



등록특허 10-2673489



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월07일

(11) 등록번호 10-2673489

(24) 등록일자 2024년06월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07K 16/2866 (2013.01)  
A61P 29/00 (2023.02)

(21) 출원번호 10-2019-7027809

(22) 출원일자(국제) 2018년02월27일

심사청구일자 2021년02월26일

(85) 번역문제출일자 2019년09월23일

(65) 공개번호 10-2019-0123753

(43) 공개일자 2019년11월01일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/000253

(87) 국제공개번호 WO 2018/154391

국제공개일자 2018년08월30일

(30) 우선권주장

2017900656 2017년02월27일 오스트레일리아(AU)

(56) 선행기술조사문헌

JP2016174611 A

US20160060347 A1

(73) 특허권자

모나쉬 유니버시티

오스트레일리아, 빅토리아, 클레이튼 3800, 웰링턴 로드

(72) 발명자

맥카이 찰스 레이

오스트레일리아 3800 클레이튼 웰링턴 로드 모나쉬 유니버시티 팩컬티 오브 메디슨 내

로버트 레미 마이클

오스트레일리아 3800 클레이튼 모나쉬 유니버시티 너싱 앤드 헬스 사이언시스 팩컬티 오브 메디슨 내

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 24 항

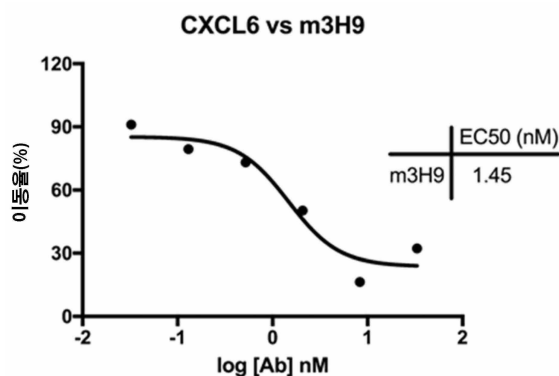
심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 CXCR2 항체 및 그의 용도

## (57) 요약

본 발명은 CXCR2, CXCR2에 결합하기 위한 항체 및 그의 관련 단편, 상기 항체 및 단편의 생산, 및 다양한 병태의 검출 및 치료를 위한 상기 항체 및 단편의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/34 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/567 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,  
 상기 경쇄 가변 영역은  
 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2, 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고;  
 상기 중쇄 가변 영역은  
 서열 번호 4에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 2

경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,  
 상기 경쇄 가변 영역은  
 서열 번호 11에 개시된 CDR L1, 서열 번호 12에 개시된 CDR L2, 및 서열 번호 13에 개시된 CDR L3을 포함하고;  
 상기 중쇄 가변 영역은  
 서열 번호 14에 개시된 CDR H1, 서열 번호 15에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 16에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 3

경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,  
 상기 경쇄 가변 영역은  
 서열 번호 21에 개시된 CDR L1, 서열 번호 22에 개시된 CDR L2, 및 서열 번호 23에 개시된 CDR L3을 포함하고;  
 상기 중쇄 가변 영역은  
 서열 번호 24에 개시된 CDR H1, 서열 번호 25에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 26에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 4

경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,  
 상기 경쇄 가변 영역은  
 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2, 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고;  
 상기 중쇄 가변 영역은  
 서열 번호 58에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인 CXCR2 항체.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체인 CXCR2 항체.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 Fab' 단편인 CXCR2 항체.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 단쇄 항체 (scFv)인 CXCR2 항체.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은

카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Val 또는 Asp;

카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile, Val 또는 Ala;

카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr, Ala 또는 Ser;

카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr;

카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Pro;

카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp 또는 Glu;

카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Pro;

카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln;

카바트 위치 47에 상응하는 위치에서 Glu 또는 Gln;

카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala;

카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 및/또는

카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly 또는 Gln

을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은

카바트 위치 5에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Val;

카바트 위치 9에 상응하는 위치에서 Pro 또는 Ala;

카바트 위치 11에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val;

카바트 위치 12에 상응하는 위치에서 Val 또는 Lys;

카바트 위치 20에 상응하는 위치에서 Ile 또는 Val;

카바트 위치 38에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg;

카바트 위치 40에 상응하는 위치에서 Arg 또는 Ala;

카바트 위치 43에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln;

카바트 위치 44에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg;

카바트 위치 75에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala;

카바트 위치 81에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Glu;

카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Thr 또는 Arg; 및/또는

카바트 위치 87에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr

을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27, 서열 번호 31 또는 서열 번호 57의 서열을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28, 서열 번호 32 또는 서열 번호 56의 서열을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 33에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 59에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 34에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 35에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 38에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 45에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 40에 개시된 FR H1, 서열 번호 41에 개시된 FR H2, 서열 번호 42에 개시된 FR H3 및 서열 번호 43에 개시된 FR H4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 48에 개시된 FR H1, 서열 번호 49에 개시된 FR H2, 서열 번호 50에 개시된 FR H3 및 서열 번호 51에 개시된 FR H4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

#### 청구항 20

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 IgG인 CXCR2 항체.

#### 청구항 21

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 IgG4인 CXCR2 항체.

## 청구항 22

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 CXCR2 항체를 코딩하는 단리된 핵산.

## 청구항 23

치료 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 CXCR2 항체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 염증성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

## 청구항 24

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 CXCR2 항체를 발현하거나, 또는 이에 결합된 단리된 세포.

## 청구항 25

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 2월 27일자로 출원된 호주 가출원 AU 2017900656호에 우선권을 주장하며, 이는 이로써 그 전문으로 모든 목적을 위해 참고로 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일로 제출된 서열 목록, 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 관한 언급

[0004] 2018년 2월 27일에 생성된, 머신 포맷 IBM-PC, MS 윈도우(Windows) 운영 체제의 29,599 바이트를 갖는 파일 48517-532001WO\_ST25.TXT에 기록된 서열 목록은 이로써 참고로 포함된다.

### 배경 기술

[0005] 케모카인 또는 화학 유인성 사이토카인은 전형적으로 백혈구에 대한 활성화 인자 및 화학 유인제로서 기능을 하고 혈관형성, 상처 치유, 및 종양 형성을 조절할 수 있는 소 분자량(~ 8 내지 10KDa)의 분비되는 유도성 분자 패밀리를 포함한다. 케모카인의 면역 조정과 염증의 조절에 대한 영향으로 인해 케모카인 기능에 대한 대부분의 정보는 면역계 연구로부터 얻는다. 다른 많은 생물학적 체계와 관련된 역할이 서서히 밝혀지고 있다.

[0006] 케모카인은 전형적으로 그들의 아미노 말단에서 보존된 시스테인 잔기의 개수에 따라 4개의 서브 패밀리로 분류된다. 대부분의 케모카인은 4개의 시스테인 잔기를 갖는 2개의 주요 서브 패밀리에 해당된다. 이들 서브 패밀리는 전형적으로 2개의 아미노 말단 시스테인 잔기 사이에 아미노산의 존재 또는 부재에 따라 분류되어서, CC 및 CXC 케모카인으로 명명된다. CXC 케모카인은 전형적으로 고등 척추동물에 제한되며, 일반적으로 첫 번째 시스테인 잔기에 인접한 아미노 말단에 글루탐메이트-리신-아르기닌(ELR) 모티프의 존재 또는 부재에 따라 추가로 분류된다. 이전에 Gro-α로 알려진 CXCL1은 바람직한 수용체가 CXCR2인 CXC 케모카인의 ELR 패밀리의 구성원이다.

[0007] CXCR의 N-말단 도메인은 리간드 결합 특이성을 결정하는데 중요하다고 생각된다. CXCR2는 CXC 케모카인의 ELR 양성 패밀리의 분비되는 가용성 화학 유인성 사이토카인인 CXCL1에 결합하고, 이들의 상호작용은 증식, 분화 및 이동과 같은 과정을 조절하는 세포 내 신호를 활성화한다. 이동의 변화는 액틴 의존적 세포 과정의 조절 및 부착 분자 발현에 의해 영향을 받는 것으로 생각된다. 혈관 구조에서 리간드에 결합할 때, CXCR2는 일부 백혈구 표면에서 부착 분자 발현을 조절하여 조직 침윤에 대해 롤링 부착(rolling adhesion), 정지(arrest) 및 누출(diapedesis)을 허용한다. 이것은 케모카인 수용체 CXCR2를 발현하는 단핵구 및 호중구에서 흔히 관찰된다. 일단 조직 내에서, 이들 세포는 전형적으로 케모카인에 의해 염증 부위로 화학 주성에 의해 추가로 안내된다.

[0008] 각각의 케모카인 수용체는 일반적으로 단일 부류의 케모카인에 결합하지만, 동일한 부류의 몇몇 구성원에 높은 친화도로 결합할 수 있다. 또한, 하나의 케모카인은 여러 다른 케모카인 수용체에 결합할 수 있다. 예를 들어, CXCR2는 CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, 및 CXCL8에 결합할 수 있다.

[0009] CXCR2는 ~41 kDa의 크기를 갖는 케모카인 수용체 패밀리에 속하는 A형 GPCR이다. CXCR2는 모든 혈관형성 촉진성 케모카인(CXCL1-3, CXCL5-8)에 대해 유일한 고-친화성 수용체이다. CXCL6 및 CXCL8(IL-8)은 CXCR1과도 상호작

용하여 화학 주성 효과를 유도한다. 생리학적으로, CXCR2는 골수에서 염증 부위로의 백혈구(특히 호중구)의 가동화 및 동원 및 혈관형성에서 내피세포의 이동에 관여한다.

[0010] 중추 신경계에서 CD8<sup>+</sup> T 세포, NK, 단핵구, 비만 세포, 상피, 내피, 평활근 및 다수의 세포 유형을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 CXCR2의 발현은 이 수용체가 구성적 조건과 다수의 급성 및 만성 질환의 병태 생리학에서 광범위한 기능적 역할을 할 수 있음을 시사한다. 일단 활성화되면, CXCR2는 인산화되고 어레스틴/다이나민 의존적 기전을 통해 신속하게 내재화되어, 수용체 탈감작을 초래한다. CXCR2 및 그의 리간드는 다양한 종양에 의해 과발현되는 것으로 보고되었으며, 과발현은 종종 불량한 예후와 관련된다.

[0011] CXCR2 활성화와 관련된 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 CXCR2의 신규 및/또는 개선된 억제제가 요구된다.

[0012] 본 명세서에서 임의의 종래 기술에 관한 언급은 이 종래 기술이 임의의 관찰권에서 통상의 일반적인 지식의 일부를 형성한다거나 이 선행 기술이 당업자에게 의해 다른 선행 기술과 관련된 것으로 이해되고/거나 간주되고/거나 그와 조합된 것으로 합리적으로 예상될 수 있다는 것을 인정하거나 시사하는 것은 아니다.

## 발명의 내용

[0013] **발명의 요약**

[0014] 본 발명은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하고 CXCR2 활성을 억제하는 항원 결합 부위(예를 들어, 항체, 항체 변이체 또는 이의 단편의 파라토프)를 제공한다.

[0015] 바람직하게는, 항원 결합 부위는 항체의 항원 결합 도메인을 포함하고, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하고 CXCR2 활성을 억제한다.

[0016] 본 발명의 임의의 항원 결합 부위에 의해 억제될 수 있는 CXCR2 활성은 CXCR2에 대한 리간드 결합; CXCR2의 리간드 유도된 입체 형태 변화; CXCR2 활성화; G 단백질 활성화; CXCR2 매개 세포 신호 전달; 시험관 내 또는 생체 내에서 CXCR2 매개 세포 이동, 염증, 종양 성장, 혈관형성 또는 전이 반응; CXCR2 매개 종양 세포 성장; 및/또는 CXCR2 매개 백혈구(예를 들어, 호중구, 호산구, 비만 세포 또는 T 세포) 이동을 포함한다.

[0017] 바람직하게는, 본 발명의 항원 결합 부위는 인간 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합한다. 바람직하게는, 항원 결합 부위는 서열 번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지거나 이로 이루어진 인간 CXCR2 분자에 결합하거나 특이적으로 결합한다.

[0018] 바람직하게는, 항원 결합 부위는 CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 및/또는 CXCL6을 포함하는 임의의 리간드에 의해 유도된 CXCR2 활성을 억제 또는 감소시킨다. 예를 들어, 항원 결합 부위는 CXCR2 리간드에 의해 자극된 세포, 바람직하게는 면역 세포의 이동을 억제할 수 있다. CXCR2 활성의 감소 또는 억제는 본원에, 특히 실시예 3에 기재된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0019] 본 발명의 항원 결합 부위는 CXCR2에 결합할 수 있고 CCR6, CXCR1, CXCR2 및/또는 CXCR7에 검출 가능하게 결합하지 않거나 그에 유의하게 결합할 수 있다. CXCR1, CXCR2 및/또는 CXCR7에 대한 항원 결합 부위의 결합은 본원에 기재된 임의의 방법, 특히 실시예 2에 기재된 바와 같은 유동 세포 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0020] 본 발명의 항원 결합 부위는 CXCR2에 결합하고 2nM 미만의 EC<sub>50</sub>을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, EC<sub>50</sub>은 본원에, 특히 실시예 2에 기재된 바와 같은 유동 세포 분석법 또는 ELISA 분석법을 사용하여 측정된다.

[0021] 본 발명의 항원 결합 부위는 CXCL3과의 경쟁 결합 분석법에서 약 20, 15, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, IC<sub>50</sub>은 본원에 기재된 바와 같은 값이다. 바람직하게는, 경쟁 결합 분석법은 본원에, 특히 실시예 3에 기재된 임의의 방법에 의해 수행된다.

[0022] 본 발명의 항원 결합 부위는 CXCL1, CXCL2 및/또는 CXCL5와의 이동 분석법에서 약 20, 15, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1nM 미만의 EC<sub>50</sub>을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, EC<sub>50</sub>은 본원에 기재된 바와 같은 값이다. 바람직하게는, 이동 분석법은 본원에, 특히 실시예 3에 기재된 임의의 방법에 의해 수행된다.

[0023] 본 발명의 항원 결합 부위는 10μg/ml, 1μg/ml 이하의 농도에서 CXCR2를 발현하는 면역 세포의 CXCL6으로의 이동을 억제할 수 있다. 바람직하게는, 이동 분석법은 본원에, 특히 실시예 3에 기재된 임의의 방법에 의해 수행된다.

[0024] 본 발명의 항원 결합 부위는 잔기 10 내지 21(인간 CXCR2 또는 서열 번호 52에 따른 넘버링) 내에서 CXCR2에 결

합할 수 있다. 바람직하게는, 잔기 10 내지 21은 SFEDFWKGEDLS(서열 번호 60)이다. 바람직하게는, 항원 결합 부위는 잔기 10 내지 21 내에 결합하고 CXCR2(예를 들어, 서열 번호 52)의 처음 46개 잔기 내에 다른 잔기에는 결합하지 않는다.

[0025] 본 발명의 항원 결합 부위는 서열 번호 52의 아미노산 서열로 이루어진 펩티드 및 서열 번호 53의 아미노산 서열로 이루어진 추가의 펩티드에 결합할 수 있지만, 서열 번호 54의 아미노산 서열로 이루어진 펩티드에는 검출 가능하게 결합하지는 않는다.

