단편은 전체 길이 항원이 개시내용의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 인식되고/되거나 결합될 수 있는 능력을 유지한다.

[0407] 본원에서 사용되는 바와 같이 "**푸코실화**" 또는 "**푸코실화된**"은 항체의 펩티드 백본에 부착된 올리고당 내에 푸코스 잔기가 존재를 지칭한다. 구체적으로, 푸코실화된 항체는 항체 Fc 영역에 부착된 N-연결된 올리고당 중 하나 또는 둘 모두에서 가장 안쪽 N-아세틸글루코사민(GlcNAc) 잔기에서 α(1,6)-연결된 푸코스를 포함한다. "비-푸코실화된", "아푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍" 항체는 Fc 영역에 부착된 탄수화물 구조가 감소된 푸코스를 가지거나 푸코스를 결하는 Fc 영역을 포함하는 글리코실화 항체 변이체를 지칭한다. 일부 구체예에서, 비-푸코실화된 또는 푸코스-결핍 항체는 세포주에서 생성된 동일한 항체 상의 푸코스 양에 비해 푸코스가 감소한다. 일부 구체예에서, 감소된 푸코스를 갖거나 푸코스를 결하는 항체는 개선된 ADCC 기능을 갖는다.

[0408] "**푸코실화의 정도**"는 모든 올리고당에 대한 푸코실화된 올리고당의 백분율이며, 이는 예를 들어, 매트릭스-보조된 레이저 탈착-이온화 비행 시간 질량 분석법(MALDI-TOF MS)으로 평가한 N-글리코시다제 F 처리된 항체 조성물에서와 같이, 당업계에 알려진 방법으로 식별될 수 있다. "**완전히 푸코실화된 항체**"의 조성물에서 본질적으로 모든 올리고당은 푸코스 잔기를 포함하며, 즉 푸코실화된다. 일부 구체예에서, 완전히 푸코실화된 항체의 조성물은 적어도 약 90%의 푸코실화의 정도를 갖는다. 반면, "**완전히 비-푸코실화된 항체**"의 조성물에서 본질적으로 올리고당은 전혀 푸코실화되지 않는다. 일부 구체예에서, 완전히 비-푸코실화된 항체의 조성물은 약 10% 미만의 푸코실화의 정도를 갖는다. "**부분적으로 푸코실화된 항체**"의 조성물에서 올리고당의 일부만이 푸코스를 포함한다. 이러한 조성물의 개별 항체는 Fc 영역에서의 N-연결된 올리고당 중 어느 것도, 하나 또는 둘 모두에 푸코스 잔기를 포함할 수 있지만, 조성물이 Fc 영역에서 N-연결된 올리고당에 푸코스 잔기를 결하는 모든 개별 항체를 본질적으로 포함하지 않거나, Fc 영역에서 N-연결된 올리고당 둘 모두에 푸코스 잔기를 함유하는 모든 개별 항체를 본질적으로 포함하지 않는다는 전제 하에 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 부분적으로 푸코실화된 항체의 조성물은 약 10% 내지 약 80%(예를 들어, 약 50% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 80%, 또는 약 70% 내지 약 80%)의 푸코실화의 정도를 갖는다. 푸코실화의 정도를 측정하는 검정 뿐만 아니라, 변형, 감소 또는 제거된 푸코실화를 갖는 항체를 생성하는 방법 및 세포주는 당업계에 알려져 있다(예를 들어, WO 2023/044390 A1 참조).

[0409] 본원에서 사용되는 용어 "**단일클론 항체**"는 실질적으로 동질적인 항체의 모집단에서 얻은 항체를 지칭하며, 예를 들어, 모집단을 구성하는 개별 항체는 미량으로 존재할 수 있는 자연적으로 발생하는 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 고도로 특이적이며 단일 항원 부위에 대해 지향된다. 더욱이, 전형적으로 서로 다른 결정인자(에피토프)에 대해 지향되는 서로 다른 항체를 포함하는 통상의(다중클론) 항체 제제와 달리, 각 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지향된다. "단일클론"이라는 수정어는 실질적으로 동질적인 항체의 모집단에서 얻어 지는 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정 방법으로 항체를 생산해야 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 단일클론 항체는 하이브리도마 방법에 의해 만들어 지거나 재조합 DNA 방법에 의해 만들어 질 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조). "단일클론 항체"는 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수도 있다.

[0410] 본원에서 사용되는 용어 "**약학적 조성물**"은 활성제와 불활성 또는 활성인 담체의 조합을 지칭하며, 조성물을 생

체내 또는 생체외에서 진단 또는 치료적 사용에 특히 적합하게 만든다.

[0411] 본원에서 사용되는 용어 "**약학적으로 허용가능한 염**"은 본 출원에 기술된 화합물의 임의의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭하며, 이는 대상체에게 투여 시 본 출원에 기술된 화합물 또는 이의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 본 출원에 기술된 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다.

[0412] 예시적인 산에는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로는 약학적으로 허용가능하지 않지만 본 출원에 기술된 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 얻는 데 중간체로 유용한 염의 제조에 이용될 수 있다.

[0413] 예시적인 염기에는 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아 및 식 NW_4^+의 화합물 등이 포함되지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 W는 C_{1-4} 알킬이다.

[0414] 예시적인 염에는 아세트산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설폰산염, 중황산염, 부티르산염, 시트르산염, 캄포산염, 캄포설폰산염, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실황산염, 에탄설폰산염, 푸마르산염, 플루코헵타노산염, 글리세로인산염, 헤미황산염, 헵타노산염, 헥사노산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설폰산염, 락트산염, 말레산염, 메탄설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 니코틴산염, 옥살산염, 팔모산염, 펙티네이트, 과황산염, 페닐프로피오네이트, 피크르산염, 피발산염, 프로피오네이트, 석신산염, 타르트르산염, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 염의 다른 예는 Na^+, NH_4^+, 및 NW_4^+(여기서 W는 C_{1-4} 알킬기임)와 같은 적합한 양이온과 합성된 본 출원에 기술된 화합물의 음이온을 포함한다.

[0415] 치료적 용도의 경우, 본 출원에 기술된 화합물의 염은 약학적으로 허용가능한 것으로 간주된다. 그러나, 비-약학적으로 허용가능한 산 및 염기의 염도 예를 들어 약학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.

[0416] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같은 "**시글렉-6**"은 UniProt O43699에 의해 정의된 인간 시글렉-6을 의미하고, 인간 시글렉-6의 변이체, 동형체 및 종 동족체를 포함한다. 시글렉-6은 "SIGLEC6", "시알산-결합 Ig-유사 렉틴 6", "CD33 항원-유사 1", "CD33L", "CD33L1", "CD33L2", "CD327", "CDw327", "비만-결합 단백질 1" 또는 "OB-BP1"로도 알려져 있으며, 이는 상호교환적으로 사용된다.

[0417] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기술된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유류(예를 들어, 뮤어라인, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 더 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0418] 본원에서 사용되는 "**치료적으로 유효량**" 및 "**유효량**"이라는 문구는 상호교환적으로 사용되고, 원하는 치료적 결과를 달성하기 위해 필요한 복용량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 치료적으로 유효량은 질환의 유형(예를 들어, 암), 질환 상태, 개체의 연령, 성별 및/또는 체중, 및 면역 접합체(또는 이의 약학적 조성물)가 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 면역 접합체 또는 이의 약학적 조성물의 임의의 독성 또는 해로운 효과가 치료적으로 유익한 효과에 의해 압도되는 양일 수 있다.

[0419] 본원에서 사용되는 바와 같이, 병태를 "**치료하는**" 것 또는 병태의 "**치료**"(예를 들어 암과 같은 본원에서 기술된 병태)는 임상 결과와 같은 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근방식이다. 유익하거나 원하는 결과에는 하나 이상의 증상이나 병태의 완화 또는 개선; 질환, 장애 또는 병태의 정도 감소; 질환, 장애 또는 병태의 안정화된(즉, 악화되지 않은) 상태; 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 원발성 암 및/또는 이차 전이)의 확산 방지; 질환, 장애 또는 병태의 진행 지연 또는 감속; 질환, 장애 또는 병태의 개선 또는 완화; 및 검출 가능 여부와 관계없이 경감(부분적이든 전체적이든)이 포함될 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0420] **항원-결합 부위**

[0421] <u>c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위</u>

[0422] 다른 양태에서, 본 출원은 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 제공한다.

[0423] 일부 구체예에서, 항체 모방체로서 존재하는 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위가 제공된다. 일부 구체예에서, c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체이고 본원에서 기술된 항체 모방체로 존재하는 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하고 본원에서 기술된 항체 모방체로 존재하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0424] 일부 구체예에서, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)로 존재하는, c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위가 제공된다. 일부 구체예에서는 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체이고 본원에서 기술된 항체로 존재하는 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 c-Kit에 결합할 수 있는 상기 항원-결합 부위에 포함된 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하고 본원에서 기술된 항체로 존재하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0425] 일부 구체예에서, c-Kit에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구체예에서, c-Kit에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, VL은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 여기서 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 각각 **표 10**에 기술된 VH 또는 VL의 것으로부터 독립적으로 선택된다. VH 및 VL의 CDR은 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에서 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에서 결정된다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 **표 10**에 기술된 것으로부터 각각 독립적으로 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 **표 10**에 기술된 CDR 서열과 각각 2개 이하의 아미노산 잔기(예를 들어, 2개 또는 1개 아미노산 잔기(들))가 다른 CDR 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 그 서열이 **표 10**으로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 세트와 집합적으로 2개 이하의 아미노산 잔기(예를 들어, 2개 또는 1개 아미노산 잔기)가 다른 6개 CDR의 세트를 갖는다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 그 서열이 **표 10**으로부터 선택된 VH 및 VL의 세트를 갖는 항-c-Kit의 것과 집합적으로 2개 이하의 아미노산 잔기(예를 들어, 2개 또는 1개 아미노산 잔기)가 다른 6개 CDR의 세트를 갖는다.

[0426] 일부 구체예에서, c-Kit에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 **표 10**에 기술된 바와 같은 VH 서열 및 **표 10**에 기술된 바와 같은 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위, 예컨대 **표 10**으로부터 선택된 VH 및 VL의 세트를 갖는 항-c-Kit가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 (1) **표 10**에 기술된 VH의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (2) **표 10**에 기술된 VL의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 갖는다.

[0427] 일부 구체예에서, c-Kit에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 **표 10**에 기술된 바와 같은 중쇄 서열 및 **표 10**에 기술된 바와 같은 경쇄 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위, 예컨대 **표 10**으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄의 세트를 갖는 항-c-Kit가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 (1) **표 10**에 기술된 중쇄의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (2) **표 10**에 기술된 경쇄의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.

[0428] 특정 구체예에서, 본 출원에서 기술된 항원-결합 부위는 뮤어라인 SR1로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 40의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 45와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도

92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에서 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에서 결정된, 각각 서열번호: 40 및 45의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 41, 42 및 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 41, 42 및 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0429] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 SR1-1로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 87과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 서열번호: 52, 55, 57, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 서열번호: 87, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118 또는 119의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 52 및 87의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 41, 53 및 43의 아미노산 서열을 포함하는, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 41, 53 및 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 46, 47 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0430] 특정 구체예에서, 인간화된 SR1-1 변이체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하며, 이들 각각의 서열은 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 52 및 87의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3과 1개 이하의 아미노가 다르다. 특정 구체예에서, VH는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하며, 이들 각각의 서열은 각각 서열번호: 41, 53 및 43과 1개 이하의 아미노가 다르다. 특정 구체예에서, VL은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하며, 이들 각각의 서열은 각각 서열번호: 46, 47 및 48과 1개 이하의 아미노가 다르다. 특정 구체예에서, 인간화된 SR1-1 변이체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하며, 그 서열은 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 52 및 87의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3과 집합적으로 적어도 하나의 아미노산 잔기(예를 들어, 1, 2 또는 3개)가 다르다. 특정 구체예에서, VH는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하며, 그 서열은 각각 서열번호: 41, 53 및 43과 집합적으로 적어도 하나의 아미노산 잔기가 다르다. 특정 구체예에서, VL은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하며, 그 서열은 각각 서열번호: 46, 47 및 48과 집합적으로 적어도 하나의 아미노산 잔기가 다르다. 특정 구체예에서, CDR-H1은 서열번호: 60, 61 또는 62의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, CDR-H2는 서열번호: 63, 64, 65, 66, 67 또는 68의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, CDR-H3은 서열번호: 69, 70, 71 또는 72의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, CDR-L1은 서열번호: 90, 91, 92, 93, 94 또는 95의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, CDR-L2는 서열번호: 96 또는 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, CDR-L3은 서열번호: 98, 99, 100, 101, 102, 103 또는 104의 아미노산 서열을 포함한다.

[0431] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 SR1-2로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 87과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에서 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 55 및 87의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0432] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 SR1-3으로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 87과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 57 및 87의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0433] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 SR1-4로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 87과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 59 및 87의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0434] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 SR1-5로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 52의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 89와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 52 및 89의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0435] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 SR1-6으로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 89와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 55 및 89의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0436] 선행하는 각 구체예에서, c-Kit에 결합하는 VH 및/또는 VL 서열은 c-Kit에 대한 그 능력에 영향을 미치지 않으면서 VH 및/또는 VL의 프레임워크 영역에서 아미노산 변형(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 10개의 아미노산 치환, 결실 또는 추가)을 함유할 수 있다는 것이 본원에서 고려된다. 예를 들어, c-Kit에 결합하는 VH 및 VL 서열이 시스테인 이종이량체화 돌연변이를 함유할 수 있어, scFv를 형성하도록 VH와 VL 사이에 이황화물 브릿지의 형성을 촉진할 수 있다는 것이 본원에서 고려된다.

[0437] 특정 구체예에서, 본원에서 개시된 항원-결합 부위는 900 uM, 500 uM, 250 uM, 100 uM, 50 uM, 25 uM, 10 uM, 9 uM, 8 uM, 7 uM, 6 uM, 5 uM, 4 uM, 3 uM, 2 uM, 1 uM, 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 45 nM, 40 nM, 35 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 45 pM, 40 pM, 35 pM, 30 pM, 25 pM, 20 pM, 15 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 또는 1pM 이하의 K_D 값(이상의 친화도)에서 인간 c-Kit에 결합한다. 특정 구체예에서, 본 출원의 항원-결합 부위는 1 pM, 2 pM, 3 pM, 4 pM, 5 pM, 6 pM, 7 pM, 8 pM, 9 pM 10 pM, 15 pM, 20 pM, 25 pM, 30 pM, 35 pM, 40 pM, 45 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 0.1 nM, 0.2 nM, 0.3 nM, 0.4 nM, 0.5 nM, 0.6 nM, 0.7 nM, 0.8 nM, 0.9 nM, 1 nM, 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 6 nM, 7 nM, 8 nM, 9 nM, 10 nM, 15 nM, 20 nM, 25 nM, 30 nM, 35 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 150 nM, 200 nM, 250 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nM, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1 uM, 2