[0026] 본 발명은 또한 CXCR2의 N-말단 영역에 결합하고 CXCR2에 대한 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6의 결합, 또는 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6 매개된 CXCR2의 활성을 억제하는 CXCR2의 항원 결합 부위를 제공한다. 바람직하게는, N-말단 영역은 잔기 10 내지 21(인간 CXCR2에 따른 numbering)을 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 이로 이루어진다. 바람직하게는, 잔기 10 내지 21은 SFEDFWKGEDLS(서열 번호 60)이다. 바람직하게는, 항원 결합 부위는 CXCR2의 잔기 10 내지 21 내에 결합하고 처음 46개 잔기 내에 다른 잔기에는 결합하지 않는다. 바람직하게는, CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6 매개 활성은 면역 세포(예를 들어, 호중구)의 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6 매개된 화학 주성이다. 바람직하게는, 항원 결합 부위는 또한 CXCR2에 대한 CXCL1 결합 또는 그의 CXCL1 매개된 CXCR2의 활성을 억제한다.

[0027] 본 발명은 CXCR2에 결합하기 위한 항원 결합 부위로서, 하기를 포함하는 항원 결합 부위를 제공한다:

[0028] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 - 링커 - FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a:

[0029] 상기에서,

[0030] FR1, FR2, FR3 및 FR4는 각각 프레임워크 영역이고;

[0031] CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 상보성 결정 영역이고;

[0032] FR1a, FR2a, FR3a 및 FR4a는 각각 프레임워크 영역이고;

[0033] CDR1a, CDR2a 및 CDR3a는 각각 상보성 결정 영역이고;

[0034] 여기서 임의의 프레임워크 영역 또는 상보성 결정 영역의 서열은 본원에 기재된 바와 같다.

[0035] 본 발명은 CXCR2에 결합하기 위한 항원 결합 부위로서, 하기를 포함하는 항원 결합 부위를 제공한다:

[0036] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 - 링커 - FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a:

[0037] 상기에서,

[0038] FR1, FR2, FR3 및 FR4는 각각 프레임워크 영역이고;

[0039] CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 상보성 결정 영역이고;

[0040] FR1a, FR2a, FR3a 및 FR4a는 각각 프레임워크 영역이고;

[0041] CDR1a, CDR2a 및 CDR3a는 각각 상보성 결정 영역이고;

[0042] 여기서 임의의 상보성 결정 영역의 서열은 하기 표 1에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는, 프레임워크 영역은 각각의 항체로부터 유래한 다양한 프레임워크 영역을 정렬함으로써 결정될 수 있는 특정 잔기에서 아미노산 변이를 포함하여, 역시 하기 표 1에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는다. 본 발명은 또한 CDR1, CDR2 및 CDR3이 VH로부터의 서열이고, CDR1a, CDR2a 및 CDR3a가 VL로부터의 서열인 경우, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3이 VL로부터의 서열이고, CDR1a, CDR2a 및 CDR3a가 VH로부터의 서열인 경우도 포함한다.

[0043] 본 발명은 (N에서 C 말단 또는 C에서 N 말단의 순서로) 하기 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 이로 이루어진 항원 결합 부위를 제공한다:

[0044] - 서열 번호 7 및 8;

[0045] - 서열 번호 17 및 18;

[0046] - 서열 번호 27 및 28; 및/또는

[0047] - 서열 번호 31 및 32.

[0048] 본 발명은 또한 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위로서, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하

거나 특이적으로 결합하며, 항원 결합 도메인은 하기 중 하나 이상을 포함하는 것인 항원 결합 부위를 제공한다:

- [0049] (i) 서열 번호 4에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열 번호 5에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 6에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0050] (ii) 서열 번호 8 또는 32에 개시된 서열과 적어도 약 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 VH;
- [0051] (iii) 서열 번호 1에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 2에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 3에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0052] (iv) 서열 번호 7 또는 31에 개시된 서열과 적어도 약 95% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0053] (v) 서열 번호 4에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 5에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 6에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0054] (vi) 서열 번호 8 또는 32에 개시된 서열을 포함하는 VH;
- [0055] (vii) 서열 번호 1에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 2에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 3에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0056] (viii) 서열 번호 7 또는 31에 개시된 서열을 포함하는 VL;
- [0057] (ix) 서열 번호 4에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 5에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 6에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호 1에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 2에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 3에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0058] (x) 서열 번호 8에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 7에 개시된 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0059] (xi) 서열 32에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 31에 개시된 서열을 포함하는 VL.
- [0060] 본 발명은 또한 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위로서, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하며, 항원 결합 도메인은 하기 중 하나 이상을 포함하는 것인 항원 결합 부위를 제공한다:
- [0061] (i) 서열 번호 14에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열 번호 15에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 16에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0062] (ii) 서열 번호 18에 개시된 서열과 적어도 약 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 VH;
- [0063] (iii) 서열 번호 11에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 12에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 13에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0064] (iv) 서열 번호 17에 개시된 서열과 적어도 약 95% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0065] (v) 서열 번호 14에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 15에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호

16에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;

- [0066] (vi) 서열 번호 18에 개시된 서열을 포함하는 VH;
- [0067] (vii) 서열 번호 11에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 12에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 13에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0068] (viii) 서열 번호 17에 개시된 서열을 포함하는 VL;
- [0069] (ix) 서열 번호 14에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 15에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 16에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호 11에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 12에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 13에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL; 또는
- [0070] (x) 서열 번호 18에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17에 개시된 서열을 포함하는 VL.
- [0071] 본 발명은 또한 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위로서, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하며, 항원 결합 도메인은 하기 중 하나 이상을 포함하는 것인 항원 결합 부위를 제공한다:
- [0072] (i) 서열 번호 24에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열 번호 25에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 26에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0073] (ii) 서열 번호 28에 개시된 서열과 적어도 약 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 VH;
- [0074] (iii) 서열 번호 21에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 22에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 23에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0075] (iv) 서열 번호 27에 개시된 서열과 적어도 약 95% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0076] (v) 서열 번호 24에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 25에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 26에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0077] (vi) 서열 번호 28에 개시된 서열을 포함하는 VH;
- [0078] (vii) 서열 번호 21에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 22에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 23에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0079] (viii) 서열 번호 27에 개시된 서열을 포함하는 VL;
- [0080] (ix) 서열 번호 24에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 25에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 26에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호 21에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 22에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 23에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL; 또는
- [0081] (x) 서열 번호 28에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 27에 개시된 서열을 포함하는 VL.
- [0082] 본 발명의 임의의 양태에서, 항원 결합 도메인은 하기 중 하나 이상을 추가로 포함한다:
- [0083] (i) 서열 번호 40 또는 48에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 프레임워크 영역(FR) 1, 서열 번호 41 또는 49에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 42 또는 50에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 43 또는 51에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VH;

- [0084] (ii) 서열 번호 33, 34, 35 또는 44에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 36 또는 45에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 37, 38 또는 46에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 39 또는 47에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VL;
- [0085] (iii) 서열 번호 40 또는 48에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 41 또는 49에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 42 또는 50에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 43 또는 51에 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VH;
- [0086] (iv) 서열 번호 33, 34, 35 또는 44에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 36 또는 45에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 37, 38 또는 46에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 39 또는 47에서 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VL; 또는
- [0087] (v) 서열 번호 40 또는 48에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 41 또는 49에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 42 또는 50에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 43 또는 51에 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VH; 및 서열 번호 33, 34, 35 또는 44에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 36 또는 45에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 37, 38 또는 46에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 39 또는 47에 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VL.
- [0088] 본원에 기재된 바와 같이, 항원 결합 부위는 하기의 형태일 수 있다:
- [0089] (i) 단쇄 Fv 단편(scFv);
- [0090] (ii) 이량체 scFv(di-scFv);
- [0091] (iii) 항체의 불변 영역, Fc 또는 중쇄 불변 도메인(CH) 2 및/또는 CH3에 연결된 (i) 또는 (ii) 중 하나; 또는
- [0092] (iv) 면역 이펙터 세포에 결합하는 단백질에 연결된 (i) 또는 (ii) 중 하나.
- [0093] 또한, 본원에 기재된 바와 같이, 항원 결합 부위는 하기의 형태일 수 있다:
- [0094] (i) 디아바디;
- [0095] (ii) 트리아바디;
- [0096] (iii) 테트라바디;
- [0097] (iv) Fab;
- [0098] (iv) F(ab')<sub>2</sub>;
- [0099] (vi) Fv;
- [0100] (vii) 항체의 불변 영역, Fc 또는 중쇄 불변 도메인(CH) 2 및/또는 CH3에 연결된 (i) 내지 (vi) 중 하나; 또는
- [0101] (viii) 면역 이펙터 세포에 결합하는 단백질에 연결된 (i) 내지 (vi) 중 하나.
- [0102] 상기 항원 결합 부위는 또한 항체의 항원 결합 도메인으로 지칭될 수 있다.
- [0103] 바람직하게는, 본원에 기재된 항원 결합 부위는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 전형적으로, 항원 결합 부위는 항체, 예를 들어 단클론 항체이다.
- [0104] 본원에 사용된 항원 결합 부위는 가변 도메인일 수 있다.
- [0105] 본 발명은 또한 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고; 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 4에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체를 제공한다.
- [0106] 본 발명은 또한 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로

서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 11에 개시된 CDR L1, 서열 번호 12에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 13에 개시된 CDR L3을 포함하고; 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 14에 개시된 CDR H1, 서열 번호 15에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 16에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체를 제공한다.

[0107] 본 발명은 또한 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 21에 개시된 CDR L1, 서열 번호 22에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 23에 개시된 CDR L3을 포함하고; 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 24에 개시된 CDR H1, 서열 번호 25에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 26에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체를 제공한다.

[0108] 본 발명의 임의의 양태에서, 항원 결합 부위 또는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체는 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: 카바트(Kabat) 위치 1에 상응하는 위치에서 Val 또는 Asp; 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile, Val 또는 Ala; 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr, Ala 또는 Ser; 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr; 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Pro; 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp 또는 Glu; 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Pro; 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln; 카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala; 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 및/또는 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly 또는 Gln.

[0109] 본 발명의 임의의 양태에서, 항원 결합 부위 또는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체는 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: 카바트 위치 5에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Val; 카바트 위치 9에 상응하는 위치에서 Pro 또는 Ala; 카바트 위치 11에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 카바트 위치 12에 상응하는 위치에서 Val 또는 Lys; 카바트 위치 20에 상응하는 위치에서 Ile 또는 Val; 카바트 위치 38에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg; 카바트 위치 40에 상응하는 위치에서 Arg 또는 Ala; 카바트 위치 43에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln; 카바트 위치 44에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg; 카바트 위치 75에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala; 카바트 위치 81에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Glu; 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Thr 또는 Arg; 및/또는 카바트 위치 87에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr.

[0110] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27 또는 서열 번호 31의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0111] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28 또는 서열 번호 32의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0112] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 33에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0113] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 34에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0114] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 35에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 38에 개시된 FR L3, 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0115] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 45에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0116] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 40에 개시된 FR H1, 서열 번호 41에 개시된 FR H2, 서열 번호 42에 개시된 FR H3 및 서열 번호 43에 개시된 FR H4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0117] 본 발명의 임의의 양태에서, CXCR2 항체는 서열 번호 48에 개시된 FR H1, 서열 번호 49에 개시된 FR H2, 서열 번호 50에 개시된 FR H3 및 서열 번호 51에 개시된 FR H4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0118] 임의의 양태 또는 실시 양태에서, 항체는 네이키드 항체이다. 구체적으로, 항체는 컨쥬게이션되지 않은 형태이고 컨쥬게이트를 형성하기에 적합하지 않다.

[0119] 실시 양태에서, CXCR2 항체는 인간화 항체이다. 실시 양태에서, CXCR2 항체는 키메라 항체이다. 실시 양태에서, CXCR2 항체는 Fab' 단편이다. 실시 양태에서, CXCR2 항체는 단쇄 항체(scFv)이다.

[0120] 실시 양태에서, 본원에 제공된 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27 또는 서열 번호 31의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 본원에 제공된 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27 또는 서열 번호 31의 서열이다.

- [0121] 실시 양태에서, 본원에 제공된 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28 또는 서열 번호 32의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 본원에 제공된 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28 또는 서열 번호 32의 서열이다.
- [0122] 한 양태에서, C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체가 제공된다. 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는데, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고; 중쇄 가변 영역은 서열 번호 58에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함한다.
- [0123] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Val 또는 Asp; 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile, Val 또는 Ala; 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr, Ala 또는 Ser; 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr; 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Pro; 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp 또는 Glu; 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Pro; 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln; 카바트 위치 47에 상응하는 위치에서 Glu 또는 Gln; 카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala; 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 및/또는 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly 또는 Gln을 포함한다.
- [0124] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Val 또는 Asp를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Val을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Asp를 포함한다.
- [0125] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile, Val 또는 Ala를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Val을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ala를 포함한다.
- [0126] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr, Ala 또는 Ser을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Ala를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Ser을 포함한다.
- [0127] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Thr을 포함한다.
- [0128] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Pro를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Pro를 포함한다.
- [0129] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp 또는 Glu를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Glu를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp를 포함한다.
- [0130] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Pro를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Pro를 포함한다.
- [0131] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Gln을 포함한다.
- [0132] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 47에 상응하는 위치에서 Glu 또는 Gln을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 47에 상응하는 위치에서 Glu를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 47에 상응하는 위치에서 Gln을 포함한다.
- [0133] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은

카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ala를 포함한다.

[0134] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Val을 포함한다.

[0135] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly 또는 Gln을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly를 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gln을 포함한다.

[0136] 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 5에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Val; 카바트 위치 9에 상응하는 위치에서 Pro 또는 Ala; 카바트 위치 11에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 카바트 위치 12에 상응하는 위치에서 Val 또는 Lys; 카바트 위치 20에 상응하는 위치에서 Ile 또는 Val; 카바트 위치 38에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg; 카바트 위치 40에 상응하는 위치에서 Arg 또는 Ala; 카바트 위치 43에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln; 카바트 위치 44에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg; 카바트 위치 75에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala; 카바트 위치 81에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Glu; 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Thr 또는 Arg; 및/또는 카바트 위치 87에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr을 포함한다.

[0137] 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 5에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Val을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 9에 상응하는 위치에서 Pro 또는 Ala를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 11에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 12에 상응하는 위치에서 Val 또는 Lys를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 20에 상응하는 위치에서 Ile 또는 Val을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 38에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 40에 상응하는 위치에서 Arg 또는 Ala를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 43에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 44에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 75에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 81에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Glu를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Thr 또는 Arg를 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 87에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr을 포함한다.

[0138] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27, 서열 번호 31 및 서열 번호 57의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 27의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 31의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 57의 서열을 포함한다.

[0139] 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28, 서열 번호 32 또는 서열 번호 56의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 18의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 28의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 32의 서열을 포함한다. 실시 양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 56의 서열을 포함한다.

[0140] 실시 양태에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 59에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함한다.

[0141] 실시 양태에서, CXCR2 항체는 IgG이다. 실시 양태에서, CXCR2 항체는 IgG4이다.

[0142] 한 양태에서, CXCR2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체로서, CXCR2 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 10에 의해 코딩되고 CXCR2 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9에 의해 코딩된 것인 단리된 항체가 제공된다.