uM, 3 uM, 4 uM, 5 uM, 6 uM, 7 uM, 8 uM, 9 uM, 10 uM, 25 uM, 50 uM, 100 uM, 250 uM, 500 uM, 또는 900 uM 이상의 K_D 값(이하의 친화도)에서 인간 c-Kit에 결합한다. 특정 구체예에서, 본 출원의 항원 결합 부위는 피코몰에서 마이크로몰 범위에서의 K_D 값에서 인간 c-Kit에 결합한다. 특정 구체예에서, 본 출원의 항원-결합 부위는 약 1 pM 내지 약 900 uM, 1 pM 내지 약 500 uM, 1 pM 내지 약 100 uM, 1 pM 내지 약 50 uM, 1 pM 내지 약 10 uM, 1 pM 내지 약 5 uM, 1 pM 내지 약 1 uM, 1 pM 내지 약 500 nM, 1 pM 내지 약 100 nM, 1 pM 내지 약 50 nM, 1 pM 내지 약 10 nM, 1 pM 내지 약 5 nM, 1 pM 내지 약 1 nM, 1 pM 내지 약 500 pM, 1 pM 내지 약 100 pM, 1 pM 내지 약 50 pM, 1 pM 내지 약 10 pM, 1 pM 내지 약 5 pM, 5 pM 내지 약 900 uM, 5 pM 내지 약 500 uM, 5 pM 내지 약 100 uM, 5 pM 내지 약 50 uM, 5 pM 내지 약 10 uM, 5 pM 내지 약 5 uM, 5 pM 내지 약 1 uM, 5 pM 내지 약 500 nM, 5 pM 내지 약 100 nM, 5 pM 내지 약 50 nM, 5 pM 내지 약 10 nM, 5 pM 내지 약 5 nM, 5 pM 내지 약 1 nM, 5 pM 내지 약 500 pM, 5 pM 내지 약 100 pM, 5 pM 내지 약 50 pM, 5 pM 내지 약 10 pM, 10 pM 내지 약 900 uM, 10 pM 내지 약 500 uM, 10 pM 내지 약 100 uM, 10 pM 내지 약 50 uM, 10 pM 내지 약 10 uM, 10 pM 내지 약 5 uM, 10 pM 내지 약 1 uM, 10 pM 내지 약 500 nM, 10 pM 내지 약 100 nM, 10 pM 내지 약 50 nM, 10 pM 내지 약 10 nM, 10 pM 내지 약 5 nM, 10 pM 내지 약 1 nM, 10 pM 내지 약 500 pM, 10 pM 내지 약 100 pM, 10 pM 내지 약 50 pM, 50 pM 내지 약 900 uM, 50 pM 내지 약 500 uM, 50 pM 내지 약 100 uM, 50 pM 내지 약 50 uM, 50 pM 내지 약 10 uM, 50 pM 내지 약 5 uM, 50 pM 내지 약 1 uM, 50 pM 내지 약 500 nM, 50 pM 내지 약 100 nM, 50 pM 내지 약 50 nM, 50 pM 내지 약 10 nM, 50 pM 내지 약 5 nM, 50 pM 내지 약 1 nM, 50 pM 내지 약 500 pM, 50 pM 내지 약 100 pM, 100 pM 내지 약 900 uM, 100 pM 내지 약 500 uM, 100 pM 내지 약 100 uM, 100 pM 내지 약 50 uM, 100 pM 내지 약 10 uM, 100 pM 내지 약 5 uM, 100 pM 내지 약 1 uM, 100 pM 내지 약 500 nM, 100 pM 내지 약 100 nM, 100 pM 내지 약 50 nM, 100 pM 내지 약 10 nM, 100 pM 내지 약 5 nM, 100 pM 내지 약 1 nM, 100 pM 내지 약 500 pM, 500 pM 내지 약 500 uM, 500 pM 내지 약 100 uM, 500 pM 내지 약 50 uM, 500 pM 내지 약 10 uM, 500 pM 내지 약 5 uM, 500 pM 내지 약 1 uM, 500 pM 내지 약 500 nM, 500 pM 내지 약 100 nM, 500 pM 내지 약 50 nM, 500 pM 내지 약 10 nM, 500 pM 내지 약 5 nM, 500 pM 내지 약 1 nM, 1 nM 내지 약 500 uM, 1 nM 내지 약 100 uM, 1 nM 내지 약 50 uM, 1 nM 내지 약 10 uM, 1 nM 내지 약 5 uM, 1 nM 내지 약 1 uM, 1 nM 내지 약 500 nM, 1 nM 내지 약 100 nM, 1 nM 내지 약 50 nM, 1 nM 내지 약 10 nM, 1 nM 내지 약 5 nM, 5 nM 내지 약 100 uM, 5 nM 내지 약 50 uM, 5 nM 내지 약 10 uM, 5 nM 내지 약 5 uM, 5 nM 내지 약 1 uM, 5 nM 내지 약 500 nM, 5 nM 내지 약 100 nM, 5 nM 내지 약 50 nM, 5 nM 내지 약 10 nM, 10 nM 내지 약 10 uM, 10 nM 내지 약 5 uM, 10 nM 내지 약 1 uM, 10 nM 내지 약 500 nM, 10 nM 내지 약 100 nM, 10 nM 내지 약 50 nM, 50 nM 내지 약 10 uM, 50 nM 내지 약 5 uM, 50 nM 내지 약 1 uM, 50 nM 내지 약 500 nM, 50 nM 내지 약 100 nM, 100 nM 내지 약 10 uM, 100 nM 내지 약 5 uM, 100 nM 내지 약 1 uM, 100 nM 내지 약 500 nM, 500 nM 내지 약 10 uM, 500 nM 내지 약 5 uM, 500 nM 내지 약 1 uM, 1 uM 내지 약 10 uM, 1 uM 내지 약 5 uM, 또는 5 uM 내지 약 10 uM의 범위에서의 K_D 값에서 인간 c-Kit에 결합한다. 일부 구체예에서, K_D 값은 예를 들어, 생물층 간섭법 같은 표준 결합 검정을 사용하여 측정된다.

[0438] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 인간 c-Kit에 결합하는 것과 비슷한 친화도(K_D 값)에서 시노몰거스 c-Kit에 결합한다. 일부 구체예에서, 동일한 검정에서 측정한 인간 c-Kit에 대한 그 친화도에 비해 시노몰거스 c-Kit에 대한 항원-결합 부위의 친화도는 2-배수, 3-배수, 5-배수 또는 10-배수 차이(인간 c-Kit에 대한 더 큰 친화도 또는 시노몰거스 c-Kit에 대한 더 큰 친화도) 내에 있다.

[0439] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 세포 표면 상에 발현된 c-Kit에 결합한다.

[0440] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 다른 c-Kit 계열 구성원에 유의하게 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 PDGFRa, PDGFRb, CSF1R 또는 FLT3에 유의하게 결합하지 않는다.

[0441] 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위

[0442] 다른 양태에서, 본 출원은 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 제공한다.

[0443] 일부 구체예에서, 항체 모방체로서 존재하는, 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위가 제공된다. 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체이고 본원에 기술된 항체 모방체로 존재하는 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하고 본원에 기술된 항체 모방체로 존재하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0444] 일부 구체예에서, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)로 존재하는, 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위가 제공된다. 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체이고 본원에 기술된 항체로 존재하는 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 시글렉-6에 결합할 수 있는 상기 항원-결합 부위에 포함된 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하고 본원에 기술된 항체로 존재하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0445] 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

[0446] 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, VL은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 여기서 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 각각 **표 9**에 기술된 VH 또는 VL의 것으로부터 독립적으로 선택된다. VH 및 VL의 CDR은 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 **표 9**에 기술된 것으로부터 각각 독립적으로 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 **표 9**에 기술된 CDR 서열과 각각 2개 이하의 아미노산 잔기(예를 들어, 2개 또는 1개 아미노산 잔기(들))가 다른 CDR 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 **표 9**로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 세트와 그 서열이 집합적으로 2개 이하의 아미노산 잔기(예를 들어, 2개 또는 1개 아미노산 잔기)가 다른 6개 CDR의 세트를 갖는다. 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위가 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 **표 9**로부터 선택된 VH 및 VL의 세트를 갖는 항-시글렉-6의 것들과 그 서열이 집합적으로 2개 이하의 아미노산 잔기(예를 들어, 2개 또는 1개 아미노산 잔기)가 다른 6개 CDR의 세트를 갖는다.

[0447] 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 **표 9**에 기술된 바와 같은 VH 서열 및 **표 9**에 기술된 바와 같은 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위, 예컨대 **표 9**로부터 선택된 VH 및 VL의 세트를 갖는 항-시글렉-6이 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 (1) **표 9**에 기술된 VH의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 (2) **표 9**에 기술된 VL의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 갖는다.

[0448] 일부 구체예에서, 시글렉-6에 결합할 수 있는 제공된 항원-결합 부위는 **표 9**에 기술된 바와 같은 중쇄 서열 및 **표 9**에 기술된 바와 같은 경쇄 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 변이체인 항원-결합 부위, 예컨대 **표 9**에서 선택된 중쇄 및 경쇄의 세트를 갖는 항-시글렉-6이 제공되며, 여기서 이러한 항원-결합 부위는 (1) **표 9**에 기술된 중쇄의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 (2) **표 9**에 기술된 경쇄의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 87.5%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.

[0449] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 뮤어라인 RND로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 10과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 2 및 10의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 3, 4 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a)

각각 서열번호: 3, 4 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0450] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 RND-2로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 23의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 38과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 23 및 38의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 32, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 32, 12 또는 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0451] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 RND-3으로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 25의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 38과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 25 및 38의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 3, 21 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다.

[0452] 특정 구체예에서, 본 출원에서 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 RND-4로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 27의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 38과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 27 및 38의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 3, 4 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 32, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 3, 4 및 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 32, 12 또는 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0453] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 RND-5로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 29의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 38과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 29 및 38의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0454] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 JML-1로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 121의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 126과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려

진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 121 및 126의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 122, 123 및 124의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 127, 128 및 129의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 122, 123 및 124의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 127, 128 및 129의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0455] 특정 구체예에서, 본 출원에서 기술된 항원-결합 부위는 뮤어라인 M2로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 132의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 136과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 132 및 136의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 133, 134 및 135의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 137, 138 및 139의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 133, 134 및 135의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 137, 138 및 139의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0456] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 뮤어라인 M7로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 144와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 140 및 144의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 141, 142 및 143의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 145, 146 및 147의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 141, 142 및 143의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3를 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 145, 146 및 147의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3를 포함하는 VL을 포함한다.

[0457] 특정 구체예에서, 본 출원에서 기술된 항원-결합 부위는 뮤어라인 M11로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 152와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 148 및 152의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 149, 150 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 153, 154 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 149, 150 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 153, 154 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0458] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 M11-1로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 159의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또

는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 164와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 159 및 164의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 각각 서열번호: 149, 160 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 특정 구체예에서, VL은 각각 서열번호: 165, 154 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 (a) 각각 서열번호: 149, 160 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VH; 및 (b) 각각 서열번호: 165, 154 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0459] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 M11-2로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 162의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 167과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 162 및 167의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0460] 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 인간화된 M11-3으로부터 유래된다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본 출원에 기술된 항원-결합 부위는 서열번호: 162의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호: 169와 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 부위는 Kabat, AbM, Chothia 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 CDR 결정 방법 하에 결정된, 각각 서열번호: 162 및 169의 VH 및 VL 서열의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0461] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 45 nM, 40 nM, 35 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, 0.9 pM, 0.8 pM, 0.7 pM, 0.6 pM, 0.5 pM, 0.4 pM, 0.3 pM, 0.2 pM, 0.1 pM, 90 fM, 80 fM, 70 fM, 60 fM, 50 fM, 40 fM, 30 fM, 20 fM, 10 fM, 9 fM, 8 fM, 7 fM, 6 fM, 5 fM, 4 fM, 3 fM, 2 fM, 또는 1 fM 이하의 K_D 값(이상의 친화도)으로 인간 시글렉-6에 결합한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 10 nM 이하의 K_D 값(이상의 친화도)으로 인간 시글렉-6에 결합한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 0.1 nM, 0.2 nM, 0.3 nM, 0.4 nM, 0.5 nM, 0.6 nM, 0.7 nM, 0.8 nM, 0.9 nM, 1.0 nM, 1.1 nM, 1.2 nM, 1.3 nM, 1.4 nM, 1.5 nM, 1.6 nM, 1.7 nM, 1.8 nM, 1.9 nM, 2.0 nM, 2.1 nM, 2.2 nM, 2.3 nM, 2.4 nM, 2.5 nM, 2.6 nM, 2.7 nM, 2.8 nM, 2.9 nM, 3.0 nM, 3.1 nM, 3.2 nM, 3.3 nM, 3.4 nM, 3.5 nM, 3.6 nM, 3.7 nM, 3.8 nM, 3.9 nM, 4.0 nM, 4.1 nM, 4.2 nM, 4.3 nM, 4.4 nM, 4.5 nM, 4.6 nM, 4.7 nM, 4.8 nM, 4.9 nM, 또는 5.0 nM 이하의 K_D 값(이상의 친화도)으로 인간 시글렉-6에 결합한다. 특정 구체예에서, 본 출원의 항원-결합 부위는 펨토몰 내지 나노몰 범위에서의 K_D 값에서 인간 시글렉-6에 결합한다. 특정 구체예에서, 본 출원의 항원-결합 부위는 약 1 fM 내지 약 900 nM, 1 fM 내지 약 500 nM, 1 fM 내지 약 100 nM, 1 fM 내지 약 50 nM, 1 fM 내지 약 10 nM, 1 fM 내지 약 5 nM, 1 fM 내지 약 1 nM, 1 fM 내지 약 500 pM, 1 fM 내지 약 100 pM, 1 fM 내지 약 50 pM, 1 fM 내지 약 10 pM, 1 fM 내지 약 5 pM, 1 fM 내지 약 1 pM, 1 fM 내지 약 500 fM, 1 fM 내지 약 100 fM, 1 fM 내지 약 50 fM, 1 fM 내지 약 10 fM, 1 fM 내지 약 5 fM, 5 fM 내지 약 900 nM, 5 fM 내지 약 500 nM, 5 fM 내지 약 100 nM, 5 fM 내지 약 50 nM, 5 fM 내지 약 10 nM, 5 fM 내지 약 5 nM, 5 fM 내지 약 1 nM, 5 fM 내지 약 500 pM, 5 fM 내지 약 100 pM, 5 fM 내지 약 50 pM, 5 fM 내지 약 10 pM, 5 fM 내지 약 5 pM, 5 fM 내지 약 1 pM, 5 fM 내지 약 500 fM, 5 fM 내지 약 100 fM, 5 fM 내지 약 50 fM, 5 fM 내지 약 10 fM, 10 fM 내지 약 900 nM, 10 fM 내지 약 500 nM, 10 fM 내지 약 100 nM, 10 fM 내지 약 50 nM, 10 fM 내지

약 10 nM, 10 fM 내지 약 5 nM, 10 fM 내지 약 1 nM, 10 fM 내지 약 500 pM, 10 fM 내지 약 100 pM, 10 fM 내지 약 50 pM, 10 fM 내지 약 10 pM, 10 fM 내지 약 5 pM, 10 fM 내지 약 1 pM, 10 fM 내지 약 500 fM, 10 fM 내지 약 100 fM, 10 fM 내지 약 50 fM, 50 fM 내지 약 900 nM, 50 fM 내지 약 500 nM, 50 fM 내지 약 100 nM, 50 fM 내지 약 50 nM, 50 fM 내지 약 10 nM, 50 fM 내지 약 5 nM, 50 fM 내지 약 1 nM, 50 fM 내지 약 500 pM, 50 fM 내지 약 100 pM, 50 fM 내지 약 50 pM, 50 fM 내지 약 10 pM, 50 fM 내지 약 5 pM, 50 fM 내지 약 1 pM, 50 fM 내지 약 500 fM, 50 fM 내지 약 100 fM, 100 fM 내지 약 900 nM, 100 fM 내지 약 500 nM, 100 fM 내지 약 100 nM, 100 fM 내지 약 50 nM, 100 fM 내지 약 10 nM, 100 fM 내지 약 5 nM, 100 fM 내지 약 1 nM, 100 fM 내지 약 500 pM, 100 fM 내지 약 100 pM, 100 fM 내지 약 50 pM, 100 fM 내지 약 10 pM, 100 fM 내지 약 5 pM, 100 fM 내지 약 1 pM, 100 fM 내지 약 500 fM, 500 fM 내지 약 900 nM, 500 fM 내지 약 500 nM, 500 fM 내지 약 100 nM, 500 fM 내지 약 50 nM, 500 fM 내지 약 10 nM, 500 fM 내지 약 5 nM, 500 fM 내지 약 1 nM, 500 fM 내지 약 500 pM, 500 fM 내지 약 100 pM, 500 fM 내지 약 50 pM, 500 fM 내지 약 10 pM, 500 fM 내지 약 5 pM, 500 fM 내지 약 1 pM, 1 pM 내지 약 900 nM, 1 pM 내지 약 500 nM, 1 pM 내지 약 100 nM, 1 pM 내지 약 50 nM, 1 pM 내지 약 10 nM, 1 pM 내지 약 5 nM, 1 pM 내지 약 1 nM, 1 pM 내지 약 500 pM, 1 pM 내지 약 100 pM, 1 pM 내지 약 50 pM, 1 pM 내지 약 10 pM, 1 pM 내지 약 5 pM, 5 pM 내지 약 10 nM, 5 pM 내지 약 5 nM, 5 pM 내지 약 1 nM, 5 pM 내지 약 500 pM, 5 pM 내지 약 100 pM, 5 pM 내지 약 50 pM, 5 pM 내지 약 10 pM, 10 pM 내지 약 10 nM, 10 pM 내지 약 5 nM, 10 pM 내지 약 1 nM, 10 pM 내지 약 500 pM, 10 pM 내지 약 100 pM, 10 pM 내지 약 50 pM, 50 pM 내지 약 10 nM, 50 pM 내지 약 5 nM, 50 pM 내지 약 1 nM, 50 pM 내지 약 500 pM, 50 pM 내지 약 100 pM, 100 pM 내지 약 10 nM, 100 pM 내지 약 5 nM, 100 pM 내지 약 1 nM, 100 pM 내지 약 500 pM, 500 pM 내지 약 10 nM, 500 pM 내지 약 5 nM, 500 pM 내지 약 1 nM, 1 nM 내지 약 10 nM, 1 nM 내지 약 5 nM, 또는 5 nM 내지 약 10 nM 범위에서의 K_D 값에서 인간 시글렉-6에 결합한다. 일부 구체예에서, K_D 값은 예를 들어, 생물층 간섭법과 같은 표준 결합 검정을 사용하여 측정된다.

[0462] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 인간 시글렉-6에 결합하는 것과 비슷한 친화도(K_D 값)에서 시노몰거스 시글렉-6에 결합한다. 일부 구체예에서, 동일한 검정에서 측정한 바와 같이, 인간 시글렉-6에 대한 그 친화도에 비해 시노몰거스 시글렉-6에 대한 항원-결합 부위의 친화도는 2-배수, 3-배수, 5-배수 또는 10-배수 차이(인간 시글렉-6에 대한 더 큰 친화도 또는 시노몰거스 시글렉-6에 대한 더 큰 친화도) 내에 있다.

[0463] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 세포 표면 상에 발현된 시글렉-6에 결합한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 비만 세포에 결합한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 다른 면역 세포(예를 들어, T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 또는 호염구)에 참조적으로 비만 세포에 결합한다.

[0464] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 다른 시글렉-6 계열 구성원에 유의하게 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 시글렉 1-5, 7-12, 14 또는 15에 유의하게 결합하지 않는다.

[0465] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항원-결합 부위는 대량 세포 탈과립화를 유도하지 않는다.

[0466] **항원-결합 부위를 함유하는 분자**

[0467] 또한 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 분자가 본원에 제공된다. 이러한 분자는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 단편, 나노바디, 항체 모방체 등일 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0468] 일부 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적이다. 일부 구체예에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된 항체이다. 일부 구체예에서, 항체는 인간 항체이다. 일부 구체예에서, 항체는 비-푸코실화(아푸코실화)된다. 일부 구체예에서, 항체는 최대 약 90%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 최대 약 60%, 최대 약 50%, 최대 약 40%, 최대 약 30%, 최대 약 25%, 최대 약 20%, 최대 약 15%, 최대 약 10%, 최대 약 5%, 최대 약 4%, 최대 약 3%, 최대 약 2%, 최대 약 1% 푸코실화된다. 일부 구체예에서, 항체는 아푸코실화된다. 일부 구체예에서, 항체는 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 아푸코실화된다.

[0469] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 c-Kit에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 c-Kit 및 시글렉-6에 결합할 수 있다.

[0470] 일부 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 이의 항체 단편이 제공된다. 예를 들어, 단편은 Fab, scFab(단일-사슬 Fab), $F(ab')_2$, Fab', 단일-사슬 Fv(scFv), Fv 단편 또는 디아바디(scFv의 이량체)일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 항체 단편은 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적이다. 일부 구체예에서, 항체 단편은 c-Kit에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 단편은 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 단편은 c-Kit 및 시글렉-6에 결합할 수 있다.

[0471] 일부 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 항체 모방체가 제공된다. 예를 들어, 단편은 아피바디, 아필린, 아피머, 아프틴, 알파바디, 안티칼린, 아비머, 센티린, DARPin, 피노머, 모노바디, 또는 nanoCLAMP일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 항체 모방체는 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적이다. 일부 구체예에서, 항체 모방체는 c-Kit에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 모방체는 시글렉-6에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 모방체는 c-Kit 및 시글렉-6에 결합할 수 있다.

[0472] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 2개의 항원-결합 부위를 포함하는 이중특이적 분자가 제공된다.

[0473] 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위와 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 포함한다.

[0474] 일부 구체예에서, (i) 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위; 및 (ii) 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 포함하는 이중특이적 분자가 제공된다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 본원에 기술된 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 VH 영역과 VL 영역을 포함하는 제1 항원-결합 부위와 본원에 기술된 c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위의 VH 영역과 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 구체예에서, (시글렉-6에 결합할 수 있는) 제1 항원-결합 부위는 본원에 기술된 바와 같이 뮤어라인 RND, 인간화된 RND 또는 JML-1의 VH/VL 영역이거나 이로부터 유래되는 VH 영역과 VL 영역을 포함하고; (c-Kit에 결합할 수 있는) 제2 항원-결합 도메인은 본원에 기술된 바와 같이 뮤어라인 SR1 또는 인간화된 SR1의 VH/VL 영역이거나 이로부터 유래되는 VH 영역과 VL 영역을 포함한다.

[0475] 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 시글렉-6를 발현하는 세포에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 c-Kit를 발현하는 세포에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 비만 세포에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 다른 면역 세포(예를 들어, T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 또는 호염구)보다 비만 세포에 우선적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 시글렉-6(예를 들어, 각각 서열번호: 2 및 10의 VH 및 VL을 포함하는 항체)에 결합할 수 있는 참조 항원-결합 부위와 비교하여 동등하거나 더 낮은 내재화율을 갖는다. 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 c-Kit(예를 들어, 각각 서열번호: 40 및 45의 VH 및 VL을 포함하는 항체)에 결합할 수 있는 참조 항원-결합 부위와 비교하여 동등하거나 더 낮은 독성을 갖는다.

[0476] 이중특이적 분자의 다양한 형식 및 용도가 당업계에 알려져 있다. 본 발명에 따른 이중특이적 분자는 임의의 특정 이중특이적 형식 또는 이를 생성하는 방법에 제한되지 않는다.

[0477] 일부 구체예에서, 이중특이적 분자는 이중특이적 항체 또는 이의 단편 또는 유도체일 수 있으며, 여기에는 (i) 각각 다른 항원-결합 부위를 포함하는 2개의 아암을 갖는 단일 항체; (ii) 예를 들어, 2개의 scFv를 통해 펩티드 링커에 의해 연결된, 이중특이적 scFv; (iii) 각 경쇄 및 중쇄가 짧은 펩티드 연결을 통해 2개의 가변 도메인을 탠덤으로 함유하는 이중-가변-도메인 항체(DVD-Ig); (iv) 이중특이적 $(Fab')_2$ 단편; (v) 디아바디; (vi) 두 디아바디의 융합인 탠덤 디아바디(TandAb); 및 (vii) 다른 Fab 단편에 연결된 2개의 동일한 Fab 단편으로 구성된 3가 이중특이적 결합 단백질인 "도크-앤-록(DNL)-Fab3; (viii) 이종이량체화를 강제하기 위해 조작된 Fc를 갖는 IgG-유사 분자; (ix) 재조합 IgG-유사 이중 표적화 분자로서, 여기서 분자의 두 면은 각각 적어도 2개의 다른 항체의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 일부를 함유하는, 분자; (x) IgG 융합 분자로서, 여기서 전체 길이의 IgG 항체는 추가 Fab 단편 또는 Fab 단편의 일부에 융합되는, 분자; (xi) Fc 융합 분자; (v) Fab 융합 분자; 및 (vi) 다른 scFv, 디아바디 또는 중쇄 항체(예를 들어, 도메인 항체, 나노바디)는 서로 또는 중쇄 불변-도메인, Fc-영역 또는 이의 일부에 융합된 다른 단백질 또는 담체 분자에 융합된, scFv- 및 디아바디-기반 및 중쇄 항체(예를 들어, 도메인 항체, 나노바디)가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0478] 조작된 Fc를 갖는 IgG-유사 분자의 예로는 트리오맙, 놉-인투-홀(kih) 분자(예를 들어 공통 경쇄를 갖는 kih IgG), CrossMAb, orthoFab IgG 분자 정전적으로-매칭된 분자, LUZ-Y 분자, DIG-바디 및 PIG-바디 분자, 표준

교환 조작된 도메인 바디(SEEDbody) 분자, Biclonics 분자, FcΔAdp 분자, 이중특이적 IgG1 및 IgG2 분자, 아지메트릭 스캐폴드 분자 및 DuoBody 분자가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 재조합 IgG-유사 이중 표적화 분자의 예로는 이중 표적화(DT)-Ig 분자, 2-인-1 항체, mAb^2 및 Zybody가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. IgG 융합 분자의 예로는 DVD-Ig 분자 및 IgG-scFv가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. Fc 융합 분자의 예로는 scFv/Fc 융합, SCORPION 분자 및 Fc-DART 분자가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. Fab 융합 이중특이적 항체의 예로는 $F(ab)_2$ 분자, DNL 분자 및 Fab-Fv 분자가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. scFv- 및 디아바디-기반 및 도메인 항체의 예로는 이중특이적 T 세포 인게이저(BiTE) 분자, 탠덤 디아바디 분자(TandAb), 이중-친화도 재표적화 기술(DART) 분자, 단일-사슬 디아바디 분자, TCR-유사 항체(AIT, ReceptorLogics), 인간 혈청 알부민 scfv 융합, COMBODY 분자, 이중 표적화 나노바디 및 이중 표적화 중쇄 단독 도메인 항체가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0479] 특정 구체예에서, 개시된 이중특이적 분자는 하나 이상의 항체 모방체를 함유하는 융합 단백질일 수 있다. 특정 구체예에서, 개시된 이중특이적 분자는 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 융합 단백질일 수 있다. 일부 구체예에서, 개시된 이중특이적 분자는 하나 이상의 항체 모방체 및 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 융합 단백질일 수 있다.

[0480] 일부 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 분자는 항체 불변 영역 또는 이의 단편 또는 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 불변 영역은 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE의 중쇄 불변 영역일 수 있으며; 특히, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 (예를 들어, 인간) 중쇄 불변 영역으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, 항체 불변 영역 또는 이의 단편 또는 변이체는 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 또는 IgE의 중쇄 불변 영역, 바람직하게는 예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 중쇄 불변 영역과 적어도 90%(예를 들어 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 특정 구체예에서, 항체 불변 영역은 예를 들어, 카파 또는 람다의 (예를 들어, 인간) 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역일 수 있다. 불변 영역은 항체의 특성을 변형하기 위해(예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 및/또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다. 한 구체예에서, 항체는 이펙터 기능을 가지고 있고/있거나 보체를 고정할 수 있다. 다른 구체예에서, 항체는 이펙터 세포를 동원하지 않거나 보체를 고정하지 않는다. 또 다른 구체예에서, 항체는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되거나 전혀 없다. 예를 들어, 그것은 Fc 수용체에 결합하는 것을 지원하지 않는 동형 또는 하위유형, 단편 또는 다른 돌연변이체이며, 예를 들어, 그것은 돌연변이되거나 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.

[0481] 일부 구체예에서, 불변 영역은 이펙터 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 불변 영역은 IgG1의 중쇄 불변 영역을 포함하며, 이는 EU 인덱스에 기반하여 번호가 매겨진 다음 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다; (a) L234A 및/또는 L235A; (b) A327G, A330S 및/또는 P331S; (c) E233P, L234V, L235A 및/또는 G236del; (d) E233P, L234V 및/또는 L235A; (e) E233P, L234V, L235A, G236del, A327G, A330S 및/또는 P331S; (f) E233P, L234V, L235A, A327G, A330S 및/또는 P331S; (g) N297A; (h) N297G; (i) N297Q; (j) L242C, N297C 및/또는 K334C; (k) A287C, N297G 및/또는 L306C; (l) R292C, N297G 및/또는 V302C; (m) N297G, V323C 및/또는 I332C; (n) V259C, N297G 및/또는 L306C; (o) L234F, L235Q, K322Q, M252Y, S254T 및/또는 T256E; (p) L234A, L235A 및/또는 P329G; 또는 (q) L234A, L235Q 및 K322Q. 특정 구체예에서, 불변 영역은 IgG2의 중쇄 불변 영역을 포함하며, 이는 EU 인덱스에 기반하여 번호가 매겨진 다음 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다; (a) A330S 및/또는 P331S; (b) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S 및/또는 P331S; 또는 (c) V234A, G237A, H268Q, V309L, A330S, P331S, C232S, C233S, S267E, L328F, M252Y, S254T 및/또는 T256E. 특정 구체예에서, 불변 영역은 IgG4의 중쇄 불변 영역을 포함하며, 이는 EU 인덱스에 기반하여 번호가 매겨진 다음 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다; (a) E233P, F234V, L235A 및/또는 G236del; (b) E233P, F234V 및/또는 L235A; (c) S228P 및/또는 L235E; 또는 (d) S228P 및/또는 L235A.

[0482] 일부 구체예에서, 불변 영역은 이펙터 기능을 증강시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 불변 영역은 IgG1의 중쇄 불변 영역을 포함하며, 이는 EU 인덱스에 기반하여 번호가 매겨진 다음 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다; (a) F243L, R292P, Y300L, V305I 및/또는 P396L; (b) S239D 및/또는 I332E; (c) S239D, I332E 및/또는 A330L; (d) S298A, E333A 및/또는 K334A; (e) G236A, S239D 및/또는 I332E; (f) K326W 및/또는 E333S; (g) S267E, H268F 및/또는 S324T; 또는 (h) E345R, E430G 및/또는 S440Y.

[0483] 일부 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위는 항체 불변 영역 또는 이의 단편 또는 변이체에 연결된다. 특정 구체

예에서, 항원-결합 부위는 CH_1 도메인이 있거나 없는 힌지, CH_2 및 CH_3 도메인을 포함하는 IgG 불변 영역에 연결된다.

[0484] 일부 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 분자는 또한 비-푸코실화된 Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 비-푸코실화된 IgG1 Fc 영역이다.

[0485] 아미노산 서열 변형

[0486] 본원에 개시된 항원-결합 부위 및 항원-결합 부위를 함유하는 분자(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 아미노산 서열 변이체는 예를 들어, 항원-결합 부위 또는 항원-결합 부위를 함유하는 분자를 인코딩하는 핵산 서열 안으로 적절한 뉴클레오티드 변화를 도입하거나, 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형에는 예를 들어, 아미노산 서열 내의 잔기로부터 결실 및/또는 그 안으로 삽입 및/또는 그의 치환이 포함될 수 있다. 항원-결합 부위 또는 항원-결합 부위를 함유하는 분자가 원하는 특성 및/또는 기능을 유지하는 한, 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 변화는 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변화시키는 것과 같이 번역-후 프로세스를 변경하기 위해 도입된다.

[0487] 돌연변이 유발에 바람직한 위치인 특정 잔기 또는 영역의 식별에 대해 유용한 방법을 "알라닌 스캐닝 돌연변이 유발"이라고 한다. 이 방법에서, 표적 잔기들의 잔기 또는 그룹을 식별하고(예를 들어, Arg, Asp, His, Lys 및 Glu와 같은 하전된 잔기) 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체하여 아미노산과 항원의 상호작용에 영향을 미친다. 그런 다음 치환에 대한 기능적 민감성을 입증하는 이들 아미노산 위치는 치환의 부위에서 또는 치환의 부위에 대해 추가 또는 다른 변형을 도입함에 의해 정련된다. 따라서, 아미노산 서열 변형을 도입하는 부위는 미리결정되지만, 돌연변이의 특성 자체는 미리결정될 필요가 없다. 예를 들어, 주어진 부위에서 돌연변이의 성능을 분석하기 위해 ala 스캐닝 또는 무작위 돌연변이 유발이 표적 코돈 또는 영역에서 수행될 수 있고, 발현된 변이체는 원하는 활성에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0488] 아미노산 서열 삽입의 예로는 길이가 1개의 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드의 범위인 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 말단 삽입의 예로는 N-말단 메티오닐 잔기가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0489] 일부 구체예에서, 항원-결합 부위 또는 항원-결합 부위를 함유하는 분자는 한 말단에서 다른 폴리펩티드, 예를 들어, 세포독성 폴리펩티드, 효소 또는 항체 또는 항원-결합 단편의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드에 융합된다.

[0490] 또 다른 유형의 변이체는 아미노산 치환 변이체이다. 이들 변이체는 분자의 아미노산 서열에서 적어도 하나의 아미노산 잔기가 다른 잔기에 의해 대체된다. 치환 돌연변이 유발에 대해 가장 큰 관심 부위는 전형적으로 초가변 영역이지만 프레임워크 영역 변형도 고려된다. 보존적 치환의 예는 **표 1**의 "바람직한 치환"이라는 제목 하에 나타나 있다. **표 1**의 "예시적인 치환"이라는 제목 하의, 또는 아미노산 부류에 대한 참조에서 아래에 추가로 기술된 바와 같은 더 실질적인 변화가 도입될 수 있고 생성된 항체 또는 항원-결합 단편이 스크리닝될 수 있다.

[0491] 표 1. 예시적인 아미노산 치환

원래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Asp, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu. Asn	Glu
Cys (C)	Ser, Ala	Ser
Gln (Q)	Asn, Glu	Asn
Glu (E)	Asp, Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr, Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, 노르류신	Leu

[0492]

[0493] 항체의 생물학적 특성에서 실질적인 변형은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선형 형태 같은, 치환의 영역에서 폴리펩티드 백본의 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 데 미치는 그 영향이 상당히 다른 치환을 선택함에 의해 달성될 수 있다. 자연적으로 발생하는 잔기는 전형적으로 공통적인 측쇄 특성에 기반하여 그룹으로 나누어 진다:

[0494] (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0495] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr;

[0496] (3) 산성: Asp, Glu;

[0497] (4) 염기성: Asn, Gln, His, Lys, Arg;

[0498] (5) 사슬 방향화에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및

[0499] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0500] 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 수 있다.

[0501] 추가적으로 또는 대안적으로, 항체 또는 항원-결합 단편의 적절한 형태를 유지하는 데 관여하지 않는 시스테인 잔기는 일반적으로 세린으로 치환되어 분자의 산화적 안정성을 개선하고 비정상적인 가교결합을 방지할 수 있다. 반대로, 시스테인 결합(들)을 항체에 추가하여 그 안정성을 개선할 수 있다(특히 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우).

[0502] 일부 구체예에서, 치환 변이체는 모 항체(예를 들어, 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기 내에서 치환을 포함한다. 일반적으로, 그로부터 생성되어 지는 모 항체에 비해 향상된 생물학적 특성을 갖는 얻어진 변이체(들)가 추가 개발을 위해 선택된다.

[0503] 이러한 치환 변이체를 생성하는 방법은 파지 디스플레이를 사용한 친화도 성숙을 포함한다. 이러한 방법의 한 예에서, 여러 개의 초가변 영역 부위(예를 들어, 6-7개 부위)가 돌연변이되어 각 부위에서 가능한 모든 아미노 치환이 생성된다. 이렇게 생성된 항체 변이체는 예를 들어, 각 입자 내에 패키징된 M13의 유전자 III 생성물에

대한 융합으로 필라멘트형 파지 입자로부터 일가 양식으로 디스플레이된다. 그런 다음 파지-디스플레이된 변이체는 그 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

[0504] 변형을 위한 후보 초가변 영역 부위를 식별하기 위해, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발을 수행하여 항원 결합에 유의하게 기여하는 초가변 영역 잔기를 식별할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하여 항체 또는 항원-결합 단편과 항원 사이의 접촉점을 식별하는 것이 유익할 수 있다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃하는 잔기는 본원에서 상세히 설명한 기술에 따른 치환 후보이다. 이러한 변이체가 생성되면 변이체의 패널은 스크리닝을 거치고, 하나 이상의 관련 검정에서 우수한 특성을 가진 항체는 추가 개발을 위해 선택될 수 있다.