[0143] 한 양태에서, CXCR2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체로서, CXCR2 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 20에 의해 코딩되고 CXCR2 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 19에 의해 코딩된 것인 단리된 항체가 제공된다.

[0144] 한 양태에서, CXCR2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체로서, CXCR2 항체의 중쇄 가변 영역은 서열

번호 30에 의해 코딩되고 CXCR2 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 29에 의해 코딩된 것인 단리된 항체가 제공된다.

- [0145] 한 양태에서, 실시 양태를 포함하여 본원에서 제공된 CXCR2 항체를 코딩하는 단리된 핵산이 제공된다.
- [0146] 한 양태에서, 실시 양태를 포함하여 본원에 제공된 치료 유효량의 CXCR2 항체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0147] 한 양태에서, 실시 양태를 포함하여 본원에 제공된 CXCR2 항체를 포함하는 세포가 제공된다.
- [0148] 한 양태에서, 염증성 질환 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료 방법으로서, 실시 양태를 포함하여 본원에 제공된 치료 유효량의 CXCR2 항체를 대상체에 투여하여 대상체에서 염증성 질환 또는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 실시 양태에서, 질환은 암이다. 실시 양태에서, 질환은 염증성 질환이다.
- [0149] 일 예에서, 본 발명의 항원 결합 부위의 상보성 결정 영역 서열(CDR)은 카바트 넘버링 시스템에 따라 정의된다.
- [0150] 다른 예에서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다.
- [0151] 본원에서 CXCR2에 "결합하는" 단백질 또는 항체에 대한 언급은 CXCR2에 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로" CXCR2에 "결합하는" 단백질 또는 항체에 대한 문언적 지원을 제공한다.
- [0152] 본 발명은 또한 상기 항체의 항원 결합 도메인 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0153] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 부위, 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab(단일 도메인 항체), di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자 또는 다중 특이적 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- [0154] 본 발명은 또한 표지 또는 세포 독성제에 컨쥬게이션된, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 부위, 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab, di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 다중 특이적 항체 또는 융합 단백질의 형태의 컨쥬게이트를 제공한다.
- [0155] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 부위, 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab, di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 또는 다중 특이적 항체, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트에 결합하기 위한 항체를 제공한다.
- [0156] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 부위, 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab, di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 또는 다중 특이적 항체, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트를 코딩하는 핵산을 제공한다.
- [0157] 일 예에서, 이러한 핵산은 핵산이 프로모터에 작동 가능하게 연결된 발현 구조물에 포함된다. 이러한 발현 구조물은 벡터, 예를 들어 플라스미드에 존재할 수 있다.
- [0158] 단일 폴리펩티드 쇠 항원 결합 부위에 관한 본 발명의 예에서, 발현 구조물은 그 폴리펩티드 쇠를 코딩하는 핵산에 연결된 프로모터를 포함할 수 있다.
- [0159] 항원 결합 부위를 형성하는 다수의 폴리펩티드 쇠에 관한 예에서, 발현 구조물은 예를 들어 프로모터에 작동 가능하게 연결된 VH를 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 예를 들어 프로모터에 작동 가능하게 연결된 VL을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0160] 또 다른 예에서, 발현 구조물은 예를 들어, 5'에서 3' 순서로 다음의 작동 가능하게 연결된 성분
- [0161] (i) 프로모터
- [0162] (ii) 제1 폴리펩티드를 코딩하는 핵산;
- [0163] (iii) 내부 리보솜 진입 부위; 및
- [0164] (iv) 제2 폴리펩티드를 코딩하는 핵산
- [0165] 을 포함하는 비시스트론 발현 구조물이며,
- [0166] 여기서 제1 폴리펩티드는 VH를 포함하고 제2 폴리펩티드는 VL을 포함하거나 그 반대이다.
- [0167] 본 발명은 또한 별개의 발현 구조물로서, 그 중 하나는 VH를 포함하는 제1 폴리펩티드를 코딩하고 다른 하나는

VL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 코딩하는 발현 구조물을 고려한다. 예를 들어, 본 발명은 또한 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

- [0168] (i) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 VH를 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 발현 구조물; 및
- [0169] (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 VL을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 발현 구조물.
- [0170] 본 발명은 본원에 기재된 벡터 또는 핵산을 포함하는 세포를 제공한다. 바람직하게는, 세포는 단리, 실질적으로 정제 또는 재조합된다. 일 예에서, 세포는 본 발명의 발현 구조물 또는
- [0171] (i) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 VH를 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 발현 구조물; 및
- [0172] (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 VL을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 발현 구조물을 포함하며,
- [0173] 여기서 제1 및 제2 폴리펩티드가 결합하여 본 발명의 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0174] 본 발명의 세포의 예에는 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포 또는 포유동물 세포가 포함된다.
- [0175] 본 발명은 또한 항원 결합 부위를 포함하거나, 본원에 기재된 바와 같은 CDR 및/또는 FR 서열, 또는 본원에 기재된 바와 같은 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab(단일 도메인 항체), di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 또는 다중 특이적 항체, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0177] 본 발명은 또한 항원 결합 부위를 포함하거나, 본원에 기재된 바와 같은 CDR 및/또는 FR 서열, 또는 본원에 기재된 바와 같은 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab, di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 또는 다중 특이적 항체, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트, 희석제, 선택적으로 표지를 포함하는 진단 조성물을 제공한다.
- [0178] 본 발명은 또한 항원 결합 부위를 포함하거나, 본원에 기재된 바와 같은 CDR 및/또는 FR 서열, 또는 본원에 기재된 바와 같은 면역글로불린 가변 도메인, 항체, dab, di-scFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단쇄 항체 분자, 또는 다중 특이적 항체, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트를 포함하는 키트 또는 제품을 제공한다.
- [0179] 본원에 기재된 항원 결합 부위, 단백질 또는 항체는 인간 불변 영역, 예를 들어 IgG 불변 영역, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. VH 및 VL을 포함하는 항체 또는 단백질의 경우, VH는 중쇄 불변 영역에 연결될 수 있고 VL은 경쇄 불변 영역에 연결될 수 있다.
- [0180] 일 예에서, 본원에 기재된 단백질 또는 항체는 IgG4 항체의 불변 영역 또는 IgG4 항체의 안정화된 불변 영역을 포함한다. 일 예에서, 단백질 또는 항체는 위치 241(카바트의 넘버링 시스템에 따라[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 1987 and/or 1991])]에서 프롤린을 갖는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0181] 일 예에서, 본원에 기재된 단백질 또는 항체 또는 본원에 기재된 단백질 또는 항체의 조성물은 완전히 또는 부분적으로 C-말단 리신 잔기가 있거나 없는 서열의 혼합물을 포함하는, 안정화된 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0182] 일 예에서, 본 발명의 항체는 IgG4 불변 영역 또는 안정화된 IgG4 불변 영역(예를 들어, 상기 논의된 바와 같음)에 연결되거나 융합된 본원에 개시된 VH를 포함하고 VL은 카파 경쇄 불변 영역에 연결되거나 융합된다.
- [0183] 본 발명의 항원 결합 부위의 기능적 특성을 취하여 본 발명의 항체에 필요한 부분만 준용할 것이다.
- [0184] 본원에 기재된 항원 결합 부위는 정제, 실질적으로 정제, 단리 및/또는 재조합될 수 있다.
- [0185] 본 발명의 항원 결합 부위는 본 발명의 항원 결합 부위를 발현하는 하이브리도마가 배양된 배지로부터 취한 상등액의 일부일 수 있다.

- [0186] 본 발명은 또한 대상체에서 염증성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 발명의 항원 결합 부위를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 이와 관련하여, 항원 결합 부위는 병태의 재발을 방지하기 위해 사용될 수 있으며, 이는 병태를 예방하는 것으로 간주한다.
- [0187] 예시적인 암은 혈액암, 상피 기원 암, 간암, 췌장암, 위암, 골육종, 자궁 내막 암 및 난소암을 포함한다.
- [0188] 본 발명은 또한 본원에 기재된 벡터 또는 핵산 분자를 포함하는 세포를 제공한다.
- [0189] 본 발명은 또한 본원에 기재된 세포를 포함하는 동물 또는 이로부터 유래한 조직을 제공한다.
- [0190] 문맥 상 달리 요구하지 경우를 제외하고, 본원에서 사용되는 용어 "포함하다" 및 용어의 변형, 예를 들어 "포함하는", "포함한다" 및 "포함된"은 추가의 첨가제, 성분, 완전체 또는 단계를 배제하지 않도록 의도된다.
- [0191] 본 발명의 추가의 양태 및 이전 단계에서 설명된 양태의 추가의 실시 양태는 예로서 그리고 첨부 도면을 참조하여 다음의 설명으로부터 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0192] [도 1] 항체의 수용체 결합 특이성. [도 1]은 유동 세포 분석 실험 결과를 보여준다. 모든 항체, 3H9(패널 A), CM2(패널 B) 및 6G7(패널 C)은 인간 CXCR2를 발현하는 세포에는 결합하였으나, 인간 CCR6, CXCR1, CXCR3 또는 CXCR7에 대해서는 유동 세포 분석 염색이 케모카인 수용체를 전혀 발현하지 않는 세포에서 관찰된 것과 동일하였기 때문에 어떤 항체도 유의한 결합을 나타내지 않았다. 패널 A, B 및 C에 각각 나타난 각 히스토그램에 대한 결과는 뒤에서 앞으로 hCCR6, hCXCR1, hCXCR2, hCXCR3, hCXCR7 및 어떤 케모카인 수용체로도 형질감염되지 않은 L1.2 세포이다.
- [도 2] CXCR2 수용체 결합 분석. 유동 세포 분석법(패널 A) 또는 ELISA 실험(패널 B)으로부터 유도된 L1.2 hCXCR2 세포에 대한 각각의 항체 결합의  $EC_{50}$ . 각 유형의 결합 분석에서의  $EC_{50}$  값은 상당한 상관관계가 있었고 유동 세포 분석법을 사용한 경우 3H9, CM2 및 6G7의  $EC_{50}$  값은 각각 1.05nM, 1.35nM 및 1.28nM인 한편, ELISA를 사용한 경우 3H9, CM2 및 6G7의  $EC_{50}$  값은 각각 1.2nM, 1.4nM 및 1.46nM이었다.
- [도 3] CXCR2에 결합하거나 이를 활성화하기 위한 리간드와 항체의 경쟁. [도 3]의 패널 A는 모든 항체가 인간 호중구 상의 CXCR2와의 결합에 대해 CXCL3(Gro- $\gamma$ ; Gro-감마)과 경쟁함을 보여준다. 3H9, 6G7 및 CM2의  $IC_{50}$  값은 각각 0.7nM, 3.4nM 및 11.1nM이다. [도 3]의 패널 B는 모든 항체가 CXCR2 리간드 CXCL6(GCP-2)로의 호중구 이동을 유의하게 억제하였고 모든 농도를 테스트하였음을 보여준다. 이 실험의 결과는 모든 항체가 CXCR2 매개된 기능을 강력하게 억제할 수 있음을 분명히 보여준다.
- [도 4] 에피토프 맵핑. 그 후 인간 CXCR2의 전체 N-말단 영역에 걸친 3개의 중첩된 비오티닐화 펩티드를 합성하고 더욱 한정된 항-CXCR2 mAb 에피토프 맵핑 연구에 사용하였다. 펩티드 1/Nter-1 (MEDFNMESDSFEDFWKGEDLS) (서열 번호 53)은 인간 CXCR2의 아미노산 위치 1 내지 21에 상응하고; 펩티드 2/Nter-2 (SFEDFWKGEDLSNYSYSTLP) (서열 번호 55)는 아미노산 위치 10 내지 31에 상응하고 펩티드 3/Nter-3 (LSNYSYSTLPFLDAPCEPESLEINK) (서열 번호 54)은 인간 CXCR2의 아미노산 위치 20 내지 46에 상응한다. 아이소형 대조군의 어떤 펩티드에 대한 결합도, 펩티드 3 또는 제2 루프에 테스트된 어떤 항체의 결합도 관찰되지 않았다. 펩티드 1 및 2에 대해 3H9, CM2 및 6G7의 결합은 관찰되었다.
- [도 5] 인간화 항체의 CXCR2 수용체 결합 분석. 인간화 3H9 및 키메라 3H9와의 유동 세포 분석 결합 분석의 결과. 두 항체 모두 CXCR2 발현 세포에 동일한 정도로 결합하였으며 이는 아마도 인간화가 CXCR2에 대한 친화도의 현저한 감소를 초래하지 않았음을 나타낸다.
- [도 6]. 유동 세포 측정법에 의해 인간 CXCR2 L1.2 형질감염된 세포에 결합하는 정제된 마우스 3H9 및 인간화 3H9 용량 반응.
- [도 7]. 정제된 마우스 3H9 mAb는 인간 호중구의 CXCL1 유도된 이동을 억제하였다.
- [도 8]. 정제된 마우스 3H9 mAb는 인간 호중구의 CXCL2 유도된 이동을 억제하였다.
- [도 9]. 정제된 마우스 3H9 mAb는 인간 호중구의 hCXCL5 유도된 이동을 억제하였다.
- [도 10]. 정제된 마우스 3H9 mAb는 인간 호중구의 CXCL6 유도된 이동을 억제하였다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0193] **정의**
- [0194] 본 발명의 다양한 실시 양태 및 양태들이 본원에서 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시 양태들 및 양태들이 단지 예로서 제공되는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 당업자는 이제 본 발명을 벗어나지 않고 다수의 변형, 변경 및 치환을 생각해 낼 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시 양태에 대해 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0195] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 구성상의 목적을 위한 것이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특허, 특허 출원, 학술지 논문, 서적, 매뉴얼 및 논문을 제한 없이 포함하여 출원에 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 이로써 어떤 목적에든지 그 전체가 참고로 명백하게 포함된다.
- [0196] 본 명세서에 개시되고 정의된 본 발명은 본문 또는 도면으로부터 언급된 또는 명백한 둘 이상의 개별 특징의 모든 대안적인 조합으로 확장됨을 이해할 것이다. 이들 상이한 조합 모두는 본 발명의 다양한 대안적인 양태를 구성한다.
- [0197] 본 발명의 추가의 양태 및 이전 단락에서 설명된 양태의 추가 실시 양태는 예로서 그리고 첨부 도면을 참조하여 주어진 다음의 설명으로부터 명백해질 것이다.
- [0198] 이제 본 발명의 특정 실시 양태를 상세하게 언급할 것이다. 본 발명이 실시 양태들과 관련하여 설명될 것이지만, 본 발명을 그러한 실시 양태들에 제한하려는 의도는 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 청구 범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하도록 의도된다.
- [0199] 본 발명자들은 CXCR2에 결합하고 이의 활성을 억제 또는 감소시키는 항원 결합 부위, 예를 들어 항체를 개발하였다. 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 부위는 CXCR2에 의해 매개되는 염증, 종양 성장 및 전이 활성의 하나 이상의 양태를 억제 또는 감소시키는 능력을 갖는다.
- [0200] **I. 일반**
- [0201] 본 명세서 전체에서, 달리 구체적으로 언급되지 않거나 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단일 단계, 물질의 조성물, 단계의 군 또는 물질의 조성물의 군은 하나 및 복수(즉, 하나 이상)의 단계, 물질의 조성물, 단계의 군 또는 물질의 조성물의 군을 포함하는 것으로 간주해야 한다. 따라서, 본원에 사용되는 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한 복수의 양태를 포함하고, 그 역도 마찬가지이다. 예를 들어, "a"는 하나뿐만 아니라 둘 이상을 포함하고; "an"에 대한 언급은 하나뿐만 아니라 둘 이상을 포함하고; "the"에 대한 언급은 하나 및 둘 이상 등을 포함하는 등등이다.
- [0202] 당업자는 본 발명이 구체적으로 설명된 것 이외에도 변화 및 변형되기 쉽다는 것을 이해할 것이다. 본 발명이 이러한 모든 변화 및 변형을 포함함을 이해해야 한다. 본 발명은 또한 본 명세서에서 언급되거나 명시된 모든 단계, 특징, 조성물 및 화합물을 개별적으로 또는 총체적으로, 그리고 모든 조합 또는 임의의 둘 이상의 상기 단계 또는 특징을 포함한다.
- [0203] 당업자는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 재료를 인식할 것이다. 본 발명은 설명된 방법 및 재료에 결코 제한되지 않는다.
- [0204] 본원에서 언급된 모든 특허 및 공보는 그 전문이 참고로 포함된다.
- [0205] 본 발명은 본원에 기재된 구체적인 예에 의해 범위가 제한되지 않으며, 이는 단지 예시의 목적을 위한 것이다. 기능적으로 동등한 산물, 조성물 및 방법은 명확하게 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0206] 본원에서 본 발명의 모든 예 또는 실시 양태는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 본 발명의 다른 모든 예 또는 실시 양태에 준용된다고 이해해야 한다.
- [0207] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자(예를 들어, 세포 배양, 분자 유전학, 면역학, 면역조직화학, 단백질 화학, 및 생화학 분야)에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해해야 한다.
- [0208] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명에 사용된 재조합 단백질, 세포 배양 및 면역학적 기술은 당업자에게 잘 알려진 표준 절차이다. 이러한 기술은 문헌[J. Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, John Wiley and

Sons (1984), J. Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989), T.A. Brown (editor), Essential Molecular Biology: A Practical Approach, Volumes 1 and 2, IRL Press (1991), D.M. Glover and B.D. Hames (editors), DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes 1-4, IRL Press (1995 and 1996), and F.M. Ausubel et al. (editors), Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988, 현재까지 모든 최신 내용 포함), Ed Harlow and David Lane (editors) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, (1988), 및 J.E. Coligan et al. (editors) Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (현재까지 모든 최신 내용 포함)]과 같은 자료에 문헌 전체에 걸쳐 기재되고 설명되어 있다.

[0209] "핵산"은 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이의 중합체, 및 이의 상보체를 의미한다. 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드의 선형 서열을 의미한다. 용어 "뉴클레오타이드"는 전형적으로 폴리뉴클레오타이드의 단일 단위, 즉 단량체를 지칭한다. 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 이의 변형된 형태일 수 있다. 본원에서 고려되는 폴리뉴클레오타이드의 예는 단일 및 이중 가닥 DNA, 단일 및 이중 가닥 RNA(siRNA 포함), 및 단일 및 이중 가닥 DNA 및 RNA의 혼합물을 갖는 하이브리드 분자를 포함한다. 본원에 사용되는 핵산은 또한 자연 발생 핵산과 동일한 기본 화학 구조를 갖는 핵산을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 당 및/또는 변형된 고리 치환기를 갖지만 자연 발생 핵산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 핵산 모방체는 핵산의 일반적인 화학 구조와는 다른 구조를 가지지만 자연 발생 핵산과 유사한 방식으로 기능을 하는 화합물을 의미한다. 이러한 유사체의 예로는 포스포로티오에이트, 포스포르아미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포 네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오타이드, 및 펩티드-핵산(PNA)을 제한 없이 포함한다.

[0210] 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라, 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 암호에 의해 코딩되는 것들뿐만 아니라 나중에 변형되는 아미노산, 예를 들어, 히드록시프롤린,  $\gamma$ -카르복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 갖는 화합물, 즉, 수소, 카르복실기, 아미노기 및 R 기에 결합된  $\alpha$  탄소를 갖는 화합물, 예를 들어 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폭시드, 메티오닌 메틸 술폭숨을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기(예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 골격을 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 다른 구조를 갖지만 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 화합물을 지칭한다.

[0211] 아미노산은 본원에서 통상적으로 공지된 3개의 문자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)에 의해 권장되는 한 문자 기호로 나타낼 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오타이드는 일반적으로 허용되는 단일 문자 코드로 나타낼 수 있다.

[0212] 아미노산 또는 뉴클레오타이드 염기 "위치"는 N-말단(또는 5'-말단)에 대한 위치에 기초하여 참조 서열에서 각 아미노산(또는 뉴클레오타이드 염기)을 순차적으로 식별하는 숫자로 표시된다. 최적 정렬을 결정할 때 고려될 수 있는 결실, 삽입, 절두, 융합 등으로 인해, 일반적으로 N-말단으로부터 단순히 계수함으로써 결정된 테스트 서열의 아미노산 잔기 번호는 반드시 참조 서열에서 상응하는 위치의 번호와 동일하지는 않을 것이다. 예를 들어, 변이체가 정렬된 참조 서열과 비교하여 결실을 가질 경우, 변이체에는 결실 부위에서 참조 서열의 위치에 상응하는 아미노산이 없을 것이다. 정렬된 참조 서열에 삽입이 있을 경우, 그 삽입은 참조 서열의 넘버링된 아미노산 위치에 상응하지 않을 것이다. 절두 또는 융합일 경우, 참조 또는 정렬된 서열에는 상응하는 서열의 어떤 아미노산에도 상응하지 않는 아미노산의 스트레치가 있을 수 있다.

[0213] 주어진 아미노산 또는 폴리뉴클레오타이드 서열의 넘버링과 관련하여 사용될 때 "~ 참조로 넘버링된" 또는 "~에 상응하는"이라는 용어는 주어진 아미노산 또는 폴리뉴클레오타이드가 참조 서열과 비교될 때 지정된 참조 서열의 잔기의 넘버링을 지칭한다. 단백질 내 아미노산 잔기는 주어진 잔기와 단백질 내에서 동일한 본질적인 구조적 위치를 점유할 때 그 주어진 잔기에 "상응한다".

[0214] 항체의 아미노산 잔기는 주어진 잔기와 항체 내에서 동일한 본질적인 구조적 위치를 점유할 때 그 주어진 잔기에 "상응한다". 예를 들어, 비교 항체에서 선택된 잔기는 당 업계에서 적용 가능한 방법을 사용하여 평가된 바와 같이 선택된 잔기가 카바트 위치 1과 동일한 본질적인 공간적 또는 구조적 관계를 점유할 때 본원에 제공된 항체에서 위치 1(본원 기재된 카바트 넘버링 시스템에 따라)에 상응한다. 예를 들어, 비교 항체는 본원에 제공된 항체와 최대 서열 상동성에 대해 정렬될 수 있고, 카바트 위치 1과 정렬되는 정렬된 비교 항체에서의 위치는 이에 상응한다고 결정될 수 있다. 대안적으로, 상기 기재된 바와 같은 1차 서열 정렬 대신에(또는 이에 추가

로), 예를 들어 비교 항체의 구조가 본원에 제공된 항체와 최대 일치에 대해 정렬되고 전체 구조가 비교되는 경우 3차원 구조 정렬이 또한 사용될 수 있다. 이 경우, 구조 모델에서 카바트 위치 1과 동일한 본질적인 위치를 점유하는 아미노산은 상응한다고 말할 수 있다.

[0215] 본원의 가변 영역 및 이의 부분, 면역글로불린, 항체 및 이의 단편의 설명 및 정의는 문헌[Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991, Bork et al., J Mol. Biol. 242, 309-320, 1994, Chothia and Lesk J. Mol Biol. 196:901 -917, 1987, Chothia et al. Nature 342, 877-883, 1989 및/또는 Al-Lazikani et al., J Mol Biol 273, 927-948, 1997]에서 고찰에 의해 더 명백해질 수 있다.

[0216] 용어 "및/또는", 예를 들어, "X 및/또는 Y"는 "X 및 Y" 또는 "X 또는 Y"를 의미하는 것으로 이해될 것이고, 두 가지 모든 의미 또는 어느 하나의 의미에 대해 명백한 지지를 제공하는 것으로 이해해야 한다.

[0217] 본원에서 사용되는 용어 "~로부터 유래한"은 명시된 완전체가 특정 출처로부터, 그 출처로부터 반드시 직접적인 필요는 없지만, 얻어질 수 있음을 나타내는 것으로 간주해야 한다.

[0218] 본원에서, 예를 들어 잔기의 범위에 대한 언급은 포괄적인 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, "아미노산 56 내지 65를 포함하는 영역"에 대한 언급은 포괄적인 방식으로 이해될 것이며, 즉 상기 영역은 명시된 서열에서 번호가 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 및 65인 아미노산 서열을 포함한다.

## [0219] II. 선택된 정의

[0220] CXCR2는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CD182; IL8R2; IL8RA; IL8RB; CMKAR2; CDw128b)로도 알려져 있다. CXCR2는 호중구, 비만 세포, CD8+ T 세포, 상피, 내피, 평활근 및 중추 신경계의 다양한 세포 유형을 포함하여 많은 상이한 세포 및 조직에서 발현되는 G 단백질 결합 수용체(GPCR: G protein-coupled receptor)이다. 여러 고친화성 리간드인 CXCL1(성장 관련 종양 유전자  $\alpha$  [GRO- $\alpha$ ]), CXCL8(인터루킨 -8) 및 CXCL5(ENA-78)뿐만 아니라 저친화성 리간드 CXCL2(GRO- $\beta$ ), CXCL3(GRO- $\gamma$ ), CXCL6(GCP-2), 및 CXCL7(NAP-2)이 확인되었다.

[0221] 본원에 제공되는 "CXCR2"라는 용어는 임의의 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 단백질 자연 발생 형태, CXCR2의 활성을 (예를 들어, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 내로) 유지하는 상동체 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변이체 또는 상동체는 자연 발생 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 실시 양태에서, CXCR2 단백질은 UniProt 서열 참조 P25025, 이의 상동체 또는 기능적 단편에 의해 확인되는 단백질이다.

[0222] 한정적 목적이 아닌 명명법의 목적으로, 인간 CXCR2의 예시적인 아미노산 서열은 서열 번호 52이다.

[0223] 본원에 사용된 바와 같이, CXCR2에 대한 언급은 CXCR2의 하나 이상의 생화학적 또는 생물 물리학적 활성을 갖는 분자를 언급하며; CXCR2 생화학적 또는 생물 물리학적 활성에는 항원성 자극 세포 표면 수용체 신호 경로에 대한 급성 염증 반응, 세포 방어 반응, 화학 주성, 수지상 세포 화학 주성, 염증 반응, 후신세관 형태 형성, 중뇌 발생, 호중구 아포토시스 과정의 음성 조절, 호중구 활성화, 호중구 화학 주성, 포스 포리파아제 C-활성화 G-단백질 결합 수용체 신호전달 경로, 혈관형성의 양성 조절, 심장 근육 세포 아포토시스 과정의 양성 조절, 세포 증식의 양성 조절, 시토줄 칼슘이온 농도의 양성 조절, 호중구 화학 주성의 양성 조절, 혈관 투과성의 양성 조절, 수용체 내재화 및 신호 전달이 포함된다.

[0224] "CXCR2 활성을 억제한다"라는 표현은 본 발명의 항원 결합 부위가 CXCR2에 대한 리간드 결합; CXCR2의 리간드 유도된 입체 형태 변화; CXCR2 활성화; G 단백질 활성화; CXCR2 매개된 세포 신호 전달; 시험관 내 또는 생체 내에서 CXCR2 매개된 세포 이동, 염증, 종양 성장, 혈관형성 또는 전이 반응; CXCR2 매개된 종양 세포 성장; 및/또는 CXCR2 매개된 백혈구(예를 들어, 호중구, 호산구, 비만 세포 또는 T 세포) 이동; CXCR2 매개 종양 세포 성장; 및/또는 CXCR2 매개 백혈구(예를 들어, 호중구, 호산구, 비만 세포 또는 T 세포) 이동을 포함하나 이에 제한 되지 않는 CXCR2의 임의의 하나 이상의 활성을 억제 또는 감소시키는 것을 의미하는 것으로 이해된다. "CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6 매개된 CXCR2 활성을 억제한다"는 본 발명의 항원 결합 부위가 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6에 의해 매개 또는 유도되는 상기한 하나 이상의 활성을 억제 또는 감소시키는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 또한, 활성은 적합한 시험관 내, 세포 또는 생체 내 분석을 사용하여 측정되고, 활성은 동일한 조건 하, 그러나 항원 결합 부위가 없는 동일한 분석에서 CXCR2 활성과 비교하여 적어도 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상 차단 또는 감소된다, 바람직하게는, CXCR2 활성은 임의의 하나 이상의 리간드, 예를 들어, 고친화성 리간드 CXCL1(성장 관련 종양 유전자  $\alpha$  [GRO- $\alpha$ ]), CXCL8(인터루킨-8) 및 CXCL5(ENA-78) 또

는 저친화성 리간드 CXCL2(GRO- $\beta$ ), CXCL3(GRO- $\gamma$ ), CXCL6(GCP-2) 및 CXCL7(NAP-2)에 의해 매개 또는 유도된다. 가장 바람직하게는, CXCR2 활성화는 CXCL2, 3 및/또는 6에 의해 매개 또는 유도된다.

[0225] 용어 "단리된 단백질" 또는 "단리된 폴리펩티드"는 그가 유래한 기원 또는 공급원에 의해 천연 상태로 그와 동반되는 자연적으로 결합된 성분과 결합되지 않은 단백질 또는 폴리펩티드이며; 동일한 공급원으로부터의 다른 단백질이 실질적으로 없는 단백질 또는 폴리펩티드이다. 단백질은 당 업계에 공지된 단백질 정제 기술을 사용하여 자연적으로 결합된 성분이 실질적으로 없게 만들거나 단리에 의해 실질적으로 정제될 수 있다. "실질적으로 정제된"은 단백질에 오염 물질이 실질적으로 없음, 예를 들어 오염 물질이 적어도 약 70% 또는 75% 또는 80% 또는 85% 또는 90% 또는 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 없음을 의미한다.

[0226] 본원에 사용된 "세포"는 그의 게놈 DNA를 보존 또는 복제하기에 충분한 대사 또는 다른 기능을 수행하는 세포를 지칭한다. 세포는 예를 들어 온전한 막의 존재, 특정 염료에 의한 염색, 자손을 생성하는 능력, 또는 생식 세포일 경우에 제2 생식 세포와 결합하여 생존하는 자손을 생산하는 능력을 포함하여 당 업계에 공지된 방법에 의해 확인될 수 있다. 세포는 원핵 세포 및 진핵 세포를 포함할 수 있다. 원핵 세포는 박테리아를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 진핵 세포는 효모 세포, 및 식물 및 동물로부터 유래한 세포, 예를 들어 포유동물, 곤충(예를 들어, 스포도프테라(spodoptera)) 및 인간 세포를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0227] 용어 "재조합"은 인공 유전자 재조합 산물을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 항체 항원 결합 도메인을 포함하는 재조합 단백질과 관련하여, 이 용어는 B 세포 성숙 과정에서 발생하는 자연 재조합 산물인 대상체의 체내에서 자연 발생하는 항체를 포함하지 않는다. 그러나 이러한 항체가 단리되면, 항체 항원 결합 도메인을 포함하는 단리된 단백질로 간주해야 한다. 유사하게, 단백질을 코딩하는 핵산이 재조합 수단을 사용하여 단리되고 발현되는 경우, 생성된 단백질은 항체 항원 결합 도메인을 포함하는 재조합 단백질이다. 재조합 단백질은 예를 들어 그가 발현되는 세포, 조직 또는 대상체 내에 있을 때 인공 재조합 수단에 의해 발현된 단백질을 또한 포함한다.