[0505] 일부 구체예에서, 모 항체의 원래 글리코실화 패턴이 변경된다. 이러한 변경(들)에는 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 모이어티를 결실하고/하거나 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 추가하는 것이 포함될 수 있다.

[0506] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결은 탄수화물 모이어티의 아스파라긴 잔기의 측쇄에의 부착을 지칭한다. X가 프로린을 제외한 임의의 아미노산인 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌의 트리펩티드 서열은 탄수화물 모이어티의 아스파라긴 측쇄에의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이들 트리펩티드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결 글리코실화는, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시리신도 사용될 수 있지만 가장 일반적으로 세린 또는 트레오닌인, 하이드록시아미노산에 대한 당 N-아세일갈락토사민, 갈락토스 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다.

[0507] 항체에 글리코실화 부위의 첨가는 항체 또는 항원-결합 단편의 아미노산 서열을 변경하여 그것이 상기-기술된 트리펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 함에 의해 달성될 수 있다(N-연결 글리코실화 부위의 경우). 변경은 또한 원래 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가 또는 이에 의한 치환에 의해 이루어질 수 있다(O-연결 글리코실화 부위의 경우).

[0508] 항체 또는 항원-결합 단편의 아미노산 서열 변이체를 인코딩하는 핵산 분자는 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 방법에는 천연 공급원으로부터 단리(자연적으로 발생하는 아미노산 서열 변이체의 경우) 또는 올리고뉴클레오티드-매개(또는 부위-지향)된 돌연변이 유발, PCR 돌연변이 유발, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 이전에 제조된 변이체 또는 비-변이체 버전의 카세트 돌연변이 유발에 의한 제조가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0509] 일부 구체예에서, 혈청 반감기를 증가시키는 변형이 사용된다. 예를 들어, 구제 수용체 결합 에피토프는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,739,277에 기술된 바와 같이 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 분자 안에 통합될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "구제 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자(예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭하며 이는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 한다.

[0510] **항원-결합 부위를 만드는 방법 및 항원-결합 부위를 함유하는 분자**

[0511] 상기 본원에서 단백질은 당업자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기술을 사용하여 만들 수 있다.

[0512] 예를 들어, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열은 하나 이상의 발현 벡터 안으로 클로닝될 수 있으며; 발현 벡터는 유전자(들)를 발현할 수 있는 숙주 세포 안으로 안정적으로 형질전환될 수 있다. 형질전환 후, 단일 클론은 제한된 희석, ELISA, FACS, 현미경 또는 Clonepix와 같은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 세포 은행 생성을 위해 단리될 수 있다. 클론은 생물-반응기 스케일업에 적합한 조건하에서 배양될 수 있고 본원에 개시된 항원-결합 부위를 포함하는 단백질의 발현을 유지할 수 있다. 단백질은 원심분리, 심층 여과, 세포 용리, 균질화, 동결-해동, 친화성 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피 및 혼합-모드 크로마토그래피와 같은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 단리되고 정제될 수 있다.

[0513] 따라서, 또한 항원-결합 부위를 인코딩하는 단리된 핵산 및 항원-결합 부위를 함유하는 분자(예를 들어, 단백질), 핵산을 포함하는 벡터 및 숙주 세포, 및 생산을 위한 재조합 기술이 본원에 제공된다.

[0514] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 항체의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 서열을 포함하는 하나 이상의 단리된 핵산, 및 본원에 개시된 임의의 항체의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 발현하는 하나 이상의 발현 벡터가 제공된다. 또한 전기한 발현 벡터 중 하나 이상 및/또는 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다.

[0515] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 항원-결합 부위 및 항원-결합 부위를 함유하는 분자(예를 들어, 단백질)는 다른 작용제, 예를 들어, 다른 치료제에 융합될 수 있다. 융합 단백질의 구축은 당업계에서 통상적인 기술 내에 있다.

[0516] 단일클론 항체

[0517] 단일클론 항체는 최초로 기술된 하이브리도마 방법을 사용하여 만들어 질 수 있거나 재조합 DNA 방법(미국 특허 번호 4,816,567)에 의해 만들어 질 수 있다.

[0518] 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물 예컨대 햄스터는 면역화되어 면역화에 사용된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 생성하거나 생성할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다. 면역화 후, 림프구를 단리한 다음 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 융합제를 사용하여 골수종 세포주와 융합하여 하이브리도마 세포를 형성한다.

[0519] 이렇게 제조된 하이브리도마 세포는 적합한 배양 배지에 시딩하여 성장시키는데 이 배지는 바람직하게는 융합되지 않은 모체 골수종 세포(융합 파트너로도 지칭됨)의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유한다. 예를 들어, 모체 골수종 세포가 효소 히폭산틴 구아닌 포스포리보실 전이효소(HGPRT 또는 HPRT)를 결하는 경우, 하이브리도마를 위한 선택적 배양 배지는 전형적으로 히폭산틴, 아미노프테린 및 티미딘(HAT 배지)을 포함하며, 이들 물질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다.

[0520] 적합한 융합 파트너의 예로는 골수종 세포가 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생성 세포에 의한 안정적인 높은-수준 항체 생산을 지원하고, 융합되지 않은 모체 세포를 선택하는 선택적 배지에 민감한 것들이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 골수종 세포주의 예로는 뮤어라인 골수종 세포주, 예컨대 미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재의 Salk Institute Cell Distribution Center로부터 이용가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양에서 유래된 것, 및 SP-2와 유도체, 예를 들어 미국 메릴랜드주 록빌 소재의 American Type Culture Collection으로부터 이용가능한 X63-Ag8-653 세포가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주도 인간 단일클론 항체의 생산에 대해 기술되었다.

[0521] 하이브리도마 방법에 따르면, 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 그 다음 항원에 대해 지향된 단일클론 항체의 생산에 대해 검정된다. 예를 들어, 하이브리도마 세포에 의해 생성된 단일클론 항체의 결합 특이성은 면역침전 또는, 방사면역검정(RIA) 또는 효소결합 면역흡착 검정(ELISA)과 같은 시험관내 결합 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0522] 단일클론 항체의 결합 친화도는, 예를 들어, 스캐차드 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0523] 원하는 특이성, 친화도, 및/또는 활성의 항체를 생성하는 하이브리도마 세포가 식별되면, 클론은 예를 들어, 한계 희석 절차에 의해 서브클로닝되고 표준 방법에 의해 성장될 수 있다. 이 목적에 적합한 배양 배지는 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 부가하여, 하이브리도마 세포는 예를 들어, 마우스 안으로 세포를 i.p. 주입하여 동물에서의 복수 종양으로 생체내에서 성장될 수 있다.

[0524] 서브클론에 의해 분비된 단일클론 항체는 예를 들어, 친화도 크로마토그래피(예를 들어, 단백질 A 또는 단백질 G-Sepharose® 사용) 또는 이온-교환 크로마토그래피, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 등과 같은 통상적인 항체 정제 절차에 의해 배양 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 적절하게 분리된다.

[0525] 단일클론 항체를 인코딩하는 DNA는 (예를 들어, 뮤어라인 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함에 의한) 통상적인 절차를 사용하여 쉽게 단리되고 서열분석될 수 있다. 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 바람직한 공급원으로 작용할 수 있다. 일단 단리되면, DNA를 발현 벡터 안에 넣은 다음, 이를 대장균 세포, 원숭이 COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 달리 항체 단백질을 생성하지 않는 골수종 세포와 같은 숙주 세포 안으로 형질전환시켜 재조합 숙주 세포에서 단일클론 항체의 합성을 얻는다.

[0526] 특정 구체예에서, 단일클론 항체 또는 항체 단편은 항체 파지 라이브러리로부터 단리된다. 고친화도(nM 범위) 인간 항체는 예를 들어, 사슬 셔플링에 의해 생성될 수 있다. 조합 감염 및 생체내 재조합은 매우 큰 파지 라이브러리를 구축하기 위한 전략을 제공할 수 있다. 이들 기술은 단일클론 항체의 단리를 위한 전통적인 단일클론 항체 하이브리도마 기술에 대한 실행가능한 대안이다.

[0527] 항체를 인코딩하는 DNA는 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인(CH 및 CL) 서열을 상동성 뮤어라인 서열로 치환하거나(예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567호 참조), 면역글로불린 코딩 서열을 비-면역글로불린 폴리펩

티드(이종 폴리펩티드)에 대한 코딩 서열의 전체 또는 일부와 융합함에 의해 키메라 또는 융합 항체 폴리펩티드를 생산하도록 변형될 수 있다.

[0528] 인간 항체 및 파지 디스플레이 방법론

[0529] 인간 항체는 본원에 기술된 방법을 포함하여 당업계에 공지된 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 면역화 시 내인성 면역글로불린 생성의 부재에서 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생성할 수 있는 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)을 생산하는 것이 가능한다. 예를 들어, 키메라 및 생식세포주 돌연변이체 마우스에서 항체 중쇄 결합 영역(JH) 유전자의 상동성 결실은 내인성 항체 생산의 완전한 억제를 초래한다는 것이 기술되어 있다. 인간 생식세포주 면역글로불린 유전자 배열의 이러한 생식세포주 돌연변이체 마우스 안으로의 전이는 항원 도전 시 인간 항체의 생성을 초래한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,545,806, 5,569,825, 5,591,669; 5,545,807; 및 WO 97/17852 참조.

[0530] 대안적으로, 파지 디스플레이 기술을 사용하여 면역화되지 않은 공여체로부터 면역글로불린 가변(V) 도메인 유전자 레퍼토리로부터 시험관내에서 인간 항체 및 항체 단편을 생산할 수 있다. 이 기술에 따르면, 항체 V 도메인 유전자는 M13 또는 fd와 같은 필라멘트형 박테리오파지의 주요 또는 부차적 코트 단백질 유전자 안으로 프레임-내에서 클로닝되고, 파지 입자의 표면 상에 기능적 항체 단편으로 디스플레이된다. 필라멘트형 입자는 파지 게놈의 단일-가닥 DNA 카피를 함유하기 때문에, 항체의 기능적 특성에 기반한 선택은 또한 이들 특성을 나타내는 항체를 인코딩하는 유전자의 선택을 초래한다. 따라서, 파지는 B-세포의 일부 특성을 모방한다. 파지 디스플레이는 다양한 형식으로 수행될 수 있다. V-유전자 세그먼트의 여러 공급원이, 예를 들어, 면역화된 마우스의 비장에서 유래된 라이브러리와 같은 V 유전자의 무작위 조합의 라이브러리로부터, 파지 디스플레이에 사용될 수 있다. 면역화되지 않은 인간 공여체로부터 V 유전자의 레퍼토리가 구축될 수 있고, 다양한 항원(자가-항원 포함)에 대한 항체가 본질적으로 당업계에 기술된 방법에 따라 단리될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,565,332 및 5,573,905 참조.

[0531] 인간 항체는 또한 시험관내에서 활성화된 B 세포에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,567,610 및 5,229,275 참조).

[0532] 항체가 개시된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지 또는 이와 결합을 위해 경쟁하는지 여부를 결정하기 위한 경쟁 검정은 당업계에 알려져 있다. 예시적인 경쟁 검정에는 면역검정(예를 들어, ELISA 검정, RIA 검정), 표면 플라스몬 공명(예를 들어, BIAcore 분석), 생물층 간섭법 및 유세포 분석이 포함된다.

[0533] 전형적으로, 경쟁 검정은 고체 표면에 결합되거나 세포 표면 상에 발현된 항원, 시험 항체 및 참조 항체의 사용을 포함한다. 참조 항체는 표지되고 시험 항체는 표지되지 않는다. 경쟁적 억제는 시험 항체의 존재에서 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지된 참조 항체의 양을 결정함에 의해 측정된다. 일반적으로 시험 항체는 과잉으로 존재한다(예를 들어, 1x, 5x, 10x, 20x 또는 100x). 경쟁 검정에 의해 식별된 항체(예를 들어, 경쟁하는 항체)에는 참조 항체와 동일한 에피토프 또는 유사한(예를 들어, 중첩하는) 에피토프에 결합하는 항체, 및 참조 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분하게 근접하여 입체 장애가 발생하는 인접 에피토프에 결합하는 항체가 포함된다.

[0534] 경쟁 검정은 표지의 존재가 결합을 방해하거나 달리는 억제하지 않는 것을 보장하도록 양 방향으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 방향에서 참조 항체는 표지되고 시험 항체는 표지되지 않고, 제2 방향에서 시험 항체는 표지되고 참조 항체는 표지되지 않는다.

[0535] 시험 항체는 한 항체의 과잉(예를 들어, 1x, 5x, 10x, 20x 또는 100x)이 다른 항체의 결합을, 예를 들어, 경쟁적 결합 검정에서 측정한 바와 같이 적어도 50%, 75%, 90%, 95% 또는 99% 억제하는 경우 항원에 대한 특정 결합을 위해 참조 항체와 경쟁한다.

[0536] 필수적으로 한 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 항원에서의 모든 아미노산 돌연변이가 다른 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우 두 항체가 동일한 에피토프에 결합하는 것으로 결정될 수 있다. 한 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 아미노산 돌연변이의 하위집합만이 다른 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우 두 항체가 중첩하는 에피토프에 결합하는 것으로 결정될 수 있다.

[0537] 본원에 개시된 항체는 친화도 및/또는 특이성을 포함한 생화학적 특성을 개선하고/하거나, 응집, 안정성, 침전 및/또는 비-특이적 상호작용을 포함한 생물물리적 특성을 개선하고/하거나, 면역원성을 감소시키기 위해 추가로 최적화(예를 들어, 친화도-성숙)될 수 있다. 친화도-성숙 절차는 당업계의 통상적인 기술 범위 내에 있다. 예를 들어, DNA 셔플링, 사슬 셔플링, CDR 셔플링, 무작위 돌연변이 유발 및/또는 부위-특이적 돌연변이 유발에 의해

면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄 안으로 다양성을 도입할 수 있다.

[0538] 특정 구체예에서, 단리된 인간 항체는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 함유한다. 이들 경우, 항체는 (예를 들어, 생식세포배열로 지칭되는 프로세스에 의해) 항체를 최적화하기 위해 인간 생식세포주 서열로 변형될 수 있다.

[0539] 일반적으로, 최적화된 항체는 그것이 유래된 비-최적화된(또는 모체) 항체와 항원에 대한 친화도가 적어도 동일하거나 실질적으로 동일하다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 최적화된 항체는 모체 항체와 비교했을 때 항원에 대한 더 높은 친화도를 갖는다.

[0540] **약학적 조성물**

[0541] 특정 구체예에서, 개시된 항원-결합 부위를 함유하는 제공된 분자는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 대상체에게 투여하기에 적합한 약학적 조성물 안으로 통합된다. 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리학적으로 호환되는 임의의 다양한 용매, 분산 매체, 코팅, 항균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 담체의 예로는 물, 식염수, 인산 완충 식염수, 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등, 뿐만 아니라 이의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0542] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 긴장제 또는 안정제를 포함한다. 이러한 긴장제 또는 안정제의 비-제한적 예로는 당(예를 들어, 수크로스), 폴리알코올(예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨) 및 염화나트륨이 포함된다.

[0543] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 증량제 및/또는 동결보호제(예를 들어, 만니톨 또는 글리신), 완충액(예를 들어, 인산염, 아세트산염 또는 히스티딘 완충액), 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트), 항산화제(예를 들어, 메티오닌), 및/또는 금속 이온 또는 킬레이트제(예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA))를 포함한다.

[0544] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 습윤제 또는 유화제, 방부제(예를 들어, 벤질 알코올) 또는 완충액과 같은 하나 이상의 보조 물질을 포함하며, 이는 본원에 개시된 면역접합체의 유통기한 및/또는 효과를 증강시킬 수 있다.

[0545] 약학적 조성물은 임의의 다양한 형태로 제공될 수 있다. 이들에는 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 복용량 형태, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사 및 주입 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포좀 및 좌약이 포함된다. 특정 형태의 적합성은 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 의존할 수 있다.

[0546] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 주사 또는 주입 용액의 형태로 된다.

[0547] 약학적 조성물은 전형적으로 제조, 운송 및 보관의 조건 하에서 멸균성이고 안정적이다. 예를 들어, 약학적 조성물은 용액, 미세유화액, 분산액, 리포좀 또는 기타 정렬된 구조로 제형화될 수 있다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 특히 높은 약물 농도에 적합한 구조로 제형화된다. 예를 들어, 멸균 주사 용액은 치료제(예를 들어, 면역접합체)를 본원에 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 원하는 양으로 혼입한 다음, 임의적으로 멸균(예를 들어, 필터 멸균)하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 면역접합체를 기본 분산 매질 및 본원에 언급된 이들 추가 성분과 같은 기타 성분(들)을 함유하는 멸균 비히클 안에 혼입함에 의해 제조될 수 있다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법의 예로는 진공 건조 및 동결-건조를 포함하여, 예를 들어, 이의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 면역접합체와 임의의 원하는 추가 성분(들)의 분말을 생성한다.

[0548] 용액의 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅을 사용하거나, 특정 입자 크기를 유지함에 의해(예를 들어, 분산액의 경우), 및/또는 계면활성제를 사용함에 의해 유지될 수 있다. 주사 조성물의 장기 흡수는, 예를 들어, 조성물에 흡수를 지연시키는 작용제(예를 들어, 모노스테아레이트 염 및/또는 젤라틴)를 포함시킴에 의해 이루어질 수 있다.