[0228] 용어 "단백질"은 단일 폴리펩티드 쇠, 즉 펩티드 결합에 의해 연결된 일련의 연속 아미노산 또는 서로 공유 또는 비공유적으로 연결된 일련의 폴리펩티드 쇠(즉, 폴리펩티드 복합체)를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 일련의 폴리펩티드 쇠는 적합한 화학적 또는 이황화 결합을 사용하여 공유적으로 연결될 수 있다. 비공유 결합의 예는 수소 결합, 이온 결합, 반 데르 발스 힘, 및 소수성 상호작용을 포함한다.

[0229] 용어 "폴리펩티드" 또는 "폴리펩티드 쇠"는 상기 단락으로부터 펩티드 결합에 의해 연결된 일련의 연속 아미노산을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 천연 아미노산의 인공의 화학적 모방체뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체에도 적용된다.

[0230] 본원에 사용되는 용어 "항원 결합 부위"는 "항원 결합 도메인"과 상호 교환적으로 사용되며 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 영역, 즉 VH 또는 VL 또는 VH 또는 VL를 둘 다 포함하는 Fv를 의미하는 것으로 이해해야 한다. 항원 결합 도메인은 전체 항체와 관련하여 존재할 필요는 없으며, 예를 들어, 단리된 상태(예를 들어, 도메인 항체) 또는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 다른 형태, 예를 들어 scFv일 수 있다.

[0231] 본원에 제공되는 "항원"이라는 용어는 본원에 제공되는 항체 결합 도메인에 결합할 수 있는 분자를 지칭한다. 본원에 제공되는 "항원 결합 도메인"은 항원(에피토프)에 결합하는 항체의 영역이다. 상기한 바와 같이, 항원 결합 도메인은 일반적으로 중쇄 및 경쇄 각각의 하나의 불변 및 하나의 가변 도메인(각각 VL, VH, CL 및 CH1)으로 구성된다. 파라토프 또는 항원 결합 부위는 항원 결합 도메인의 N-말단에 형성된다. 항원 결합 도메인의 2개의 가변 도메인은 전형적으로 항원 상의 에피토프에 결합한다.

[0232] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "항체"는 Fv 내에 포함된 항원 결합 도메인에 의해 하나 또는 몇몇 밀접하게 관련된 항원(예를 들어, CXCR2)에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질을 포함한다. 이 용어는 4개의 쇠 항체(예를 들어, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄), 재조합 또는 변형된 항체(예를 들어, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, CDR-이식된 항체, 영장류화 항체, 탈면역화 항체, 유사인간화(synhumanized) 항체, 반-항체(half-antibody), 이중 특이적 항체)를 포함한다. 항체는 일반적으로 불변 도메인을 포함하며, 이는 불변 영역 또는 불변 단편 또는 결정화 가능한 단편(Fc)으로 배열될 수 있다. 대표적인 형태의 항체는 그의 기본 단위로서 4개의 쇠 구조를 포함한다. 전장 항체는 공유 결합된 2개의 중쇄(~50 내지 70 kD) 및 2개의 경쇄(각각 ~23 kDa)를 포함한다. 경쇄는 일반적으로 가변 영역(존재하는 경우) 및 불변 도메인을 포함하고 포유동물에서는  $\kappa$  경쇄 또는  $\lambda$  경쇄이

다. 중쇄는 일반적으로 가변 영역 및 추가의 불변 도메인(들)에 힌지 영역에 의해 연결된 하나 또는 두 개의 불변 도메인(들)을 포함한다. 포유동물의 중쇄는 하기 유형  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  또는  $\mu$  중 하나이다. 각각의 경쇄는 또한 중쇄 중 하나에 공유적으로 연결된다. 예를 들어, 2개의 중쇄 및 중쇄와 경쇄는 쇠간 이황화 결합 및 비공유 상호작용에 의해 결합된다. 쇠간 이황화 결합의 수는 항체의 종류에 따라 다를 수 있다. 각각의 쇠는 N-말단 가변 영역(각각 ~ 110개 아미노산 길이인 VH 또는 VL) 및 C-말단에 하나 이상의 불변 도메인을 갖는다. 경쇄의 불변 도메인(~ 110개 아미노산 길이인 CL)은 중쇄의 제1 불변 도메인(330 내지 440개 아미노산 길이인 CH1)과 정렬되고 이황화 결합된다. 경쇄 가변 영역은 중쇄의 가변 영역과 정렬된다. 항체 중쇄는 2개 이상의 추가 CH 도메인(예를 들어, CH2, CH3 등)을 포함할 수 있고 CH1 및 CH2 불변 도메인 사이의 힌지 영역을 포함할 수 있다. 항체는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브 클래스 일 수 있다. 일 예에서, 항체는 설치류(마우스 또는 래트) 항체 또는 영장류(예를 들어, 인간) 항체이다. 일 예에서, 항체 중쇄에는 C-말단 리신 잔기가 결여되어있다. 일 예에서, 항체는 인간화, 유사 인간화, 키메라, CDR-이식된 또는 탈면역화된 항체이다.

[0233] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 또는 "전체 항체"는 항체의 항원 결합 단편과 대조적으로 실질적으로 온전한 형태의 항체를 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 구체적으로, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체를 포함한다. 불변 도메인은 야생형 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 야생형 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다.

[0234] 본원에 제공되는 "항체 변이체"는 항원에 결합할 수 있고 항체 또는 이의 단편의 하나 이상의 구조적 도메인(예를 들어, 경쇄 가변 도메인, 중쇄 가변 도메인)을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 항체 변이체의 비제한적 예는 단일 도메인 항체 또는 나노바디, 단일 특이적 Fab2, 이중 특이적 Fab2, 삼중 특이적 Fab3, 1가 IgG, scFv, 이중 특이적 항체, 이중 특이성 디아바디, 삼중 특이적 트리아바디, scFv-Fc, 미니바디, IgNAR, V-NAR, hcIgG, VhH 또는 펩티바디를 포함한다. 본원에 제공된 "펩티바디"는 (공유 또는 비공유 링커를 통해) 항체의 Fc 도메인에 부착된 펩티드 모이어티를 지칭한다. 당 업계에 공지된 항체 변이체의 추가의 비제한적인 예는 연골어류 또는 낙타과에 의해 생성된 항체를 포함한다. 낙타과 항체 및 이의 가변 영역 및 이의 생산, 단리 및 사용 방법에 대한 일반적인 설명은 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된 참고로 포함된 참고 문헌 WO97/49805 호 및 WO 97/49805호에서 찾을 수 있다. 마찬가지로, 연골어류의 항체 및 이의 가변 영역 및 이의 생산, 단리 및 사용 방법은 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된 WO2005/118629호에서 찾을 수 있다.

[0235] 본원에 사용되는 "가변 영역"은 항원에 특이적으로 결합할 수 있고 상보성 결정 영역(CDR), 즉, CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 프레임워크 영역(FR)의 아미노산 서열을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 일부분을 지칭한다. 예를 들어, 가변 영역은 3개의 CDR과 함께 3 또는 4개의 FR(예를 들어, FR1, FR2, FR3 및 경우에 따라 FR4)을 포함한다. VH는 중쇄의 가변 영역을 지칭한다. VL은 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0236] 본원에 사용되는 용어 "상보성 결정 영역"(동의어 CDR; 즉, CDR1, CDR2 및 CDR3)은 그 존재가 특이적 항원 결합에 주요 기여 인자인 항체 가변 영역의 아미노산 잔기를 지칭한다. 각각의 가변 영역 도메인(VH 또는 VL)은 전형적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 확인되는 3개의 CDR을 갖는다. VH의 CDR은 또한 본원에서 CDR H1, CDR H2 및 CDR H3으로 각각 지칭되며, 여기서 CDR H1은 VH의 CDR1에 상응하고, CDR H2는 VH의 CDR2에 상응하고, CDR H3은 VH의 CDR3에 상응한다. 마찬가지로, VL의 CDR은 본원에서 CDR L1, CDR L2 및 CDR L3으로 각각 지칭되며, 여기서 CDR L1은 VL의 CDR1에 상응하고, CDR L2는 VL의 CDR2에 상응하고 CDR L3은 VL의 CDR3에 상응한다.

[0237] 경쇄의 가변 영역의 CDR은 또한 본원에서 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3으로 각각 지칭되며, 여기서 LCDR1은 VL의 CDR1에 상응하고, LCDR 2는 VL의 CDR2에 상응하고 LCDR3은 VL의 CDR3에 상응한다(예를 들어, 표 1). 마찬가지로, 중쇄의 가변 영역의 CDR은 또한 본원에서 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3으로 각각 지칭되며, 여기서 HCDR1은 VH의 CDR1에 상응하고, HCDR2는 VH의 CDR2에 상응하고 HCDR3은 VH의 CDR3에 상응한다.

[0238] 일 예에서, CDR 및 FR에 할당된 아미노산 위치는 문헌[Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991]에 따라 정의된다(본원에서 "카바트 넘버링 시스템"으로도 지칭됨). 다른 예에서, CDR 및 FR에 할당된 아미노산 위치는 개선된 코티아 넘버링 체계(<http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html>)에 따라 정의된다. 본 발명은 카바트 넘버링 시스템에 의해 정의된 FR 및 CDR에 제한되는 것이 아니라, 표준 넘버링 시스템을 포함하거나 또는 문헌[Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917, 1987; Chothia et al., Nature 342: 877-883, 1989; 및/또는 Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948, 1997]의 모든 넘버링 시스템; 문헌[Honnegher and Plückthun J. Mol. Biol. 309: 657-670, 2001]의 넘버링 시스템; 또는 문헌[Giudicelli et al., Nucleic Acids Res. 25: 206-211 1997]에서 논의

된 IMGT 시스템을 포함한다. 일 예에서, CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 경우에 따라, 카바트 넘버링 시스템에 따른 중쇄 CDR2는 본원에 열거된 5개의 C-말단 아미노산을 포함하지 않거나, 이들 아미노산 중 임의의 하나 이상이 다른 자연 발생 아미노산으로 치환된다. 이와 관련하여, 패들란 연구자들(Padlan et al., FASEB J., 9: 133-139, 1995)은 중쇄 CDR2의 5개의 C-말단 아미노산이 일반적으로 항원 결합에 관여하지 않는다는 것을 입증하였다.

[0239] "프레임워크 영역"(FR)은 CDR 잔기 이외의 가변 영역 잔기이다. VH의 FR은 또한 본원에서 FR H1, FR H2, FR H3 및 FR H4로 각각 지칭되며, 여기서 FR H1은 VH의 FR1에 상응하고, FR H2는 VH의 FR2에 상응하고, FR H3는 VH의 FR3에 상응하고, FR H4는 VH의 FR4에 상응한다. 마찬가지로, 중쇄의 가변 영역의 FR은 또한 본원에서 HFR1, HFR2, HFR3 및 HFR4로 각각 지칭되며, 여기서 HFR1은 VH의 FR1에 상응하고, HFR 2는 VH의 FR2에 상응하고, HFR 3은 VH의 FR3에 상응하고, HFR 4는 VH의 FR4에 상응한다.

[0240] 마찬가지로, VL의 FR은 본원에서 FR L1, FR L2, FR L3 및 FR L4로 각각 지칭되며, 여기서 FR L1은 VL의 FR1에 상응하고, FR L2는 VL의 FR2에 상응하고, FR L3은 VL의 FR3에 상응하고 FR L4는 VL의 FR4에 상응한다. 마찬가지로, 경쇄의 가변 영역의 FR은 또한 본원에서 LFR1, LFR2, LFR3 및 LFR4로 각각 지칭되며, 여기서 LFR1은 VL의 FR1에 상응하고, LFR2는 VL의 FR2에 상응하고, LFR3은 VL의 FR3에 상응하고, LFR 4는 VL의 FR4에 상응한다.

[0241] 본원에 사용되는 용어 "Fv"는 다수의 폴리펩티드 또는 단일 폴리펩티드로 구성되든 VL 및 VH가 결합하고 항원 결합 도메인을 갖는, 즉 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 복합체를 형성하는 임의의 단백질을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 항원 결합 도메인을 형성하는 VH 및 VL은 단일 폴리펩티드 쇄 또는 상이한 폴리펩티드 쇄에 있을 수 있다. 또한, 본 발명의 Fv(또한 본 발명의 임의의 단백질)는 동일한 항원에 결합하거나 결합하지 않을 수 있는 다수의 항원 결합 도메인을 가질 수 있다. 이 용어는 항체로부터 직접 유래한 단편뿐만 아니라 재조합 수단을 사용하여 생산된 이러한 단편에 상응하는 단백질을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 일부 예에서, VH는 중쇄 불변 도메인(CH) 1에 연결되지 않고/거나 VL은 경쇄 불변 도메인(CL)에 연결되지 않는다. 예시적인 Fv 함유 폴리펩티드 또는 단백질은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab') 단편, scFv, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 또는 고차 복합체, 또는 불변 영역 또는 이의 도메인, 예를 들어 CH2 또는 CH3 도메인에 연결된 전술한 것 중 임의의 것, 예를 들어 미니 바디를 포함한다. "Fab 단편"은 면역글로불린의 1가 항원-결합 단편으로 이루어지며, 온전한 경쇄 및 중쇄의 일부분으로 이루어진 단편을 생성하기 위해 효소 파괴인으로 전체 항체의 절단에 의해 생산될 수 있거나 재조합 수단을 사용하여 생산될 수 있다. 항체의 "Fab' 단편"은 온전한 경쇄 및 VH 및 단일 불변 도메인을 포함하는 중쇄의 일부분으로 이루어진 분자를 생성하기 위해 전체 항체를 펩신으로 처리한 후 환원시켜 수득될 수 있다. 이러한 방식으로 처리된 항체당 2개의 Fab' 단편이 수득된다. Fab' 단편은 또한 재조합 수단에 의해 생산될 수 있다. 항체의 "F(ab')<sub>2</sub> 단편"은 2개의 이항화 결합에 의해 결합된 2개의 Fab'단편의 이량체로 이루어지고, 후속 환원 없이 전체 항체 분자를 효소 펩신으로 처리함으로써 수득된다. "Fab<sub>2</sub> 단편"은 예를 들어 류신 지퍼 또는 CH3 도메인을 사용하여 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 재조합 단편이다. "단쇄 Fv" 또는 "scFv"는 경쇄의 가변 영역 및 중쇄의 가변 영역이 적합한 유연한 폴리펩티드 링커에 의해 공유 연결된 항체의 가변 영역 단편(Fv)을 포함하는 재조합 분자이다.