[0549] **치료의 방법**

[0550] 본 출원은 본원에 기술된 분자(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 같은 단백질) 또는 약학적 조성물을 사용하여 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 기술된 치료의 방법은 일반적으로 항원-결합 부위를 함유하는 개시된 분자 또는 이의 약학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0551] 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 비만 세포 연관된 질환 또는 장애이다. 일부 구체예에서, 비만 세포 연관된 질환 또는 장애는 바람직하지 않은 비만 세포 활성, 예를 들어, 비만 세포의 과도한 증식과 관련이 있다. 비만 세포 연관된 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 상부 기도 질환 예컨대 알레르기성 비염 및 부비동염, 이물질 흡인, 성문 협착, 기관 협착, 후두기관 연화증, 혈관 고리, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 울혈성 심부전, 호산구성 기관지염, 다발연골염, 육아종증, 유두종증, 관절염(예를 들어, 류마티스 관절염), 베게너 과립종증, 원발성 담관 간경변증, 경구 면역 요법에 반응성인 알레르기, 비만 세포 담관병증으로 인한 이차성 경화성 담관염, 가려움증, 만성 신장 질환 연관된 가려움증 또는 원발성 담관 간경변증에 의해 야기되거나 이와 연관된 가려움증, 폐 이식 또는 조혈모세포 이식 후의 폐쇄세기관지염 증후군, 염증성 장 증후군, 기능적 소화불량, 유아에서의 기관지폐 이형성증, 뇌허혈, 발작, 독감에 의해 야기된 폐렴, 패혈증, 경화증, 군발 두통, 심장 섬유증, 원발성 경화성 담관염(PSC), 모르비한병, 아스피린 불내성 천식, 외음통, 만성 골반 통증 증후군(전립선염), 및 암(예를 들어, 폐암)이 포함된다.

[0552] 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 알레르기이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 염증이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 가려움증이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0553] 치료적으로 유효한 양은 단일 용량 또는 다중 용량(예를 들어, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회 또는 적어도 10회 용량)을 통해 투여될 수 있다. 다중 용량을 통해 투여되는 경우, 임의의 다양한 적합한 치료 섭생이 사용될 수 있으며, 여기에는 정기적인 간격에서의 투여(예를 들어, 격일에 한 번, 3일에 한 번, 4일에 한 번, 5일에 한 번, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 2주에 한 번, 3주에 한 번 등)가 포함된다.

[0554] 치료의 방법에서 효과적인 복용량 섭생(예를 들어, 각 치료제의 양, 요법의 상대적 타이밍 등)은 질환 또는 병태의 중등도와 대상체의 체중 및 전반적인 상태에 의존할 수 있다. 예를 들어, 포유류(예를 들어, 인간)에 적용되는 치료제를 포함하는 특정 조성물의 치료적으로 유효한 양은 포유류의 나이, 체중 및 병태에서의 개별적 차이를 고려하여 통상의 기술을 가진 기술자에 의해 결정될 수 있다. 치료적으로 유효한 양 및/또는 최적량은 또한 당업자에 의해 경험적으로 결정될 수 있다.

[0555] 항원-결합 부위를 함유하는 분자 또는 이의 약학적 조성물은 비경구(예를 들어, 정맥내 또는 피하) 또는 장관 경로와 같은 전신 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 다양한 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0556] **예시적인 구체예의 목록**

[0557] 발명은 다음의 비-제한적 예시적인 구체예에 의해 추가로 기술된다:

[0558] **구체예 1**. FCER1A, FCER1B 및/또는 FCER1G에 결합할 수 있는 항원-결합 부위.

[0559] **구체예 2.** 구체예 1에 있어서, 항원-결합 부위는 FCER1A에 결합할 수 있는, 항원-결합 부위.

[0560] **구체예 3.** 구체예 1에 있어서, 항원-결합 부위는 FCER1B에 결합할 수 있는, 항원-결합 부위.

[0561] **구체예 4.** 구체예 1에 있어서, 항원-결합 부위는 FCER1G에 결합할 수 있는, 항원-결합 부위.

[0562] **구체예 5.** c-Kit에 결합할 수 있는 항원-결합 부위.

[0563] **구체예 6.** 시글렉-6에 결합할 수 있는 항원-결합 부위.

[0564] **구체예 7.** 시글렉-8에 결합할 수 있는 항원-결합 부위.

[0565] **구체예 8.** 구체예 1-7 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 단일-사슬 단편 가변(scFv)으로 존재하는, 항원-결합 부위.

[0566] **구체예 9.** 구체예 1-7 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 항체 모방체(예를 들어, 아피바디, 아필린, 아피머, 아프틴, 알파바디, 안티칼린, 아비머, 센티린, DARPin, 피노머, 모노바디, 또는 nanoCLAMP)로 존재하는, 항원-결합 부위.

[0567] **구체예 10.** 구체예 5 및 8-9 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0568] (a) 서열번호: 39, 49, 51, 54, 56 또는 58 중 어느 하나에 제시된 중쇄(HC)의 상보성-결정 영역 1(CDR1), CDR2 및/또는 CDR3; 및/또는

[0569] (b) 서열번호: 44, 50, 86 또는 88 중 임의의 어느 제시된 경쇄(LC)의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3.

[0570] **구체예 11.** 구체예 5 및 8-10 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0571] (a) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH):

[0572] 아미노산 서열: SYNMH(서열번호: 41)를 포함하는 CDR-H1,

[0573] 아미노산 서열: VIYSGNGDTSYNQKFKG(서열번호: 42) 또는 IYSGNGDTSYNQKFKGK(서열번호: 33)를 포함하는 CDR-H2, 및

[0574] 아미노산 서열: ERDTRFGN(서열번호: 43)를 포함하는 CDR-H3; 및/또는

[0575] (b) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL):

[0576] 아미노산 서열: RASESVDIYGNSFMH(서열번호: 46)을 포함하는 CDR-L1;

[0577] 아미노산 서열: LASNLES(서열번호: 47)을 포함하는 CDR-L2; 및

[0578] 아미노산 서열: QQNNEDPYT(서열번호: 48)을 포함하는 CDR-L3.

[0579] **구체예 12.** 구체예 5 및 8-11 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0580] (a) 서열번호: 39에 제시된 HC의 VH와 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0581] 서열번호: 44에 제시된 LC의 VL과 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0582] (b) 서열번호: 49에 제시된 HC의 VH와 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0583] 서열번호: 50에 제시된 LC의 VL과 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0584] (c) 서열번호: 51, 54, 56 및 58 중 하나에 제시된 HC의 VH와 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0585] 서열번호: 86 또는 88에 제시된 LC의 VL과 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL.

[0586] **구체예 13.** 구체예 5 및 8-12 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0587] (a) 서열번호: 39에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고 서열번호: 39와 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HC; 및/또는

[0588] 서열번호: 44에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고 서열번호: 44와 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC; 또는

[0589] (b) 서열번호: 49에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고 서열번호: 49와 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 HC;

[0590] 및/또는 서열번호: 50에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고 서열번호: 50과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC; 또는

[0591] (c) 서열번호: 51, 54, 56 및 58 중 어느 하나에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 이와 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HC; 및/또는

[0592] 서열번호: 86 또는 88에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 이와 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC.

[0593] **구체예 14.** 구체예 12 또는 13에 있어서, 서열 동일성은 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인, 항원-결합 부위.

[0594] **구체예 15.** 구체예 5 및 8-14 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0595] (a) 서열번호: 39에 제시된 HC의 VH; 및/또는 서열번호: 44에 제시된 LC의 VL; 또는

[0596] (b) 서열번호: 49에 제시된 HC의 VH; 및/또는 서열번호: 50에 제시된 LC의 VL; 또는

[0597] (c) 서열번호: 51, 54, 56 및 58 중 어느 하나에 제시된 HC의 VH; 및/또는 서열번호: 86 또는 88에 제시된 LC의 VL.

[0598] **구체예 16.** 구체예 6 및 8-9 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0599] (a) 서열번호: 1, 17, 19, 22, 24, 26 또는 28 중 어느 하나에 제시된 HC의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3; 및/또는

[0600] (b) 서열번호: 9, 18, 30, 35 또는 37 중 어느 하나에 제시된 LC의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3.

[0601] **구체예 17.** 구체예 6, 8-9 및 16 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0602] (a) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 VH:

[0603] 아미노산 서열: SYWMH(서열 번호: 3)를 포함하는 CDR-H1,

[0604] 아미노산 서열: EIYPTNGGTTYNEKFKR(서열 번호: 4)를 포함하는 CDR-H2, 및

[0605] 아미노산 서열: EDFYAMDY(서열 번호: 5)를 포함하는 CDR-H3; 및/또는

[0606] (b) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 VL:

[0607] 아미노산 서열: KSSQSLLDSDGKTCLN(서열 번호: 11)를 포함하는 CDR-L1;

[0608] 아미노산 서열: LVSKLDS(서열 번호: 12)를 포함하는 CDR-L2; 및

[0609] 아미노산 서열: WQGTHFPYT(서열번호: 13)를 포함하는 CDR-L3.

[0610] **구체예 18.** 구체예 6, 8-9 및 16 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0611] (a) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 VH:

[0612] 아미노산 서열: GYAFTSYWMH(서열번호: 6)를 포함하는 CDR-H1,

[0613] 아미노산 서열: EIYPTNGGTT(서열번호: 7)를 포함하는 CDR-H2, 및

[0614] 아미노산 서열: EDFYAMDY(서열번호: 8)를 포함하는 CDR-H3; 및/또는

[0615] (b) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 VL:

[0616] 아미노산 서열: KSSQSLLDSDGKTCLN(서열번호: 14)를 포함하는 CDR-L1;

[0617] 아미노산 서열: LVSKLDS(서열번호: 15)를 포함하는 CDR-L2; 및

[0618] 아미노산 서열: WQGTHFPYT(서열번호: 16)를 포함하는 CDR-L3.

[0619] **구체예 19.** 구체예 6, 8-9 및 16-18 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0620] (a) 서열번호: 1에 제시된 HC의 VH와 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0621] 서열번호: 9에 제시된 LC의 VL과 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0622] (b) 서열번호: 17에 제시된 HC의 VH와 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0623] 서열번호: 18에 제시된 LC의 VL과 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0624] (c) 서열번호: 19, 22, 24, 26 및 28 중 어느 하나에 제시된 HC의 VH와 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0625] 서열번호: 30, 35 및 37 중 어느 하나에 제시된 LC의 VL과 적어도 85%의 동일성을 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL.

[0626] **구체예 20.** 구체예 6, 8-9 및 16-19 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는 항원-결합 부위

[0627] (a) 서열번호: 1에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고 서열번호: 1과 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HC; 및/또는

[0628] 서열번호: 9에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고 서열번호: 9와 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC; 또는

[0629] (b) 서열번호: 17에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고 서열번호: 17과 적어도 85% 아미노산

서열 동일성을 갖는 HC; 및/또는

[0630] 서열번호: 18에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고 서열번호: 18과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC; 또는

[0631] (c) 서열번호: 19, 22, 24, 26 및 28 중 어느 하나에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 이와 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HC; 및/또는

[0632] 서열번호: 30, 35 및 37 중 어느 하나에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 이와 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC.

[0633] **구체예 21.** 구체예 19 또는 20에 있어서, 서열 동일성은 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인, 항원-결합 부위.

[0634] **구체예 22.** 구체예 6, 8-9 및 16-21 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0635] (a) 서열번호: 1에 제시된 HC의 VH; 및/또는 서열번호: 9에 제시된 LC의 VL; 또는

[0636] (b) 서열번호: 17에 제시된 HC의 VH; 및/또는 서열번호: 18에 제시된 LC의 VL; 또는

[0637] (c) 서열번호: 19, 22, 24, 26 및 28 중 어느 하나에 제시된 HC의 VH; 및/또는 서열번호: 30, 35 및 37 중 어느 하나에 제시된 LC의 VL.

[0638] **구체예 23.** 구체예 6-9 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0639] (a) 서열번호: 121에 제시된 VH의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3; 및/또는

[0640] (b) 서열번호: 126에 제시된 LC의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3.

[0641] **구체예 24.** 구체예 6-9 및 23 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0642] (a) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 VH:

[0643] 아미노산 서열: DYGMH(서열번호: 122)를 포함하는 CDR-H1,

[0644] 아미노산 서열: GISWNSGSIGYADSVKG(서열번호: 123)를 포함하는 CDR-H2, 및

[0645] 아미노산 서열: GGQTIDI(서열번호: 124)를 포함하는 CDR-H3; 및/또는

[0646] (b) 다음 상보성-결정 영역을 포함하는 VL:

[0647] 아미노산 서열: RASQSISSYLN(서열번호: 127)을 포함하는 CDR-L1;

[0648] 아미노산 서열: AASSLQS(서열번호: 128)를 포함하는 CDR-L2; 및

[0649] 아미노산 서열: QQSYSTPFT(서열번호: 129)를 포함하는 CDR-L3.

[0650] **구체예 25.** 구체예 6-9 및 23-24 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0651] 서열번호: 121에 대해 적어도 85%를 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

[0652] 서열번호: 126에 대해 적어도 85%를 갖는 암니오산 서열을 포함하는 VL.

[0653] **구체예 26.** 구체예 6-9 및 23-25 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 다음을 포함하는, 항원-결합 부위

[0654] 서열번호: 120에 제시된 HC의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고 서열번호: 120과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 HC; 및/또는

[0655] 서열번호: 125에 제시된 LC의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고 서열번호: 125와 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 LC.

[0656] **구체예 27.** 구체예 25 또는 26에 있어서, 서열 동일성은 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인, 항원-결합 부위.

[0657] **구체예 28.** 구체예 6-9 및 23-27 중 어느 하나에 있어서, 항원-결합 부위는 서열번호: 121에 제시된 암니오산 서열을 포함하는 VH, 및/또는 서열번호: 126에 제시된 암니오산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항원-결합 부

위.

[0658] **구체예 29.** 구체예 1-4 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0659] **구체예 30.** 구체예 5 및 10-15 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0660] **구체예 31.** c-kit 시그널링을 차단할 수 있는 구체예 30의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0661] **구체예 32.** 구체예 6 및 16-22 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0662] **구체예 33.** 시글렉-6을 길항할 수 있는 구체예 32의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0663] **구체예 34.** 구체예 7의 항원-결합 부위를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0664] **구체예 35.** 구체예 23-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0665] **구체예 36.** 구체예 29-35 중 어느 하나에 있어서, 항체는 인간화된 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0666] **구체예 37.** 구체예 29-35 중 어느 하나에 있어서, 항체는 인간 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0667] **구체예 38.** 구체예 29-35 중 어느 하나에 있어서, 항체는 다중특이적 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0668] **구체예 39.** 구체예 29-35 중 어느 하나에 있어서, 항체는 이중특이적 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0669] **구체예 40.** 구체예 29-35 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')2, Fab', scFv, Fv 단편, Fd 단편, 또는 디아바디인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0670] **구체예 41.** 구체예 29-35 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 중쇄 불변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0671] **구체예 42.** 구체예 41에 있어서, 항체 중쇄 불변 영역은 인간 IgG 중쇄 불변 영역인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0672] **구체예 43.** 구체예 29-42 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 감소되거나 효과 없는 이펙터 기능을 갖는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0673] **구체예 44.** 구체예 29-43 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아푸코실화된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0674] **구체예 45.** 구체예 44에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 약 75% 아푸코실화된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0675] **구체예 46.** 구체예 44 또는 45에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 비만 세포를 고갈시킬 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0676] **구체예 47.** 구체예 1-4 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0677] **구체예 48.** 구체예 5 및 10-15 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0678] **구체예 49.** 구체예 6 및 16-22 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0679] **구체예 50.** 구체예 7의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0680] **구체예 51.** 구체예 23-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질

[0681] **구체예 52.** (i) 구체예 1-4 중 어느 하나의 항원-결합 부위; (ii) 구체예 5 및 10-15 중 어느 하나의 항원-결합 부위; (iii) 구체예 6 및 16-22 중 어느 하나의 항원-결합 부위; (iv) 구체예 7의 항원-결합 부위; 및 (v) 구체예 23-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위로부터 선택된 2개 이상의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0682] **구체예 53.** (i) 구체예 1-4 중 어느 하나의 항원-결합 부위; (ii) 구체예 5 및 10-15 중 어느 하나의 항원-결합 부위; (iii) 구체예 6 및 16-22 중 어느 하나의 항원-결합 부위; (iv) 구체예 7의 항원-결합 부위; 및 (v) 구체예 23-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위로부터 선택된 2개의 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0683] **구체예 54.** (i) 구체예 5 및 10-15 중 어느 하나의 항원-결합 부위; 및

[0684] (ii) (a) 구체예 2의 항원-결합 부위, (b) 구체예 3의 항원-결합 부위, 또는 (c) 구체예 6 및 16-22 중 하나의

항원-결합 부위로부터 선택된 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

[0685] **구체예 55.** 구체예 47-54 중 어느 하나에 있어서, 항체 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 단백질.

[0686] **구체예 56.** 구체예 55에 있어서, 항체 중쇄 불변 영역은 인간 IgG 중쇄 불변 영역인, 단백질.

[0687] **구체예 57.** 구체예 47-56 중 어느 하나에 있어서, 단백질은 감소되거나 효과 없는 이펙터 기능을 갖는, 단백질.

[0688] **구체예 58.** 구체예 47-57 중 어느 하나에 있어서, 단백질은 아푸코실화된, 단백질.

[0689] **구체예 59.** 구체예 58에 있어서, 단백질은 적어도 약 75% 아푸코실화된, 단백질.

[0690] **구체예 60.** 구체예 58 또는 59에 있어서, 단백질은 비만 세포를 고갈시킬 수 있는, 단백질.

[0691] **구체예 61.** 구체예 1-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위를 인코딩하는 단리된 핵산, 구체예 29-46 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 구체예 47-60 중 어느 하나의 단백질.

[0692] **구체예 62.** 구체예 61의 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0693] **구체예 63.** 구체예 61의 단리된 핵산 분자 또는 구체예 62의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[0694] **구체예 64.** 구체예 1-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위, 구체예 29-46 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 구체예 47-60 중 어느 하나의 단백질, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0695] **구체예 65.** 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 구체예 1-28 중 어느 하나의 항원-결합 부위, 구체예 29-46 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구체예 47-60 중 어느 하나의 단백질 또는 구체예 64의 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0696] **구체예 66.** 구체예 65에 있어서, 질환 또는 장애는 비만 세포 연관된 질환 또는 장애인, 방법.

[0697] **구체예 67.** 구체예 65에 있어서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환인, 방법.

[0698] **구체예 68.** 구체예 65에 있어서, 질환 또는 장애는 알레르기인, 방법.

[0699] **구체예 69.** 구체예 65에 있어서, 질환 또는 장애는 염증인, 방법.

[0700] **구체예 70.** 구체예 65에 있어서, 질환 또는 장애는 가려움증인, 방법.

[0701] **구체예 71.** 구체예 65에 있어서, 질환 또는 장애는 암인, 방법.

[0702] **구체예 72.** 서열번호: 1, 9, 17-19, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 37, 120, 121, 125, 및 126 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 12 또는 13의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0703] **구체예 73.** 서열번호: 1, 9, 17-19, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 37, 120, 121, 125 및 126 중 어느 하나로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 12 또는 13의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0704] **구체예 74.** 서열번호: 1, 9, 17-19, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 37, 120, 121, 125 및 126 중 어느 하나로부터 선택된 서열에서 발견되는 적어도 하나의 CDR 서열을 포함하는 구체예 12 또는 13의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0705] **구체예 75.** 서열번호: 1, 9, 17-19, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 37, 120, 121, 125 및 126 중 어느 하나로부터 선택된 서열에서 발견되는 적어도 2개의 CDR 서열을 포함하는 구체예 12 또는 13의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0706] **구체예 76.** 서열번호: 1, 9, 17-19, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 37, 120, 121, 125 및 126 중 어느 하나로부터 선택된 서열에서 발견되는 적어도 3개의 CDR 서열을 포함하는 구체예 12 또는 13의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0707] **구체예 77.** 서열번호: 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86 및 88 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0708] **구체예 78.** 서열번호: 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86 및 88 중 어느 하나로부터 선택된 적어도 하나의 아미노

산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0709] **구체예 79.** 서열번호: 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86 및 88 중 어느 하나로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0710] **구체예 80.** 서열번호: 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86 및 88 중 어느 하나로부터 선택된 서열에서 발견되는 적어도 하나의 CDR 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0711] **구체예 81.** 서열번호: 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86 및 88 중 어느 하나로부터 선택된 서열에서 발견되는 적어도 두 개의 CDR 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0712] **구체예 82.** 서열번호: 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86 및 88 중 어느 하나로부터 선택된 서열에서 발견되는 적어도 3개의 CDR 또는 이의 단편을 포함하는 구체예 11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0713] **구체예 83.** 서열번호: 1, 9, 17-19, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 37, 39, 44, 49-51, 54, 56, 58, 86, 88, 120, 121, 125 및 126 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편.

[0714] **실시예**

[0715] **실시예 1. 항체 생산**

[0716] 인간 항체를 표적화하는 FCER1, c-Kit 및 시글렉(예를 들어, 시글렉-6 및 시글렉 8)은 당업계에 알려진 방법에 의해 생산된다.

[0717] 일부 구체예에서, 기능적 내인성 면역글로불린을 발현할 수 없지만 인간 면역글로불린 유전자를 발현하는 형질전환 마우스가 사용된다. 특히, 인간 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자 복합체는 마우스 배아 줄기 세포 안으로 무작위로 또는 상동 재조합에 의해 도입된다. 대안적으로, 인간 가변 영역, 불변 영역 및 다양성 영역이 인간 중쇄 및 경쇄 유전자에 부가하여 마우스 배아 줄기 세포 안으로 도입된다. 마우스 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자는 상동 재조합에 의한 인간 면역글로불린 유전자좌의 도입과 별도로 또는 동시적으로 비-기능적으로 된다. 특히, JH 영역의 상동접합 결실은 내인성 항체 생산을 방지한다. 변형된 배아 줄기 세포는 확장되고 배반포 안으로 미세주입되어 키메라 마우스를 생산한다. 키메라 마우스는 그 다음 인간 항체를 발현하는 상동접합체 자손을 생산하기 위해 번식된다. 형질전환 마우스는 선택된 항원, 예를 들어, 항원(예를 들어, FCER1, c-Kit 또는 sigle)의 전체 또는 일부로 정상적인 방식으로 면역화된다. 항원에 대해 지향된 단일클론 항체는 통상의 하이브리도마 기술을 사용하여 면역화된 형질전환 마우스로부터 얻어질 수 있다. 형질전환 마우스에 의해 담지된 인간 면역글로불린 이식유전자는 B 세포 분화 동안 재배열되고, 후속적으로 클래스 전환 및 체세포 돌연변이를 겪는다.

[0718] 일부 다른 구체예에서, FCER1, c-Kit 및 시글렉(예를 들어, 시글렉-6 및 시글렉 8) 표적화 항체는 효모 디스플레이 라이브러리를 스크리닝함에 의해 생산된다.

[0719] 더욱이, c-Kit/시글렉-6 이중특이적 항체는 당업계에 알려진 방법에 의해 생산된다. 일부 구체예에서, c-Kit/시글렉-6 이중특이적 항체는 CrossMab 형식으로 된다.

[0720] **실시예 2. c-Kit에 대한 항체의 결합**

[0721] c-Kit 발현 세포에 대한 c-Kit 항체의 표적 결합은 유세포 분석기에 의해 평가했다. 배양된 M-07e 세포를 FACS 차단 완충액(PBS + 10% 정상 인간 혈청)에 30분간 재부유시켰다. 세정에 이어서, 세포를 FACS 완충액(PBS + 0.5% 소 혈청 알부민 + 0.09% 아지드나트륨)에서의 c-Kit 항체와 함께 인큐베이션하고 4℃에서 30분간 인큐베이션하고, 세정하고 PE-표지된 항-인간 2차 항체와 함께 인큐베이션했다. 세포를 어둠에서 4℃에서 30분간 인큐베이션했다. 세정에 이어서, BD FACS Symphony A3(BD Biosciences)를 사용하여 세포형광 분석을 수행했다. 세포를 산란 특성에 따라 분류하고 측면 산란 폭 대 측면 산란 면적을 사용하여 단일 세포 분석을 위해 분리했다. 세포에 대한 항체 결합은 586/15nm 필터를 사용하여 561nm의 여기 파장의 형광 방출을 측정하여 정량화했다. 데이터 분석은 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 수행되었으며 **표 2**에 요약되어 있다. 테스트된 모든 c-Kit 항체는 c-Kit을 발현하는 세포에 결합할 수 있었다.

[0722] 표 2. M-07e 세포에서 세포 표면 발현된 c-Kit에 대한 c-Kit 항체의 결합

항체	서열번호	M-07e 세포 상의 c-Kit에 대해 양성인 퍼센트	측정한 형광 강도(MFI)
hSR1-1	51 및 86	99.5	5021
hSR1-2	54 및 86	99.7	5199
hSR1-3	56 및 86	99.8	5187
hSR1-4	58 및 86	99.8	4962
hSR1-5	51 및 88	99.5	4029
hSR1-6	54 및 88	99.4	3591
chSR1	49 및 50	99.7	5344
hIgG1 대조군		2.3	85

[0723]

[0724] 더욱이, 인간 c-Kit 및 시노몰거스 c-Kit에 대한 c-Kit 항체의 결합 친화도는 Octect 기기를 사용하여 생물층 간섭법(BLA)에 의해 측정했다. 간단히 말해서, 캡처 센서에 3-배수 희석을 갖는 테스트 항체를 장입했다. 회합 및 해리 속도를 결정하여 평형 해리 상수 K_D(표 3)를 계산하는 데 사용했다. K_D 값에 의해 측정한 c-Kit에 대한 친화도는 테스트된 인간화 c-Kit 항체(hSR-1-1 내지 hSR1-6)의 경우 아나노몰 범위에서 관찰되고 테스트된 키메라 c-Kit 항체(chSR1)의 경우 단일 자릿수 나노몰 범위에서 관찰되었다.

[0725] 표 3. BLI에 의해 결정된 인간 및 시노몰거스 c-Kit에 대한 결합 친화도

항체	친화도(KD)	
	인간 c-Kit	시노몰거스 c-Kit
hSR1-1	1.99E-10	2.320E-10
hSR1-2	2.45E-10	3.885E-10
hSR1-3	2.56E-10	3.323E-10
hSR1-4	3.86E-10	5.633E-10
hSR1-5	2.56E-10	4.045E-10
hSR1-6	2.47E-10	2.959E-10
chSR1	1.89E-09	3.338E-09

[0726]

[0727] **실시예 3. ELISA에 의해 분석된 c-Kit 항체의 교차-반응성 비-특이적 결합**

[0728] ELISA-기반 검정을 이용하여 인간 c-Kit, 시노몰거스 c-Kit 및 c-Kit 계열 구성원에 대한 c-Kit 항체의 교차-반응성 및 비-특이적 결합을 평가했다.

[0729] His-표지된 인간 c-Kit, His-표지된 시노몰거스 c-Kit 및 His-표지된 PDGFRa, PDGFRb, CSF1R 및 FLT3 세포외 도메인을 96웰 ELISA 플레이트 상에 고정화시켰다. 플레이트를 PBST(인산 완충 식염수 + 0.05% 트윈 20)로 세정하고 PBS에서 1% BSA로 1시간 동안 차단했다. PBST로 세정에 이어서, 코팅된 플레이트에 mAb를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 세정하고 HRP-접합된 염소 항-인간 IgG 2차 항체와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 세정에 이어서, 항체 결합은 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB)을 첨가하여 비색법으로 검출하고 2.5N 황산 정지 용액을 첨가하기 전에 실온에서 10-20분 동안 인큐베이션했다. 450nm에서 흡광도는 플레이트 판독기(PerkinElmer) 상에서 측정했다. 데이터는 GraphPad Prism을 사용하여 분석했다.

[0730] 예시적인 c-Kit 항체의 결과는 **표 4**에 묘사되어 있다. c-Kit 항체는 인간과 시노몰거스 c-Kit 둘 모두에 결합할 수 있었지만 c-Kit 계열 구성원인 PDGFRa, PDGFRb, CSF1R 또는 FLT3와는 교차 반응하지 않았다.

[0731] 표 4. 인간화된 및 키메라 c-Kit 항체의 교차-반응성

항체	교차 반응성		
	인간 c-Kit	시노 c-Kit	c-Kit 계열 구성원
hSR1-1	+	+	-
hSR1-2	+	+	-
hSR1-3	+	+	-
hSR1-4	+	+	-
hSR1-5	+	+	-
hSR1-6	+	+	-
chSR1	+	+	-

[0732]

[0733] **실시예 4. 시글렉-6에 대한 항체의 결합**

[0734] 시글렉-6-발현 세포에 대한 시글렉-6 항체의 표적 결합은 유세포 분석기에 의해 평가했다. 배양된 HMC1.2 세포를 FACS 차단 완충액(PBS + 10% 정상 인간 혈청)에 30분 동안 재부유시켰다. 세정에 이어서, 세포를 FACS 완충액(PBS + 0.5% 소 혈청 알부민 + 0.09% 아지드나트륨)에서의 시글렉-6 항체와 함께 인큐베이션하고 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하고 세정하고 PE-표지된 항-인간 또는 항-마우스 2차 항체와 함께 인큐베이션했다. 세포를 어둠에서 4℃에서 30분 동안 인큐베이션했다. 세정에 이어서, BD FACS Symphony A3(BD Biosciences)를 사용하여 세포형광 분석을 수행했다. 세포는 산란 특성에 따라 분류하고 측면 산란 폭 대 측면 산란 면적을 사용하여 단일 세포 분석을 위해 분리하였다. 세포에 대한 항체 결합은 586/15nm 필터를 사용하여 561nm의 여기 파장의 형광 방출을 측정하여 정량화하였다. 데이터 분석은 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 수행되었고 **표 5**에 요약되어 있다. 모든 테스트된 시글렉-6 항체는 시글렉-6을 발현하는 세포에 결합할 수 있었다.

[0735] 표 5. HMC1.2 세포 상에 세포 표면 발현된 시글렉-6에 대한 인간화된 및 키메라 시글렉-6 항체의 결합

항체	서열번호	HMC1.2 세포 상의 Siglec-6 에 대해 양성인 퍼센트	MFI
hRND-2	22 및 37	99.9	3134
hRND-3	24 및 37	99.9	3695
hRND-4	26 및 37	100.0	3203
hRND-5	28 및 37	99.9	1942
chRND	17 및 37	100.0	3608
mRND	1 및 9	99.9	1974
hIgG1 대조군		0.1	212

[0736]

[0737] 더욱이, 인간 시글렉-6에 대한 시글렉-6 항체의 결합 친화도는 Octect 기기를 사용하여 BLA에 의해 측정했다. 간단히 말해서, 캡처 센서에 3-배수 희석을 갖는 테스트 항체를 장입했다. 회합 및 해리 속도를 결정하고 평형 해리 상수 K_D를 계산하는 데 사용했다(**표 6**). K_D 값에 의해 측정된 시글렉-6에 대한 친화도는 테스트된 인간화된 및 키메라 시글렉-6 항체의 경우 아나노몰 범위에서 관찰되었다.

[0738] 표 6. BLI에 의해 결정된 인간 시글렉-6에 대한 결합 친화도

항체	친화도(KD)
	인간 siglec-6
hRND-2	1.70E-10
hRND-3	1.37E-10
hRND-4	3.15E-10
hRND-5	1.66E-10
chRND	1.01E-10

[0739]

[0740] **실시예 5. ELISA에 의해 분석된 시글렉-6 항체의 교차-반응성 비-특이적 결합**

[0741] ELISA-기반 검정을 이용하여 인간 시글렉-6, 시노몬거스 시글렉-6 및 시글렉-6 계열 구성원 시글렉 1-5, 7-12, 14 및 15에 대한 시글렉-6 항체의 교차-반응성 및 비-특이적 결합을 평가했다.

[0742] 인간 시글렉-6, 시노몰거스 시글렉-6 또는 시글렉 6 계열 구성원을 발현하는 배양된 HEK293 세포를 FACS 차단 완충액(PBS + 10% 정상 인간 혈청)에 30분 동안 재현탁했다. 세정에 이어서, 세포를 FACS 완충액(PBS + 0.5% 소 혈청 알부민 + 0.09% 아지드나트륨)에서 시글렉-6 항체와 함께 인큐베이션하고 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하고, 세정하고 PE-표지된 항-인간 2차 항체와 함께 인큐베이션했다. 세포를 4℃에서 30분 동안 어둠에서 인큐베이션했다. 세정에 이어서, BD FACS Symphony A3(BD Biosciences)를 사용하여 세포형광 분석을 수행했다. 세포를 산란 특성에 따라 분류하고 측면 산란 폭 대 측면 산란 면적을 사용하여 단일 세포 분석을 위해 분리했다. 세포에 대한 항체 결합은 586/15nm 필터를 사용하여 561nm의 여기 파장의 형광 방출을 측정함에 의해 정량화했다. 데이터 분석은 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 수행되었다.

[0743] 예시적인 시글렉-6 항체에 대한 결과는 **표 7**에 묘사되어 있다. 시글렉-6 항체는 인간과 시노몰거스 시글렉-6 둘 모두에 결합할 수 있었지만 시글렉-6 계열 구성원인 시글렉 1-5, 7-12, 14 또는 15와는 교차 반응하지 않았다.

[0744] 표 7. 인간화된 및 키메라 시글렉-6 항체의 교차-반응성

항체	교차 반응성		
	인간 siglec-6	시노 siglec-6	Siglec-6 계열 구성원
hRND-2	+	+	-
hRND-3	+	+	-
hRND-4	+	+	-
hRND-5	+	+	-
hRND-6	+	+	-
chRND	+	+	-

[0745]

[0746] **실시예 6. c-Kit 항체에 의한 세포 증식의 억제**

[0747] 줄기 세포 인자(SCF)-의존 세포 증식을 억제하는 c-Kit 항체의 능력을 평가했다.

[0748] M-07e 세포는 유통업체의 권장사항에 따라 성장시켰다. 세포는 밤새(16시간) SCF를 굶겼다. SCF 굶긴 세포는 SCF가 없는 배지에서 96-웰 플레이트의 웰당 15,000개 세포의 밀도로 도말했다. C-Kit 항체(SR1 항체 또는 CDX-0159) 또는 대조군을 세포 상에 적정하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 2시간 인큐베이션에 이어서, SCF를 최종 농도 50ng/mL로 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 72시간 동안 인큐베이션했다. 세포 생존율은 Cell Titer Glo(Promega)를 사용하여 측정했다. 각 웰에 Cell Titer Glo를 첨가하고, 플레이트를 벤치탑 셰이커에서 빛으로부터 보호하여 2분 동안 인큐베이션했다. 발광은 플레이트 리더(PerkinElmer)에서 측정했다. 데이터는 GraphPad Prism을 사용하여 분석되었다.