[0242] 항원 결합 부위 또는 이의 항원 결합 도메인과 항원의 상호작용과 관련하여 본원에 사용되는 용어 "결합한다"는 상호작용이 항원 상의 특정 구조(예를 들어, 항원 결정기 또는 에피토프)의 존재에 의존한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 항체는 일반적으로 단백질보다는 특이적 단백질 구조를 인식하고 이에 결합한다. 항체가 에피토프 "A"에 결합하는 경우, 표지된 "A" 및 단백질을 함유하는 반응에서 에피토프 "A"를 함유하는 분자(또는 유리, 비표지된 "A")의 존재는 항체에 결합된 표지된 "A"의 양을 감소시킬 것이다.

[0243] 본원에 사용되는 용어 "~에 특이적으로 결합한다" 또는 "특이적으로 ~에 결합한다"는 본 발명의 항원 결합 부위가 특정 항원 또는 이를 발현하는 세포에 다른 항원 또는 세포와 반응하거나 이에 결합하는 것보다 더 빈번하게, 더 신속하게, 더 오랜 기간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 결합하는 것을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 항원 결합 부위는 다른 CXCR에 결합하는 것보다 실질적으로 더 큰 친화도(예를 들어, 1.5 배 또는 2배 또는 5배 또는 10배 또는 20배 또는 40배 또는 60배 또는 80배 내지 100배 또는 150배 또는 200배)로 CXCR2(예를 들어, hCXCR2)에 결합한다. 본 발명의 예에서, 항원 결합 부위는 CXCR1, CXCR3, CXCR7 또는 CCR6과 같은 다른 케모카인 수용체에 결합하는 것보다 적어도 1.5배 또는 2배 이상(예를 들어, 5배 또는 10배 또는 20배 또는 50배 또는 100배 또는 200배)의 친화도로 CXCR2(바람직하게는 인간)에 "특이적으로 결합한다". 일반적으로, 반드시 아니지만, 결합에 대한 언급은 특이적 결합을 의미하고, 각 용어는 다른 용어를 명백히 지지하는 것으로 이해해야 한다.

- [0244] 본원에서 사용되는 용어 "검출 가능하게 결합하지 않는다"는 항원 결합 부위, 예를 들어 항체가 배경보다 10%, 또는 8% 또는 6% 또는 5% 미만의 수준으로 후보 항원에 결합함을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 배경은 단백질의 부재 하 및/또는 음성 대조 단백질(예를 들어, 아이소형 대조 항체)의 존재하에 검출된 결합 신호의 수준 및/또는 음성 대조 항원의 존재하에 검출된 결합 수준일 수 있다. 결합 수준은 항원 결합 부위가 고정되고 항원과 접촉되는 바이오 센서 분석(예를 들어, 비아코어(Biacore))을 사용하여 검출된다.
- [0245] 본원에서 사용되는 용어 "유의하게 결합하지 않는다"는 폴리펩티드에 결합하는 본 발명의 항원 결합 부위의 결합 수준이 배경, 예를 들어 항원 결합 부위의 부재 및/또는 음성 대조 단백질(예를 들어, 아이소형 대조 항체)의 존재하에 검출된 결합 신호의 수준 및/또는 음성 대조 폴리펩티드의 존재하에 검출된 결합 수준보다 통계적으로 유의하게 높지 않다는 것을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 결합 수준은 항원 결합 부위가 고정되고 항원과 접촉되는 바이오 센서 분석(예를 들어, 비아코어)을 사용하여 검출된다.
- [0246] "리간드"는 수용체 또는 항체, 항체 변이체, 항체 영역 또는 이의 단편에 결합할 수 있는 작용제, 예를 들어 폴리펩티드 또는 다른 분자를 지칭한다.
- [0247] 본원에 사용되는 용어 "에피토프"(동의어, "항원 결정기")는 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위가 결합하는 CXCR2의 영역을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 이 용어는 항원 결합 부위가 접촉하는 특정 잔기 또는 구조에 반드시 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 이 용어는 항원 결합 부위에 의해 접촉된 아미노산에 걸친 영역 및 이 영역 외부의 5 내지 10(또는 그 이상) 또는 2 내지 5 또는 1 내지 3개의 아미노산을 포함한다. 일부 예에서, 에피토프는 항원 결합 부위가 접힐 때, 즉 "입체 구조적 에피토프"인 경우 서로 가까이 위치한 일련의 불연속 아미노산을 포함한다. 당업자는 용어 "에피토프"가 펩티드 또는 폴리펩티드로 제한되지 않음을 알 것이다. 예를 들어, 용어 "에피토프"는 당 측쇄, 포스포릴 측쇄 또는 설포닐 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹핑을 포함하고, 특정 예에서 특정 3차원 구조적 특성 및/또는 특정 전하 특성을 가질 수 있다. 실시 양태에서 에피토프는 서열 번호 53을 포함한다. 실시 양태에서 에피토프는 서열 번호 55를 포함한다.
- [0248] "표지" 또는 "검출 가능한 모이어티"는 분광학적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적, 화학적, 또는 다른 물리적 수단에 의해 검출 가능한 조성물이다. 예를 들어, 유용한 표지는 32P, 형광 염료, 전자-밀도 시약, 효소(예를 들어, ELISA에서 일반적으로 사용되는), 비오틴, 디곡시제닌 또는 합텐 및 단백질 또는 예를 들어, 표적 펩티드와 특이적으로 반응하는 펩티드 또는 항체로의 방사성 표지를 도입함으로써 검출 가능해질 수 있는 다른 물질을 포함한다. 항체를 표지에 컨쥬게이션시키기 위한 당 업계에 공지된 임의의 적절한 방법이, 예를 들어, 문헌[Hermanson, Bioconjugate Techniques 1996, Academic Press, Inc., San Diego]에 기재된 방법을 이용하여 사용될 수 있다.
- [0249] "접촉"은 그 일반적인고 통상적인 의미에 따라 사용되며, 적어도 2개의 별개의 종(예를 들어, 항체 및 항원)이 반응, 상호작용 또는 물리적으로 접촉하기에 충분히 근접하게 되는 과정을 지칭한다. 그러나 생성된 반응 생성물은 첨가된 시약 사이의 반응으로부터 또는 반응 혼합물에서 생성될 수 있는, 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간체로부터 직접 생성될 수 있다는 것을 이해해야 한다.
- [0250] 용어 "접촉"은 2개의 종이 반응, 상호작용 또는 물리적으로 접촉하게 하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 2개의 종은 예를 들어 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물 및 세포일 수 있다. 실시 양태에서, 접촉은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물이 세포와 상호작용하게 하는 것을 포함한다.
- [0251] 본원에 사용되는 용어 "병태"는 정상적인 기능의 파괴 또는 방해를 말하며, 임의의 특정 병태로 제한되지 않으며, 질환 또는 장애를 포함할 것이다.
- [0252] 본원에 정의된 바와 같이, 세포 증식(예를 들어, 암 세포 증식)과 관련하여 용어 "억제", "억제하다", "억제하는" 등은 세포에 부정적인 영향을 미치거나(예를 들어, 증식을 감소시키거나) 세포를 사멸시키는 것을 의미한다. 일부 실시 양태에서, 억제는 질환 또는 질환(예를 들어, 암, 암세포 증식)의 증상의 감소를 지칭한다. 따라서, 억제는 부분적으로 또는 완전히 자극을 차단하는 것, 활성화를 감소, 방지, 또는 지연시키는 것, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질량을 불활성화, 탈감작 또는 하향 조절하는 것을 적어도 부분적으로 포함한다. 유사하게 "억제제"는 예를 들어 부분적으로 또는 완전히 활성(예를 들어, 수용체 활성 또는 단백질 활성)을 차단, 감소, 예방, 지연, 불활성화, 탈감작 또는 하향 조절함으로써, 수용체 또는 다른 단백질을 억제하는 화합물 또는 단백질이다.
- [0253] 본원에 사용되는 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "예방"은 본 발명의 항원 결합 부위를 투여하여 병태의 적

어도 하나의 증상의 발생을 정지 또는 방해하는 것을 포함한다. 이 용어는 또한 재발을 예방하거나 방해하기 위해 관해 상태에 있는 대상체의 치료를 포함한다.

[0254] 본원에 사용되는 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 본원에 기재된 항원 결합 부위를 투여하여 명시된 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 감소 또는 제거하는 것을 포함한다. 유익한 또는 바람직한 임상 결과는 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 병태, 장애 또는 질환 정도의 감소, 병태, 장애 또는 질환의 상태의 안정화, 병태, 장애 또는 질환의 발생의 예방, 병태, 장애 또는 질환 확산의 예방, 병태, 장애 또는 질환 진행의 지연 또는 지체, 병태, 장애 또는 질환의 개시의 지연 또는 지체, 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 부분적이거나 완전한 관해를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료가 없을 때 예상되는 것 이상으로 대상체의 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. "치료"는 또한 병태, 장애 또는 질환의 진행을 억제하고, 병태, 장애 또는 질환의 진행을 일시적으로 지연시키는 것을 의미할 수 있지만, 경우에 따라 병태, 장애 또는 질환의 진행을 영구적으로 정지시키는 것을 포함한다. 본원에 사용되는 용어 치료, 치료하다 또는 치료하는은 프로테아제의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 영향, 또는 프로테아제의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 증상을 감소시키는 방법을 지칭한다. 따라서, 개시된 방법에서, 치료는 확립된 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상의 중증도의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 질환의 치료 방법은 대조군과 비교하여 대상체에서 질환의 하나 이상의 증상이 10% 감소하면 치료인 것으로 간주한다. 따라서, 감소는 본래 또는 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 10% 내지 100% 사이의 임의의 퍼센트 감소일 수 있다. 치료가 반드시 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상의 치유 또는 완전한 제거를 의미하는 것이 아니라고 이해된다. 또한, 본원에서 사용되는 바와 같이, 저하, 감소 또는 억제에 관한 언급은 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 변화를 포함하며 이 용어는 완전한 제거를 포함할 수 있지만 반드시 포함하는 것은 아니다.

[0255] 본원에 사용되는 용어 "대상체"는 인간, 예를 들어 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 예시적인 대상체는 인간 및 비인간 영장류를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 대상체는 인간이다.

[0256] **항체**

[0257] 용어 "항체"는 당 업계에서 일반적으로 알려진 의미에 따라 사용된다. 항체는, 예를 들어 온전한 면역글로불린 또는 다양한 펩티다아제로 절단함으로써 생성된 다수의 잘 특성화된 단편으로서 존재한다. 따라서, 예를 들어, 펩신은 힌지 영역에서 이황화 결합 아래에서 항체를 분해하여 이황화 결합에 의해 VH-CH1에 결합된 그 자체가 경쇄인 Fab의 이량체인 F(ab)'2를 생성한다. F(ab)'2는 온화한 조건하에서 환원되어 힌지 영역에서 이황화 결합을 끊어 F(ab)'2 이량체를 Fab' 단량체로 전환시킬 수 있다. Fab' 단량체는 본질적으로 힌지 영역의 일부를 갖는 Fab이다(문헌[Fundamental Immunology (Paul ed., 3d ed. 1993)] 참조). 다양한 항체 단편은 온전한 항체의 분해 측면에서 정의되지만, 당업자는 이러한 단편이 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법론을 사용하여 데 노보(*de novo*) 합성될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 사용되는 용어 항체는 또한 전체 항체의 변형에 의해 생성된 항체 단편, 또는 재조합 DNA 방법론을 사용하여 데 노보 합성된 항체 단편(예를 들어, 단쇄 Fv) 또는 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 동정된 항체 단편(예를 들어, 문헌[McCafferty et al., Nature 348:552-554 (1990)] 참조)을 포함한다.

[0258] 전형적인 면역글로불린(항체) 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 쌍의 폴리펩티드 쇄로 구성되며, 각 쌍은 하나의 "경쇄"(약 25 kD) 및 하나의 "중쇄"(약 50-70 kD)를 갖는다. 각 쇄의 N-말단은 항원 인식을 주로 담당하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 정의한다. 용어 가변 경쇄(VL), 가변 경쇄(VL) 도메인 또는 경쇄 가변 영역 및 가변 중쇄(VH), 가변 중쇄(VH) 도메인 또는 중쇄 가변 영역은 이들 경쇄 및 중쇄 영역을 각각 지칭한다. 본원에서 언급되는 용어 가변 경쇄(VL), 가변 경쇄(VL) 도메인 및 경쇄 가변 영역은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본원에서 언급되는 용어 가변 중쇄(VH), 가변 중쇄(VH) 도메인 및 중쇄 가변 영역은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. Fc(즉, 단편 결정화 가능 영역)는 면역글로불린의 "베이스" 또는 "꼬리"이고, 일반적으로 항체의 클래스에 따라 2개 또는 3개의 불변 도메인을 제공하는 2개의 중쇄로 구성된다. 특정 단백질에 결합함으로써, Fc 영역은 각각의 항체가 주어진 항원에 대해 적절한 면역 반응을 생성하도록 보장한다. Fc 영역은 또한 Fc 수용체와 같은 다양한 세포 수용체 및 보체 단백질과 같은 다른 면역 분자에 결합한다.

[0259] 일 예에서, 임의의 예에 따른 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 부위 또는 CXCR2 결합 단백질은 항체이다.