[0749] 예시적인 결과는 **도 1**에 묘사되어 있으며, 여기서 항체 농도는 상대 발광의 함수로 플롯팅되었고 곡선 핏팅은 4-매개변수 비-선형 회귀 알고리즘을 사용하여 수행되었다. IC_{50} 값이 결정되었고 **표 8**에 요약되어 있다. 테스트된 SR1 항체는 M-07e 세포에서 SCF-의존적 증식을 억제했다.

[0750] 표 8. M-07e 세포의 SCF-의존적 증식의 억제

항체	IC_{50} (nM)
muSR1	0.2828
hSR1-1	0.1415
hSR1-2	0.1417
hSR1-3	0.1129
hSR1-4	0.1385
hSR1-5	0.1415
hSR1-6	0.1517
chSR1	0.2769
CDX-0159	0.4082

[0751]

[0752] **실시예 7. c-Kit/시글렉 6 이중특이적 항체에 의한 세포 증식의 억제**

[0753] c-Kit/시글렉-6 항체가 SCF-의존적 세포 증식을 억제하는 능력을 평가했다.

[0754] M-07e 세포는 밤새(16시간) SCF를 굶겼다. SCF를 굶긴 세포는 SCF가 없는 배지에서 96-웰 플레이트의 웰당 15,000개 세포의 밀도로 도말했다. 항-시글렉-6 JML-1 및 hRND-3, 항-c-Kit chSR1 및 CDX-0159, 및 항-시글렉/항-c-Kit 이중특이적 JML-1/hSR1-1 및 hRND-3/hSR1-1을 세포 상에 적정하고 37℃, 5% CO_2에서 2시간 동안 인큐

베이션했다. 2시간 인큐베이션에 이어서, SCF를 최종 농도 50ng/mL로 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 72시간 동안 인큐베이션했다. 세포 생존율은 Cell Titer Glo(Promega)를 사용하여 측정했다. Cell Titer Glo를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 벤치탑 셰이커에서 빛으로부터 보호하여 2분 동안 인큐베이션했다. 발광은 플레이트 리더(PerkinElmer)에서 측정했다. 데이터는 GraphPad Prism을 사용하여 분석했으며 곡선 핏팅은 4-매개변수 비-선형 회귀 알고리즘을 사용하여 수행했다. 상대적 증식은 각 샘플(세포 + 항체 + SCF)로부터 평균 상대 형광 단위(RFU)를 SCF만으로 인큐베이션한 세포의 평균 RFU와 비교하여 계산했다.

[0755] 결과는 **도 2**에 도시되어 있다. 테스트된 c-Kit/시글렉-6 이중특이적 항체는 M-07e 세포에서 SCF-의존적 증식을 억제했고; 시글렉-6 단일특이적 항체는 증식을 억제하지 않았다.

[0756] **실시예 8. 비만 세포 탈과립화 검정**

[0757] 개시된 시글렉-6 항체가 비만 세포 탈과립화를 유도하는지 여부를 평가하기 위해 실험을 수행했다.

[0758] 전혈로부터 CD34+ 전구체 세포를 사이토카인과 성장 인자를 함유한 비만 세포 배지에서 배양했다. 배양액은 분화 과정의 시작으로부터 6-8주에서 비만 세포로 성숙했다.

[0759] 비만 세포에서 FcεRI 발현을 유도하기 위해, 세포를 72시간 동안 100UI/mL에서 IFN-γ로 처리했다. IFN-γ 처리가 있거나 없는 비만 세포는 4시간 동안 사이토카인을 굶겼다. 세포를 Tyrode 완충액으로 세정하고 96-웰 플레이트에 웰당 35,000개의 세포로 도말했다. 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 30분 동안 인큐베이션했다. 정상 인간 IgG1 Fc, 이펙터 사일런트 IgG1 Fc(L234A/L235A/P329G 돌연변이 함유), 또는 이펙터 증강된 IgG1 Fc(어푸코실화됨) 및 PMA/이오노마이신을 갖는 시글렉 6 항체를 SCF와 함께 적절한 웰에 첨가하고 플레이트를 37℃(공기 중)에서 30분 동안 인큐베이션했다. 처리된 비만 세포 배양액으로부터 배지를 PNAG 용액(0.35% p-니트로페닐 N-아세틸-b-D-글루코사미드)을 함유하는 96웰 플레이트에 첨가하고 37℃(공기 중)에서 90분 동안 인큐베이션했다. 마찬가지로, 나머지 비만 세포를 0.1% triton X-100에서 용리시키고 PNAG 용액에 90분 동안 첨가했다. 글리신 완충액(400mM, pH10.7)을 모든 웰에 첨가하고 405nm에서 흡광도를 플레이트 판독기에서 판독했다. β-헥소사미니다제는 비만 세포에 함유된 β-헥소사미니다제로부터 방출된 β-헥소사미니다제 퍼센트를 계산함에 의해 측정하였다.

[0760] 결과는 **도 3**에 도시되어 있다. 그 Fc 도메인에 변형이 있는 3가지 시글렉-6 hRND-3 항체 모두는 CD34 유래된 비만 세포의 탈과립화를 유도하지 않았다.

[0761] **서열 부록**

[0762] 일부 서열에서, 가변 영역은 굵게 표시되고 CDR은 밑줄로 표시된다.

[0763] 표 9. 시글렉-6에 결합할 수 있는 예시적인 항원-결합 부위의 서열

서열번호	설명	서열
뮤어라인 항-siglec-6 RND (muRND)		
1	중쇄	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVKLRPGQGFEWI GEIYPTNGGTTYNEKFKRKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALGC LVKDYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSST WPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSV FIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTI SKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNN GKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGL HNHHTTKSFSRTPGK
2	중쇄 가변 영역	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVKLRPGQGFEWI GEIYPTNGGTTYNEKFKRKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTSVTVSS
3	HCDR1 (Kabat)	SYWMH
4	HCDR2 (Kabat)	EIYPTNGGTTYNEKFKR
5	HCDR3 (Kabat)	EDFYAMDY
6	HCDR1 (AbM)	GYAFTSYWMH
7	HCDR2 (AbM)	EIYPTNGGTT
8	HCDR3 (AbM)	EDFYAMDY
9	경쇄	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTCLNWLLQRPGQS PKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQG THFPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
10	경쇄 가변 영역	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTCLNWLLQRPGQS PKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQG THFPYTFGGGTKLEIKR
11	LCDR1 (Kabat)	KSSQSLLDSDGKTCLN
12	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
13	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPYT
14	LCDR1 (AbM)	KSSQSLLDSDGKTCLN
15	LCDR2 (AbM)	LVSKLDS
16	LCDR3 (AbM)	WQGTHFPYT
키메라 항-siglec-6 RND (chRND)		
17	중쇄 *(C-말단 불완전 형광단 접합의 IgG 중쇄의 것일 수 있음)*	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVKLRPGQGFEWI GEIYPTNGGTTYNEKFKRKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTSVTVSSASTKAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
18	경쇄	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTCLNWLLQRPGQS PKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQG THFPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF

[0764]

		YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
인간화된 항-siglec-6 RND 중쇄 1 (hRND-H1)		
19	hRND-H1, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWM GEIYPTNGGTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSRLRSDDTAVYYC AREDFYAMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
20	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWM GEIYPTNGGTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSRLRSDDTAVYYC AREDFYAMDYWGQGTTVTVSS
3	HCDR1 (Kabat)	SYWMH
21	HCDR2 (Kabat)	EIYPTNGGTTYAQKFQG
5	HCDR3 (Kabat)	EDFYAMDY
6	HCDR1 (AbM)	GYAFTSYWMH
7	HCDR2 (AbM)	EIYPTNGGTT
8	HCDR3 (AbM)	EDFYAMDY
인간화된 항-siglec-6 RND 중쇄 2 (hRND-H2)		
22	hRND-H2, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWM GEIYPTNGGTTYAQKFQGRVTMTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
23	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWM GEIYPTNGGTTYAQKFQGRVTMTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSS
3	HCDR1 (Kabat)	SYWMH
21	HCDR2 (Kabat)	EIYPTNGGTTYAQKFQG
5	HCDR3 (Kabat)	EDFYAMDY
6	HCDR1 (AbM)	GYAFTSYWMH
7	HCDR2 (AbM)	EIYPTNGGTT
8	HCDR3 (AbM)	EDFYAMDY
인간화된 항-siglec-6 RND 중쇄 3 (hRND-H3)		
24	huRND-H3, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWI GEIYPTNGGTTYAQKFQGRATLTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG

[0765]

[0766]

25	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWI GEIYPTNGGTTYAQKFQGRATLTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSS
3	HCDR1 (Kabat)	SYWMH
21	HCDR2 (Kabat)	EIYPTNGGTTYAQKFQG
5	HCDR3 (Kabat)	EDFYAMDY
6	HCDR1 (AbM)	GYAFTSYWMH
7	HCDR2 (AbM)	EIYPTNGGTT
8	HCDR3 (AbM)	EDFYAMDY
인간화된 항-siglec-6 RND 중쇄 2b (hRND-H2b)		
26	hRND-H2b, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWM GEIYPTNGGTTYNEKFKRRVTMTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
27	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWM GEIYPTNGGTTYNEKFKRRVTMTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSS
3	HCDR1 (Kabat)	SYWMH
4	HCDR2 (Kabat)	EIYPTNGGTTYNEKFKR
5	HCDR3 (Kabat)	EDFYAMDY
6	HCDR1 (AbM)	GYAFTSYWMH
7	HCDR2 (AbM)	EIYPTNGGTT
8	HCDR3 (AbM)	EDFYAMDY
인간화된 항-siglec-6 RND 중쇄 3b (hRND-H3b)		
28	hRND-H3b, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWI GEIYPTNGGTTYNEKFKRRATLTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
29	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYAFTSYWMHWVRQAPGQRLEWI GEIYPTNGGTTYNEKFKRRATLTVDKSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYC TIEDFYAMDYWGQGTTVTVSS
3	HCDR1 (Kabat)	SYWMH
4	HCDR2 (Kabat)	EIYPTNGGTTYNEKFKR
5	HCDR3 (Kabat)	EDFYAMDY
6	HCDR1 (AbM)	GYAFTSYWMH
7	HCDR2 (AbM)	EIYPTNGGTT
8	HCDR3 (AbM)	EDFYAMDY
인간화된 항-siglec-6 RND 경쇄 1 (hRND-L1)		
30	hRND-L1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTSLNWYLQKPGQS PQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQG THFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF

		YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	경쇄 가변 영역	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTSLNWYLQKPGQS PQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQG THFPYTFGQGTKLEIK
32	LCDR1 (Kabat)	KSSQSLLDSDGKTSLN
12	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
13	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPYT
34	LCDR1 (AbM)	KSSQSLLDSDGKTSLN
15	LCDR2 (AbM)	LVSKLDS
16	LCDR3 (AbM)	WQGTHFPYT
인간화된 항-siglec-6 RND 경쇄 2 (hRND-L2)		
35	hRND-L2	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTSLNWLLQKPGQS PQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQG THFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
36	경쇄 가변 영역	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTSLNWLLQKPGQS PQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQG THFPYTFGQGTKLEIK
32	LCDR1 (Kabat)	KSSQSLLDSDGKTSLN
12	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
13	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPYT
34	LCDR1 (AbM)	KSSQSLLDSDGKTSLN
15	LCDR2 (AbM)	LVSKLDS
16	LCDR3 (AbM)	WQGTHFPYT
인간화된 항-siglec-6 RND 경쇄 3 (hRND-L3)		
37	hRND-L3	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTSLNWLLQKPGQS PQRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQG THFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
38	경쇄 가변 영역	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTSLNWLLQKPGQS PQRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQG THFPYTFGQGTKLEIK
32	LCDR1 (Kabat)	KSSQSLLDSDGKTSLN
12	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
13	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPYT
34	LCDR1 (AbM)	KSSQSLLDSDGKTSLN
15	LCDR2 (AbM)	LVSKLDS
16	LCDR3 (AbM)	WQGTHFPYT
인간 항-siglec JML-1		
120	중쇄, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	KVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYGMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQTIDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

[0767]

		QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
121	중쇄 가변 영역	KVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYGMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQTIDIWGQGTMVTVSS
122	HCDR1 (Kabat)	DYGMH
123	HCDR2 (Kabat)	GISWNSGSIGYADSVKG
124	HCDR3 (Kabat)	GGQTIDI
125	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPF TFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
126	경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPF TFGPGTKVDIK
127	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
128	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
129	LCDR3 (Kabat)	QQSYSTPFT
뮤어라인 항-siglec-6 M2 (mM2)		
132	중쇄 가변 영역	EVQLQQSVAELVRPGASVKLSCTGSGFNIENTYTHWVKQRPEQGLEWI GRIDPANTNTKYAPKFQGKATITADTSSNTAFLQLSSLTSEDTAIYYC ALYDEDFWGPGTTLTVSS
133	HCDR1 (Kabat)	NTYTH
134	HCDR2 (Kabat)	RIDPANTNTKYAPKFQG
135	HCDR3 (Kabat)	YDEDF
136	경쇄 가변 영역	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSLTYMHWYQQKSGTSPKRWIY DTSELASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSDPPT FGGGTKLEIK
137	LCDR1 (Kabat)	SASSSLTYMH
138	LCDR2 (Kabat)	DTSELAS
139	LCDR3 (Kabat)	QQWNSDPPT
뮤어라인 항-siglec-6 M7 (mM7)		
140	중쇄 가변 영역	EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASDYSFTDYNMNWVKQSNGKSLEWI GVINPNYGTTSYNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYC ARSGGFSWGQGTLVTVSA
141	HCDR1 (Kabat)	DYNMN
142	HCDR2 (Kabat)	VINPNYGTTSYNQKFKG
143	HCDR3 (Kabat)	SGGFS
144	경쇄 가변 영역	DIVMTQSHTPMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLI FSASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPT WTFGGGTKLEIK
145	LCDR1 (Kabat)	KASQDVSTAVA
146	LCDR2 (Kabat)	SASYRYT
147	LCDR3 (Kabat)	QQHYSTPTWT
뮤어라인 항-siglec-6 M11 (mM11)		
148	중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFKNYVMHWVRQTPGKGLEWV ARIRSKNSNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMY YCMRALVAYWGQGTLVTVSA
149	HCDR1 (Kabat)	NYVMH
150	HCDR2 (Kabat)	RIRSKNSNYATYYADSVKD

[0768]

151	HCDR3 (Kabat)	ALVAY
152	경쇄 가변 영역	QLVLTQRPAIMSTSPGEKVTMTCRASSSVSYIYWYQQKPGSSPRLLIY DTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTTSRMEAEDAATYYCQQWSSYPYT FGGGTKLEIK
153	LCDR1 (Kabat)	SASSSVSYIY
154	LCDR2 (Kabat)	DTSNLAS
155	LCDR3 (Kabat)	QQWSSYPYT
키메라 항-siglec-6 M11 (chM11)		
156	중쇄 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYVMHWVRQAPGKGLEWV ARIRSKNSNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCMRALVAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDKLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
157	경쇄	QLVLTQRPAIMSTSPGEKVTMTCRASSSVSYIYWYQQKPGSSPRLLIY DTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTTSRMEAEDAATYYCQQWSSYPYT FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
인간화된 항-siglec-6 M11 중쇄 1 (hM11-H1)		
158	hM11-H1, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYVMHWVRQAPGKGLEWV SRIRSKNSNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKALVAYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDKLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
159	중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYVMHWVRQAPGKGLEWV SRIRSKNSNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKALVAYWGQGTLVTVSS
149	HCDR1 (Kabat)	NYVMH
160	HCDR2 (Kabat)	RIRSKNSNYATYYADSVKG
151	HCDR3 (Kabat)	ALVAY
인간화된 항-siglec-6 M11 중쇄 2 (hM11-H2)		
161	hM11-H2, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYVMHWVRQAPGKGLEWV ARIRSKNSNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCMRALVAYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDKLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

[0769]

162	중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYVMHWVRQAPGKGLEWV ARIRSKNSNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCMRALVAYWGQGTLVTVSS
149	HCDR1 (Kabat)	NYVMH
160	HCDR2 (Kabat)	RIRSKNSNYATYYADSVKG
151	HCDR3 (Kabat)	ALVAY
인간화된 항-siglec-6 M11 경쇄 1 (hM11-L1)		
163	hM11-L1	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWYQQKPGKAPKLLIY DTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSYPYT FGQGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
164	경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWYQQKPGKAPKLLIY DTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSYPYT FGQGTKLEIK
165	LCDR1 (Kabat)	RASSSVSYIY
154	LCDR2 (Kabat)	DTSNLAS
155	LCDR3 (Kabat)	QQWSSYPYT
인간화된 항-siglec-6 M11 경쇄 2 (hM11-L2)		
166	hM11-L2	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWYQQKPGKAPKLLIY DTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSYPYT FGQGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
167	경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWYQQKPGKAPKLLIY DTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSYPYT FGQGTKLEIK
165	LCDR1 (Kabat)	RASSSVSYIY
154	LCDR2 (Kabat)	DTSNLAS
155	LCDR3 (Kabat)	QQWSSYPYT
인간화된 항-siglec-6 M11 경쇄 3 (hM11-L3)		
168	hM11-L3	**DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCRASSSVSYIYWYQQKPGKAPKLLIY DTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQWSSYPYT FGQGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
169	경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCRASSSVSYIYWYQQKPGKAPKLLIY DTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQWSSYPYT FGQGTKLEIK
165	LCDR1 (Kabat)	RASSSVSYIY
154	LCDR2 (Kabat)	DTSNLAS
155	LCDR3 (Kabat)	QQWSSYPYT