- [0260] 항체를 생성하는 방법은 당 업계에 공지되어 있고/있거나 문헌[Harlow and Lane (editors) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)]에 기재되어있다. 일반적으로, 이러한 방법에서 CXCR2(예를 들어, hCXCR2) 또는 이의 영역(예를 들어, 세포 외 영역) 또는 이의 면역원성 단편 또는 에피토프 또는 이를 발현하고 표시하는 세포(즉, 면역원)는 경우에 따라 임의의 적합한 또는 바람직한 담체, 보조제 또는 약학적으로 허용 가능한 부형제로 제제화되어 비인간 동물, 예를 들어 마우스, 닭, 래트, 토끼, 기니피그, 개, 말, 소, 염소 또는 돼지에 투여된다. 면역원은 비강 내, 근육 내, 피하, 정맥 내, 피내, 복강 내로 또는 다른 공지된 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0261] 본 발명의 적합한 항체 및 본 발명에 따라 사용하기 위한 적합한 항체, 예를 들어 재조합, 단클론 또는 다클론 항체의 제조를 위해, 당 업계에 공지된 많은 기술이 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kohler & Milstein, Nature 256:495-497 (1975); Kozbor et al., Immunology Today 4: 72 (1983); Cole et al., pp. 77-96 in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985); Coligan, Current Protocols in Immunology (1991); Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988); 및 Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (2d ed. 1986)] 참조). 관심 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자는 세포로부터 클로닝될 수 있으며, 예를 들어, 단클론 항체를 코딩하는 유전자는 하이브리도마로부터 클로닝될 수 있고 재조합 단클론 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 단클론 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자 라이브러리는 또한 하이브리도마 또는 혈장 세포로부터 제조될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 유전자 산물의 무작위 조합은 상이한 항원 특이성을 갖는 다수의 항체 풀을 생성한다(예를 들어, 문헌[Kuby, Immunology (3rd ed. 1997)] 참조). 단쇄 항체 또는 재조합 항체의 생산 기술(미국 특허 제4,946,778호, 미국 특허 제4,816,567호)은 본 발명의 폴리펩티드에 대한 항체를 생성하는데 적합할 수 있다.
- [0262] 또한, 트랜스제닉 마우스, 또는 다른 포유동물과 같은 다른 생물체를 사용하여 인간화 또는 인간 항체를 발현할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,661,016호, 문헌[Marks et al., Bio/Technology 10:779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368:856-859 (1994); Morrison, Nature 368:812-13 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnology 14:845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14:826 (1996); 및 Lonberg & Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995)] 참조). 대안적으로, 파지 디스플레이 기술은 선택된 항원에 특이적으로 결합하는 항체 및 이중체 Fab 단편을 동정하는데 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[McCafferty et al., Nature 348:552-554 (1990); Marks et al., Biotechnology 10:779-783 (1992)] 참조). 항체는 또한 이중 특이적으로 만들어질 수 있는데, 즉 2개의 상이한 항원을 인식할 수 있다(예를 들어, WO 93/08829호, 문헌[Traunecker et al., EMBO J. 10:3655-3659 (1991); 및 Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986)] 참조). 항체는 또한 이중 키프레지트, 예를 들어 2개의 공유 결합된 항체 또는 면역 독소일 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,676,980호, WO 91/00360호; WO 92/200373호; 및 EP 03089호 참조).
- [0263] 면역화 후 다양한 시점에서 면역된 동물의 혈액을 샘플링함으로써 다클론 항체의 생산을 모니터링할 수 있다. 원하는 항체 역가를 달성하기 위해 필요한 경우, 하나 이상의 추가 면역화가 제공될 수 있다. 적절한 역가가 달성될 때까지 부스팅 및 역가 측정의 과정이 반복된다. 원하는 수준의 면역원성이 얻어지면, 면역된 동물에서 채혈하고 혈청을 분리 및 저장하고/거나 동물을 사용하여 단클론 항체(mAb)를 생성한다.
- [0264] 비인간 항체를 인간화 또는 영장류화하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 제5,530,101호; 제5,859,205호; 제5,585,089호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 제5,777,085호; 제6,180,370호; 제6,210,671호; 및 제6,329,511호; WO 87/02671호; EP 특허 출원 제0173494호; 문헌[Jones et al. (1986) Nature 321:522; 및 Verhoyen et al. (1988) Science 239:1534]). 인간화 항체는 예를 들어 문헌[Winter and Milstein (1991) Nature 349:293]에 추가로 기재되어있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비인간인 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 유입 잔기로 지칭되며, 이는 전형적으로 유입 가변 도메인으로부터 취해진다. 인간화는 본질적으로 윈터(Winter) 및 공동 연구자들의 방법에 따라 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 대체함으로써 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Morrison et al., PNAS USA, 81:6851-6855 (1984), Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Morrison and Oi, Adv. Immunol., 44:65-92 (1988), Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988) and Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992), Padlan, Molec. Immun., 28:489-498 (1991); Padlan, Molec. Immun., 31(3):169-217 (1994)] 참조). 따라서, 이러한 인간화 항체는 키메라 항체이며(미국 특허 제4,816,567호), 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적은 것이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열로 대체된 것이다. 실제로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔

기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다. 예를 들어, 인간화 면역글로불린 프레임워크 영역을 코딩하는 제1 서열 및 원하는 면역글로불린 상보성 결정 영역을 코딩하는 제2 서열 세트를 포함하는 폴리뉴클레오티드는 합성적으로 또는 적절한 cDNA 및 게놈 DNA 세그먼트를 조합함으로써 생성될 수 있다. 인간 불변 영역 DNA 서열은 다양한 인간 세포로부터 잘 알려진 절차에 따라 분리될 수 있다.

[0265] 단클론 항체는 본 발명에 의해 고려되는 항체의 하나의 예시적인 형태이다. 용어 "단클론 항체" 또는 "mAb"는 동일한 항원(들), 예를 들어 항원 내의 동일한 에피토프에 결합할 수 있는 균질한 항체 집단을 지칭한다. 이 용어를 항체 공급원 또는 그것이 만들어지는 방식과 관련하여 제한하지 않는 것으로 의도된다.

[0266] mAb의 제조를 위해, 예를 들어 상기 US4196265호 또는 문헌[Harlow and Lane (1988)]에 예시된 절차와 같은 다수의 공지된 기술 중 어느 하나가 사용될 수 있다.

[0267] 예를 들어, 적합한 동물은 항체 생산 세포를 자극하기에 충분한 조건하에서 면역원으로 면역된다. 토끼, 마우스 및 래트와 같은 설치류가 예시적인 동물이다. 예를 들어, 마우스 항체를 발현하지 않는, 인간 항체를 발현하도록 유전자 조작된 마우스를 사용하여 본 발명의 항체를 생성할 수도 있다(예를 들어, WO2002/066630호에 기재된 바와 같이).

[0268] 면역화 후, 항체를 생성할 수 있는 체세포, 특히 B 림프구(B 세포)는 mAb 생성 프로토콜에 사용하기 위해 선택된다. 이들 세포는 비장, 편도선 또는 림프절의 생검 또는 말초 혈액 샘플로부터 얻을 수 있다. 그 후 면역된 동물로부터의 B 세포는 일반적으로 면역원으로 면역된 동물과 동일한 종으로부터 유래한 불멸의 골수종 세포의 세포와 융합된다.

[0269] 하이브리드는 조직 배양 배지에서 뉴클레오티드의 데 노보 합성을 차단하는 작용제를 포함하는 선택 배지에서 배양에 의해 증폭된다. 예시적인 작용제는 아미노프테린, 메토트렉세이트 및 아자세린이다.

[0270] 증폭된 하이브리도마는 예를 들어 유동 세포 분석법 및/또는 면역조직화학법 및/또는 면역 분석법(예를 들어, 방사선 면역 분석법, 효소 면역 분석법, 세포 독성 분석법, 플라크 분석법, 도트 면역 분석법 등)에 의해 항체 특이성 및/또는 역가에 대한 기능적 선별을 거친다.

[0271] 대안적으로, ABL-MYC 기술(NeoClone, 미국 53713 위스콘신주 매디슨 소재)이 MAb를 분비하는 세포주를 생산하기 위해 사용된다(예를 들어, 문헌[Largaespada *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 197: 85-95, 1996]에 기재됨).

[0272] 인간화 항체는 마우스 항체("공여 항체, 래트, 햄스터 또는 다른 비인간 종일 수 있음)로부터의 하나 이상의 CDR(또는 이의 기능적 단편)이 인간 항체("수용 항체")에 이식된 유전자 조작된 항체이다. 인간 항체는 인간에서 면역 반응을 유발하지 않거나, 인간에서 유의한 면역 반응을 유발하지 않거나, 마우스에서 유발되는 면역 반응보다 적은 면역 반응을 유발하는 비천연(예를 들어, 자연적으로 발생하지 않거나 인간에 의해 자연적으로 생성되지 않는) 항체이다. 실시 양태에서, 하나 초과와 마우스 CDR이 이식된다(예를 들어, 6개의 모든 마우스 CDR이 이식됨). 수용 항체의 서열은 예를 들어 성숙한 인간 항체 서열(또는 이의 단편), 인간 항체 서열(또는 이의 단편)의 공통 서열, 또는 생식 계열 영역 서열(또는 이의 단편)일 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 공여 항체로부터의 하나 초과와 CDR 및 가변 영역 프레임워크(FR)를 갖는 항체 일 수 있다. FR은 인간 항체 내에서 불변 영역 및/또는 가변 영역의 일부를 형성할 수 있다. 또한, 높은 결합 친화도를 유지하기 위해, 예를 들어: (1) 아미노산이 CDR에 있고; (2) 아미노산이 인간 골격 영역에 존재하는 경우(예를 들어, 아미노산은 CDR 중 하나에 바로 인접함) 인간 수용 서열에서 아미노산은 공여 서열로부터의 상응하는 아미노산으로 대체될 수 있다. 인간화 항체의 제작을 위한 상세한 설명을 제공하는, 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제5,530,101호 및 제5,585,089호를 참조한다. 인간화 항체는 종종 마우스 항체로부터 6개의 모든 CDR(예를 들어, 카바트에 의해 정의된 바와 같지만 종종 코티아에 의해 정의된 초가변 루프 H1을 또한 포함함)을 모두 포함하지만, 더 적은 마우스 CDR 및/또는 완전한 마우스 CDR 서열보다 적은 것(예를 들어, CDR의 기능적 단편)으로 만들어질 수 있다(예를 들어, 문헌[Pascalis *et al.*, *J. Immunol.* 169:3076, 2002; Vajdos *et al.*, *Journal of Molecular Biology*, 320: 415-428, 2002; Iwahashi *et al.*, *Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999; Tamura *et al.*, *Journal of Immunology*, 164:1432-1441, 2000).

[0273] 전형적으로 본원에 제공되는 인간화 항체는 (i) 마우스 항체로부터의 하나 이상의 CDR(종종 3개의 CDR)(본원에서 마우스 CDR로도 지칭됨) 및 인간 가변 영역 프레임워크를 포함하는 경쇄; 및 (ii) 마우스 항체로부터의 하나 이상의 CDR(종종 3개의 CDR) 및 인간 가변 영역 프레임워크(FR)를 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역 프레임워크(FR)는 각각 성숙한 인간 항체 가변 영역 프레임워크 서열(또는 이의 단편), 생식 계열

가변 영역 프레임워크 서열(J 영역 서열과 조합됨)(또는 이의 단편), 또는 인간 항체 가변 영역 프레임워크 서열(또는 이의 단편)의 공통 서열일 수 있다.

[0274] "키메라 항체"는 (a) 항원 결합 부위(가변 영역)가 상이하거나 변경된 클래스, 이펙터 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체에 새로운 특성을 부여하는 완전히 다른 분자, 예를 들어 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 약물 등에 연결되도록 불변 영역 또는 그의 일부가 변경, 교체 또는 교환된 항체 분자; 또는 (b) 가변 영역 또는 이의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경, 교체 또는 교환된 항체 분자이다. 본 발명의 바람직한 항체 및 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 항체는 인간화 및/또는 키메라 단클론 항체를 포함한다.

[0275] 또한, 상기에 기재된 미국 특허 제5,530,101호 및 제5,585,089호의 방법과 동일한 결과를 달성하기 위해 인간화 항체를 설계하기 위한 다른 접근법, 예를 들어 "초인간화(superhumanization)"(문헌[Tan et al. J. Immunol. 169: 1119, 2002] 및 미국 특허 제6,881,557호 참조)에 기재된 방법 또는 문헌[Studnicak et al., Protein Eng. 7:805, 1994]의 방법이 사용될 수 있다. 또한, 유전자 조작된, 면역원성이 감소한 mAb를 생성하기 위한 다른 접근법은 예를 들어 문헌[Vaswami et al., Annals of Allergy, Asthma and Immunology 81:105, 1998; Roguska et al. Protein Eng. 9:895, 1996]; 및 미국 특허 제6,072,035호 및 제5,639,641호에 기재된 바와 같은 "재형성(reshaping)" 및 "과잉 키메라화(hyperchimerization)" 및 베니어링/표면처리(veneering/resurfacing)를 포함한다.

[0276] 치료제를 항체에 컨쥬게이션시키는 기술은 잘 알려져있다(예를 들어, 문헌[Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery" in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review" in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); 및 Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", Immunol. Rev., 62:119-58 (1982)] 참조). 본원에서 사용되는 용어 "항체-약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC"는 항체에 컨쥬게이션되거나 달리 공유 결합된 치료제를 지칭한다.

[0277] 본원에서 언급되는 "치료제"는 암(예를 들어, 백혈병)과 같은 질환을 치료 또는 예방하는데 유용한 조성물이다. 실시 양태에서, 치료제는 항암제이다. "항암제"는 그의 보통의 일반적인 의미에 따라 사용되며, 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 조성물(예를 들어, 화합물, 약물, 길항제, 억제제, 조절제)을 지칭한다. 실시 양태에서, 항암제는 화학 요법제이다. 실시 양태에서, 항암제는 암 치료 방법에 유용성을 갖는 본원에서 확인된 작용제이다. 실시 양태에서, 항암제는 암 치료를 위해 FDA 또는 미국 이외의 국가의 유사한 규제 기관에 의해 승인된 작용제이다.

[0278] 항체는 또한 예를 들어 US6300064호 및/또는 US5885793호에 기재된 바와 같은 디스플레이 라이브러리, 예를 들어 파지 디스플레이 라이브러리를 스크리닝함으로써 생산 또는 단리될 수 있다. 예를 들어, 본 발명자들은 파지 디스플레이 라이브러리로부터 완전 인간 항체를 단리하였다.

[0279] 본 발명의 항체는 합성 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 유사인간화 항체, 연장류화 항체 또는 탈면역화 항체이다.

[0280] **항체 결합 도메인 함유 단백질**

[0281] *단일 도메인 항체*

[0282] 일부 예에서, 본 발명의 단백질은 단일 도메인 항체("도메인 항체" 또는 "dAb"라는 용어와 상호 교환적으로 사용됨)를 포함한다. 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 단일 폴리펩티드쇄이다. 특정 예에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(Domantis, Inc., Waltham, MA; 예를 들어, US6248516호 참조).

[0283] *디아바디, 트리아바디, 테트라바디*

[0284] 일부 예에서, 본 발명의 단백질은 W098/044001호 및/또는 W094/007921호에 기재된 것과 같은 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 또는 고차 단백질 복합체를 포함한다.