[0770]

[0771] 표 10. c-Kit에 결합할 수 있는 예시적인 항원-결합 부위의 서열

서열번호	설명	서열
뮤어라인 항-c-Kit SR1 (mSR1)		
39	중쇄	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQINSLTSEDSAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSAAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGC LVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTW

[0772]

		PSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSV FIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTI SKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNN GKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGL HNHHTTKSFSRTPGK
40	중쇄 가변 영역	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQINSLTSEDSAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSA
41	HCDR1 (Kabat)	SYNMH
42	HCDR2 (Kabat)	VIYSGNGDTSYNQKFKG
43	HCDR3 (Kabat)	ERDTRFGN
44	경쇄	NIVLTQSPASLAVSLGLRATISCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGQPP KLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNN EDPYTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
45	경쇄 가변 영역	NIVLTQSPASLAVSLGLRATISCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGQPP KLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNN EDPYTFGGGTKLEIK
46	LCDR1 (Kabat)	RASESVDIYGNSFMH
47	LCDR2 (Kabat)	LASNLES
48	LCDR3 (Kabat)	QQNNEDPYT
키메라 항-c-Kit SR1 (chSR1)		
49	중쇄 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQINSLTSEDSAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
50	경쇄	**NIVLTQSPASLAVSLGLRATISCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGQPP KLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNN EDPYTFGGGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
인간화된 항-c-Kit SR1 중쇄 2 (hSR1-H2)		
51	hSR1-H2, IgG1 *(Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음)*	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM GVIYSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
52	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM GVIYSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSS
41	HCDR1 (Kabat)	SYNMH

[0773]

53	HCDR2 (Kabat)	VIYSGNGDTSYAQKFQG
43	HCDR3 (Kabat)	ERDTRFGN
인간화된 항-c-Kit SR1 중쇄 3 (hSR1-H3)		
54	hSR1-H3, IgG1 (*Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음*)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
55	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSS
41	HCDR1 (Kabat)	SYNMH
53	HCDR2 (Kabat)	VIYSGNGDTSYAQKFQG
43	HCDR3 (Kabat)	ERDTRFGN
인간화된 항-c-Kit SR1 중쇄 2b (hSR1-H2b)		
56	hSR1-H2b, IgG1 (*Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음*)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM GVIYSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
57	중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM GVIYSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSS
41	HCDR1 (Kabat)	SYNMH
53	HCDR2 (Kabat)	VIYSGNGDTSYAQKFQG
43	HCDR3 (Kabat)	ERDTRFGN
인간화된 항-c-Kit SR1 중쇄 3b (hSR1-H3b)		
58	hSR1-H3b, IgG1 (*Fc 또는 불변 영역은 임의의 IgG 동형의 것일 수 있음*)	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYAQKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
59	중쇄 가변 영역	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWI GVIYSGNGDTSYAQKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDTRFGNWGQGTLVTVSS**
41	HCDR1 (Kabat)	SYNMH
53	HCDR2 (Kabat)	VIYSGNGDTSYAQKFQG
43	HCDR3 (Kabat)	ERDTRFGN

[0774]

hSR1-H2 항-c-Kit 변이체		
60	HCDR1 (Kabat) 변이체 1	SYTMH
61	HCDR1 (Kabat) 변이체 2	SYQMH
62	HCDR1 (Kabat) 변이체 3	NYNMH
63	HCDR2 (Kabat) 변이체 1	VIYRUSGDTSYAQKFQG
64	HCDR2 (Kabat) 변이체 2	VIYRUQGDTSYAQKFQG
65	HCDR2 (Kabat) 변이체 3	VIYRUNGDTSYAQKFQG
66	HCDR2 (Kabat) 변이체 4	VIYRUNGDTSYAQKFQG
67	HCDR2 (Kabat) 변이체 5	VIYRUNGDTSYAQKFQG
68	HCDR2 (Kabat) 변이체 6	VIYRUNGDTSYAQKFQG
69	HCDR3 (Kabat) 변이체 1	DPSTPFSN
70	HCDR3 (Kabat) 변이체 2	DPSTPFSN
71	HCDR3 (Kabat) 변이체 3	DXDTPFSN
72	HCDR3 (Kabat) 변이체 4	DPDTXFSN
73	hSR1-H2 N33T 기반 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSY'MHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
74	hSR1-H2 N33Q 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSY.MHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
75	hSR1-H2 N31N 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFT'TMHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
76	hSR1-H2 N54S 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYTSG GDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
77	hSR1-H2 N54Q 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYTSG.GDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
78	hSR1-H2 N56S 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNG TSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
79	hSR1-H2 N56E 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNG-TSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
80	hSR1-H2 N52F 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYT-SGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
81	hSR1-H2 N52H 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYT-SGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APERDTSFONWGQGTLVTVSS
82	hSR1-H2 N97E 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APER-TSFONWGQGTLVTVSS
83	hSR1-H2 N97S 가변 영역	QVQLVQQGAEVKKPGASVKVSCKAROYTFTSYMHWVPQAPOQGLCWM OYTSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC APER TSFONWGQGTLVTVSS

[0775]

[0776]

84	hSR1-H2 N96K 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM GVIYSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARE*DTRFGNWGQGTLVTVSS
85	hSR1-H2 N99K 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWM GVIYSGNGDTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARERDT*FGNWGQGTLVTVSS
인간화된 항-c-Kit SR1 경쇄 2 (hSR1-L2)		
86	hSR1-L2	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
87	경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
46	LCDR1 (Kabat)	RASESVDIYGNSFMH
47	LCDR2 (Kabat)	LASNLES
48	LCDR3 (Kabat)	QQNNEDPYT
인간화된 항-c-Kit SR1 경쇄 2r (hSR1-L2r)		
88	hSR1-L2r	**DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
89	경쇄 가변 영역	**DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK**
46	LCDR1 (Kabat)	RASESVDIYGNSFMH
47	LCDR2 (Kabat)	LASNLES
48	LCDR3 (Kabat)	QQNNEDPYT
hSR1-L2 변이체		
90	LCDR1 (Kabat) 변이체 1	RASESVD*S*YGNSFMH
91	LCDR1 (Kabat) 변이체 2	RASESVD*N*YGNSFMH
92	LCDR1 (Kabat) 변이체 3	RASESVDI*F*GNSFMH
93	LCDR1 (Kabat) 변이체 4	RASESVDI*W*GNSFMH
94	LCDR1 (Kabat) 변이체 5	RASESVDIYG*S*SFMH
95	LCDR1 (Kabat) 변이체 6	RASESVDIYG*Q*SFMH
96	LCDR2 (Kabat) 변이체 1	A*A*SNLES
97	LCDR2 (Kabat) 변이체 2	LA*S*SLES
98	LCDR3 (Kabat) 변이체 1	QQN*Q*EDPYT
99	LCDR3 (Kabat) 변이체 2	QQN*S*EDPYT
100	LCDR3 (Kabat) 변이체 3	QQNN*D*DPYT
101	LCDR3 (Kabat) 변이체 4	QQNN*S*DPYT
102	LCDR3 (Kabat) 변이체 5	QQNNE*P*YT
103	LCDR3 (Kabat) 변이체 6	QQNNE*S*PYT

104	LCDR3 (Kabat) 변이체 7	QQNNEDPFT
105	hSR1-L2 I30aS 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFA TYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
106	hSR1-L2 I30aN 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDNYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
107	hSR1-L2 Y30bF 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIFGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
108	hSR1-L2 Y30bH 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIHGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
109	hSR1-L2 N30dS 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGDSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
110	hSR1-L2 N30dQ 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGQSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
111	hSR1-L2 L50A 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFA TYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
112	hSR1-L2 N53S 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPYTFGQGTKLEIK
113	hSR1-L2 N92Q 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNQ EDPYTFGQGTKLEIK
114	hSR1-L2 N92S 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNS EDPYTFGQGTKLEIK
115	hSR1-L2 E93D 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN DDPYTFGQGTKLEIK
116	hSR1-L2 E93S 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN SDPYTFGQGTKLEIK
117	hSR1-L2 D94E 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EEPYTFGQGTKLEIK
118	hSR1-L2 D94S 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN ESPYTFGQGTKLEIK
119	hSR1-L2 Y96F 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRATITCRASESVDIYGNSFMHWYQQKPGKAP KLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQNN EDPFTFGQGTKLEIK

[0777]

[0778] 표 11. 기타 서열

서열번호	설명	서열
130	인간 면역글로불린 G1 (IgG1) 중쇄 불변(CH) 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	인간 면역글로불린 카파 불변 영역	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

[0779]

[0780] **참조에 의한 통합**

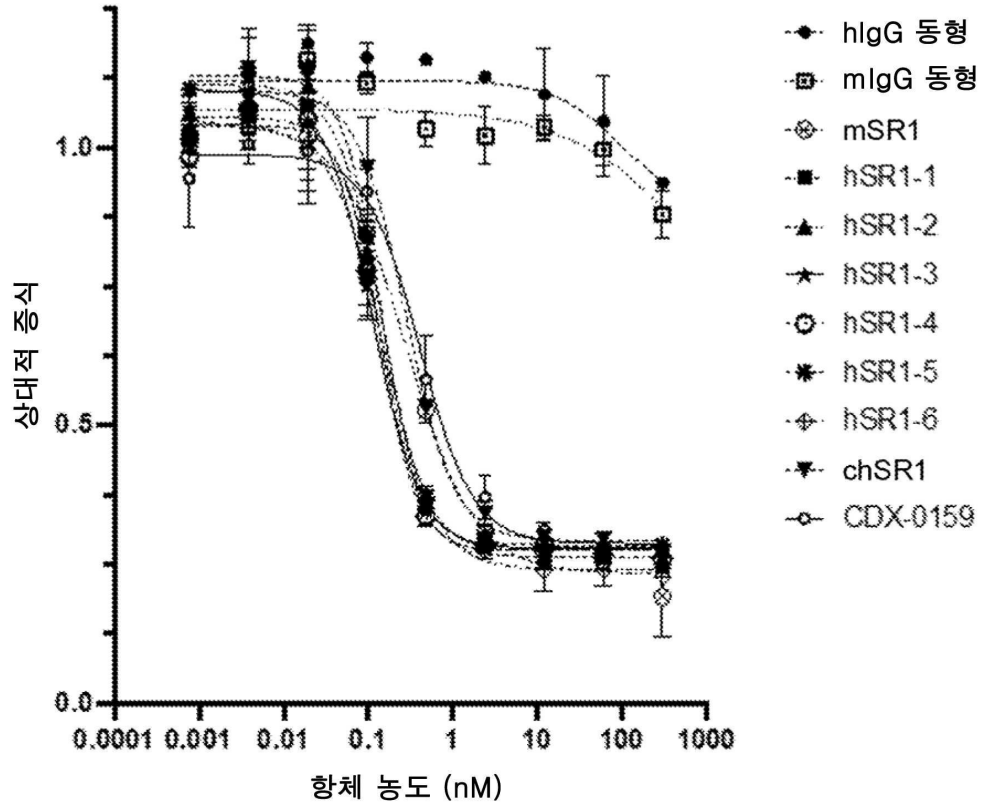
[0781] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 언급된 각 특허 문서 및 과학 기사의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 통합된다.

[0782] **등가물/기타 구체예**

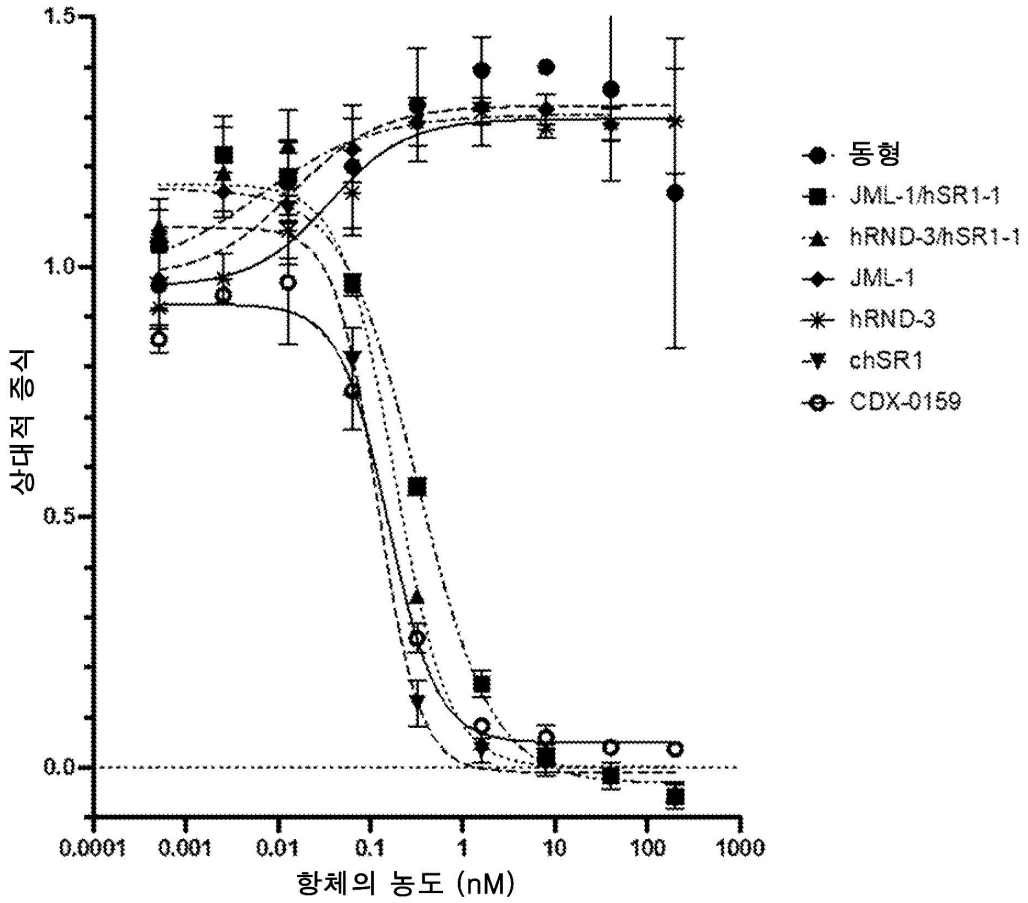
[0783] 당업계의 숙련자는 일상 이하의 실험을 사용하여 본원에 기술된 특정 구체예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음 청구항에 포함되도록 의도되었다.

도면

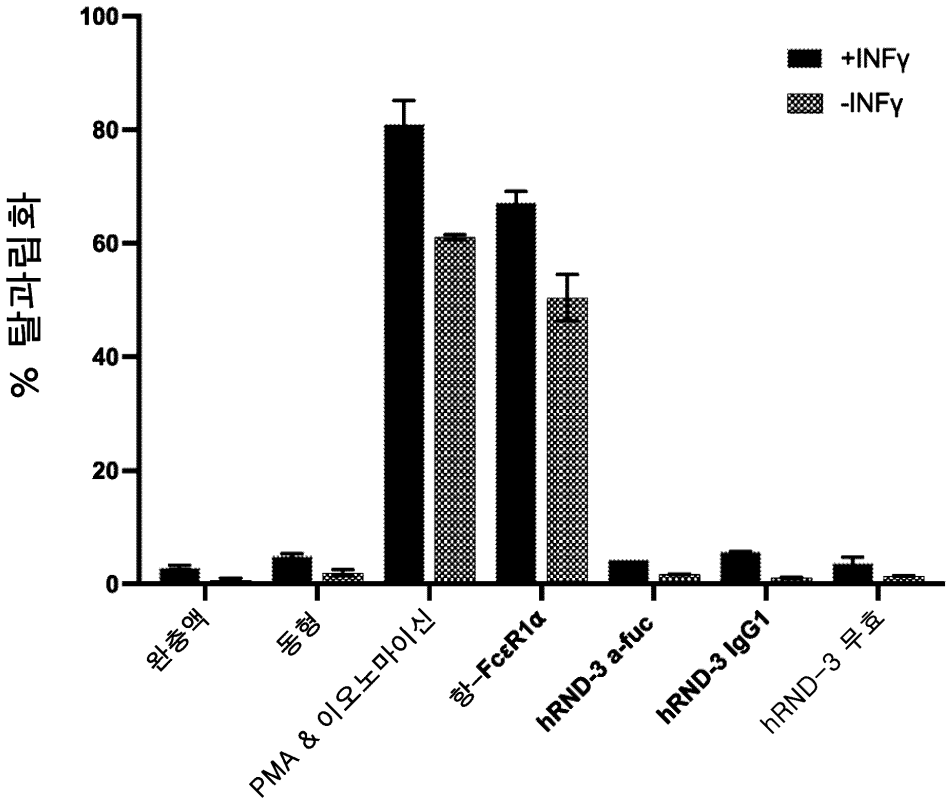
도면1


hIgG 동형
mIgG 동형
mSR1
hSR1-1
hSR1-2
hSR1-3
hSR1-4
hSR1-5
hSR1-6
chSR1
CDX-0159
상대적 동시
1.0
0.5
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
항체 농도 (nM)

도면2


1.5
1.0
0.5
0.0
상대적 증식
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
항체의 농도 (nM)
동형
JML-1/hSR1-1
hRND-3/hSR1-1
JML-1
hRND-3
chSR1
CDX-0159

도면3


100
80
60
40
20
0
% 탈과립화
+INFγ
-INFγ
완충액
동형
PMA & 이오노마이신
항-FcεR1α
hRND-3 a-fuc
hRND-3 IgG1
hRND-3 무효

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.