- [0285] 예를 들어, 디아바디는 2개의 결합된 폴리펩티드 쇄를 포함하는 단백질이며, 각각의 폴리펩티드 쇄는 구조  $V_L$ -X- $V_H$  또는  $V_H$ -X- $V_L$ 을 포함하며, 여기서  $V_L$ 은 항체 경쇄 가변 영역이고,  $V_H$ 는 항체 중쇄 가변 영역이고, X는 단일 폴리펩티드 쇄에서  $V_H$  및  $V_L$ 이 결합하도록(또는 Fv를 형성하도록) 하기에 불충분한 잔기를 포함하는 링커이거나 존재하지 않으며, 여기서 하나의 폴리펩티드 쇄의  $V_H$ 는 다른 폴리펩티드의  $V_L$ 에 결합하여 항원 결합 도메인을 형성한다. 즉, 하나 이상의 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 Fv 분자를 형성한다.  $V_L$  및  $V_H$ 는 각각의 폴리펩티드 쇄에서 동일할 수 있거나  $V_L$  및  $V_H$ 는 이중 특이성 디아바디(즉, 상이한 특이성을 갖는 2개의 Fv를 포함함)를 형성하기 위해 각각의 폴리펩티드 쇄에서 상이할 수 있다.
- [0286] 단쇄 Fv(scFv)
- [0287] 당업자는 scFv가 단일 폴리펩티드 쇄에서  $V_H$  및  $V_L$  영역 및 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성(즉, 단일 폴리펩티드의  $V_H$  및  $V_L$ 가 서로 결합하여 Fv를 형성)할 수 있게 하는  $V_H$ 와  $V_L$  사이의 폴리펩티드 링커를 포함함을 알 것이다. 예를 들어, 링커는 scFv에 더욱 선호되는 링커 중 하나인 (Gly4Ser)<sub>3</sub>(서열 번호 61)를 갖는 12개 초과인 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0288] 본 발명은 또한 단일 시스테인 잔기가  $V_H$ 의 FR 및  $V_L$ 의 FR에 도입되고 시스테인 잔기가 이황화 결합에 의해 연결되어 안정한 Fv를 생성한 이황화물 안정화된 Fv(또는 diFv 또는 dsFv)를 고려한다.
- [0289] 대안적으로 또는 추가로, 본 발명은 이량체 scFv, 즉, 비공유 또는 공유 결합에 의해, 예를 들어 류신 지퍼 도메인(예를 들어, Fos 또는 Jun에서 유래)에 의해 연결된 2개의 scFv 분자를 포함하는 단백질을 포함한다. 대안적으로, 2개의 scFv는 예를 들어 US20060263367호에 기재된 바와 같이 scFv가 형성되고 항원에 결합할 수 있도록 충분한 길이의 펩티드 링커에 의해 연결된다.
- [0290] 중쇄 항체
- [0291] 중쇄 항체는 중쇄를 포함하지만 경쇄를 포함하지 않는 한에 있어 많은 다른 형태의 항체와 구조적으로 상이하다. 따라서, 이들 항체는 또한 "중쇄 단독 항체"로 지칭된다. 중쇄 항체는 예를 들어 낙타과와 연골어류(IgNAR이라고도 함)에서 발견된다.
- [0292] 자연 발생 중쇄 항체에 존재하는 가변 영역은 일반적으로 통상적인 4쇄 항체에 존재하는 중쇄 가변 영역(" $V_H$  도메인"으로 지칭됨) 및 통상적인 4쇄 항체에 존재하는 경쇄 가변 영역(" $V_L$  도메인"으로 칭함)과 구별하기 위해 낙타과 항체에서 " $V_H$  도메인" 및 IgNAR에서 V-NAR로 지칭된다.
- [0293] 낙타과로부터의 중쇄 항체 및 이의 가변 영역 및 이의 생산 및/또는 단리 및/또는 사용 방법에 대한 일반적인 설명은 특히 하기 참고 문헌 W094/04678호, W097/49805호 및 W0 97/49805호에서 찾을 수 있다.
- [0294] 연골어류로부터의 중쇄 항체 및 이의 가변 영역 및 이의 생산 및/또는 단리 및/또는 사용 방법에 대한 일반적인 설명은 특히 W02005/118629에서 찾을 수 있다.
- [0295] 다른 항체 및 그의 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질
- [0296] 본 발명은 또한 다음과 같은 다른 항체 및 그의 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 고려한다:
- [0297] (i) "열쇠와 구멍(key and hole)" 이중 특이적 단백질(US5731168호에 기재된 바와 같음);
- [0298] (ii) 헤테로코진게이트 단백질(예를 들어 US4676980호에 기재된 바와 같음);
- [0299] (iii) 화학적 가교제를 사용하여 생성된 헤테로코진게이트 단백질(예를 들어 US4676980호에 기재된 바와 같음); 및
- [0300] (iv) Fab<sub>3</sub>(예를 들어, EP19930302894호에 기재된 바와 같음).
- [0301] 단백질의 돌연변이
- [0302] 본 발명은 또한 본원에 개시된 서열과 적어도 80%의 동일성을 갖는 항원 결합 부위 또는 이를 코딩하는 핵산을 제공한다. 일 예에서, 본 발명의 항원 결합 부위 또는 핵산은 본원에 개시된 서열과 적어도 약 85% 또는 90% 또

는 95% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다.

- [0303] 대안적으로 또는 추가로, 항원 결합 부위는 임의의 예에 따라 본원에 기재된  $V_H$  또는  $V_L$ 의 CDR(들)과 적어도 약 80% 또는 85% 또는 90% 또는 95% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 CDR(예를 들어, 3개의 CDR)을 포함한다.
- [0304] 다른 예에서, 본 발명의 핵산은 임의의 예에 따라 본원에 기재된 기능을 갖는 항원 결합 부위를 코딩하는 서열과 적어도 약 80% 또는 85% 또는 90% 또는 95% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명은 또한 유전자 코드의 축중의 결과로서 본원에 예시된 서열과 상이한, 본 발명의 항원 결합 부위를 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0305] 핵산 또는 폴리펩티드의 % 동일성은 갭 생성 페널티=5, 및 갭 확장 페널티=0.3을 이용한 GAP(Needleman and Wunsch, *Mol. Biol.* 48, 443-453, 1970) 분석(GCG 프로그램)에 의해 결정된다. 질의 서열은 길이가 50개 이상의 잔기이고, GAP 분석은 2개의 서열을 50개 이상의 잔기의 영역에 걸쳐 정렬시킨다. 예를 들어, 질의 서열은 길이가 100개 이상의 잔기이고 GAP 분석은 2개의 서열을 100개 이상의 잔기의 영역에 걸쳐 정렬시킨다. 예를 들어, 두 서열은 전체 길이에 걸쳐 정렬된다.
- [0306] 본 발명은 또한 엄격한 혼성화 조건하에서 본원에 기재된 항원 결합 부위를 코딩하는 핵산에 혼성화하는 핵산을 고려한다. "중등도 엄격도"는 본원에서 45°C 내지 65°C 범위의 온도에서 2 x SSC 완충액, 0.1%(w/v) SDS 또는 동등한 조건에서 수행되는 혼성화 및/또는 세척인 것으로 정의된다. "높은 엄격도"는 본원에서 0.1 x SSC 완충액, 0.1%(w/v) SDS, 또는 더 낮은 염 농도에서 그리고 적어도 65°C의 온도에서, 또는 동등한 조건에서 수행되는 혼성화 및/또는 세척인 것으로 정의된다. 본원에서 특정 수준의 엄격도에 관한 언급은 당업자에게 공지된 SSC 이외의 세척/혼성화 용액을 사용하는 동등한 조건을 포함한다. 예를 들어, 이중 가닥 핵산의 가닥이 해리되는 온도(용융 온도 또는  $T_m$ 이라고도 함)를 계산하는 방법은 당 업계에 공지되어있다. 핵산의  $T_m$ 과 유사하거나(예를 들어, 5°C 내 또는 10°C 이내) 동일한 온도는 높은 엄격도로 간주한다. 중등도 엄격도는 핵산의 계산된  $T_m$ 의 10°C 내지 20°C 또는 10°C 내지 15°C 이내에 있는 것으로 간주해야 한다.
- [0307] 본 발명은 또한 본원에 개시된 서열과 비교하여 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 포함하는 본 발명의 항원 결합 부위의 돌연변이 형태를 고려한다. 일부 예에서, 항원 결합 부위는 10 이하, 예를 들어 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄 및/또는 친수도(hydrophobicity) 및/또는 친수성을 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다.
- [0308] 아미노산 서열에 관해, 당업자는 코딩된 서열에서 단일 아미노산 또는 소량의 아미노산을 변경, 첨가 또는 결실시키는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 서열에 대한 개별 치환, 결실 또는 첨가가 변경으로 인해 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산이 치환된 "보존적으로 변형된 변이체"임을 인식할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당 업계에 잘 알려져있다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 발명의 다형성 변이체, 중간 상동체 및 대립 유전자에 추가적이며 이들을 배제하지 않는다.
- [0309] 하기 8개의 군은 각각 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산을 포함한다:
- [0310] (1) 알라닌(A), 글리신(G);
- [0311] (2) 아스파르트산(D), 글루탐산(E);
- [0312] (3) 아스파라긴(N), 글루타민(Q);
- [0313] (4) 아르기닌(R), 리신(K);
- [0314] (5) 이소류신(i), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(v);
- [0315] (6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W);
- [0316] (7) 세린(S), 트레오닌(T); 및
- [0317] (8) 시스테인(C), 메티오닌(M)
- [0318] (예를 들어, 문헌[Creighton, *Proteins* (1984)] 참조).
- [0319] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 용어 "동일한" 또는 퍼센트 "동일성"은 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하여 또는 수동 정렬 및 육안 검사에 의해 측정되는 비교 창 또는 지정된 영역에 대해 최대

일치를 위해 비교되고 정렬될 때, 동일하거나, 지정된 퍼센트의 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드(즉, 예를 들어, 본 발명의 전체 폴리펩티드 서열 또는 본 발명의 폴리펩티드의 개별 도메인의, 지정된 영역에 걸쳐 60% 동일성, 선택적으로 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성)를 갖는 2개 이상의 서열 또는 부분 서열을 지칭한다. 그러면 이러한 서열을 "실질적으로 동일"하다고 말한다. 이 정의는 또한 테스트 서열의 상보체를 지칭한다. 선택적으로, 동일성은 적어도 약 50개의 뉴클레오타이드 길이의 영역, 또는 더 바람직한 것은 100 내지 500 또는 1000개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 영역에 걸쳐 존재한다.

- [0320] "퍼센트 서열 동일성"은 비교 창에 걸쳐 최적으로 정렬된 2개의 서열을 비교함으로써 결정되며, 여기서 비교 창 내 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열의 일부는 2개 서열의 최적 정렬에 대해 (첨가 또는 결실을 포함하지 않는) 참조 서열과 비교하여 첨가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 퍼센트는 두 서열에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 존재하는 위치의 개수를 결정하여 일치하는 위치의 개수를 산출하고, 일치된 위치의 개수를 비교 창 내 총 위치의 개수로 나누고 그 결과에 100을 곱하여 퍼센트 서열 동일성을 산출하여 계산된다.
- [0321] 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열은 테스트 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 테스트 및 참조 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요한 경우, 부분 서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 매개 변수를 지정한다. 기본 프로그램 매개 변수를 사용할 수 있거나 대체 매개 변수를 지정할 수 있다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 매개 변수에 기초하여 참조 서열에 대한 테스트 서열의 퍼센트 서열 동일성을 계산한다.
- [0322] 2개의 핵산 서열 또는 폴리펩티드가 실질적으로 동일하다는 표시는 하기 기재된 바와 같이 제1 핵산에 의해 코딩된 폴리펩티드가 제2 핵산에 의해 코딩된 폴리펩티드에 대해 유발된 항체와 면역학적으로 교차 반응성이라는 것이다. 따라서, 폴리펩티드는 전형적으로 예를 들어 2개의 펩티드가 보존적 치환에 의해서만 상이한 제2 폴리펩티드와 실질적으로 동일하다. 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 또 다른 표시는 2개의 분자 또는 그의 상보체가 하기 기재된 바와 같이 엄격한 조건하에서 서로 혼성화한다는 것이다. 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 또 다른 표시는 동일한 프라이머를 사용하여 서열을 증폭시킬 수 있다는 것이다.
- [0323] 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판),  $\beta$ -분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하여 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 당 업계에 정의되어있다. 친수도 지수는 예를 들어 문헌[Kyte and Doolittle *J. Mol. Biol.*, 157: 105-132, 1982]에 기재되어 있으며 친수성 지수는 예를 들어 US4554101호에 기재되어있다.
- [0324] 본 발명은 또한 비보존적 아미노산 변화를 고려한다. 예를 들어, 하전된 아미노산을 다른 하전된 아미노산 및 중성 또는 양으로 하전된 아미노산으로 치환하는 것이 특히 관심 받고 있다. 일부 예에서, 항원 결합 부위는 10개 이하, 예를 들어 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1개의 비보존적 아미노산 치환을 포함한다.
- [0325] 일 예에서, 돌연변이(들)는 본 발명의 항원 결합 부위의 항원 결합 도메인의 FR 내에서 발생한다. 다른 예에서, 돌연변이(들)는 본 발명의 항원 결합 부위의 CDR 내에서 발생한다.
- [0326] 항원 결합 부위의 돌연변이 형태를 생성하기 위한 예시적인 방법은 다음을 포함한다:
- [0327] ● DNA의 돌연변이 유발법(Thie *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 525: 309-322, 2009) 또는 RNA의 돌연변이 유발법(Kopsidas *et al.*, *Immunol. Lett.* 107:163-168, 2006; Kopsidas *et al.* *BMC Biotechnology*, 7: 18, 2007; 및 WO1999/058661호);
- [0328] ● 돌연변이체 세포, 예를 들어 XL-1Red, XL-mutS 및 XL-mutS-Kanr 박테리아 세포(Stratagene)에 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 도입;
- [0329] ● DNA 서플링(예를 들어 문헌[Stemmer, *Nature* 370: 389-91, 1994]에 개시된 바와 같음); 및
- [0330] ● 위치 지정 돌연변이 유발법(예를 들어 문헌[Dieffenbach (ed) and Dveksler (ed) (*In*: PCR Primer: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, NY, 1995)]에 기재된 바와 같음).
- [0331] 본 발명의 돌연변이 항원 결합 부위의 생물학적 활성을 결정하기 위한 예시적인 방법은 당업자에게 명백하고/거나 본원에 기재되어 있을 것이며, 예를 들어 항원 결합, 결합의 경쟁적 억제, 친화

도, 결합, 해리 및 치료 효능을 결정하는 방법이 본원에 기재되어있다.

[0332] **불변 영역**

[0333] 본 발명은 항체의 불변 영역을 포함하는 본원에 기재된 항원 결합 부위 및/또는 항체를 포함한다. 이는 Fc에 융합된 항체의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0334] 본 발명의 단백질을 생산하는데 유용한 불변 영역의 서열은 다수의 상이한 공급원으로부터 취득될 수 있다. 일 부 예에서, 단백질의 불변 영역 또는 이의 일부는 인간 항체로부터 유래한다. 불변 영역 또는 이의 일부는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함한 임의의 항체 부류 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한 임의의 항체 아 이소형으로부터 유래할 수 있다. 일 예에서, 불변 영역은 인간 아이소형 IgG4 또는 안정화된 IgG4 불변 영역이 다.

[0335] 일 예에서, 불변 영역의 Fc 영역은 예를 들어 천연 또는 야생형 인간 IgG1 또는 IgG3 Fc 영역과 비교하여 이펙 터 기능을 유도하는 능력이 감소한다. 일 예에서, 이펙터 기능은 항체 의존적 세포 매개 세포 독성(ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 및/또는 항체 의존적 세포 매개 식세포 작용(ADCP: antibody-dependent cell-mediated phagocytosis) 및/또는 보체 의존적 세포 독성(CDC: complement-dependent cytotoxicity)이다. Fc 영역을 함유하는 단백질의 이펙터 기능의 수준을 평가하는 방법은 당 업계에 공지되어 있고/거나 본원에 기재되어있다.

[0336] 일 예에서, Fc 영역은 IgG4 Fc 영역(즉, IgG4 불변 영역으로부터)이다, 예를 들어 인간 IgG4 Fc 영역이다. 적합한 IgG4 Fc 영역의 서열은 당업자에게 명백하고/거나 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스(예를 들어, 국립 생 명 공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information)로부터 이용 가능)에서 이용 가능할 것이 다.

[0337] 일 예에서, 불변 영역은 안정화된 IgG4 불변 영역이다. 용어 "안정화된 IgG4 불변 영역"은 Fab 아암(arm) 교환, 또는 Fab 아암 교환을 거치려는 경향 또는 반 항체 또는 반 항체의 형성하려는 경향이 감소하도록 변형된 IgG4 불변 영역을 의미하는 것으로 이해될 것이다. "Fab 아암 교환"은 IgG4 중쇄 및 부착된 경쇄(반 분자)가 또 다른 IgG4 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍으로 교체된 인간 IgG4에 대한 단백질 변형의 한 유형을 지칭한다. 따라서, IgG4 분자는 2개의 별개의 항원을 인식하는 2개의 별개의 Fab 아암(이중 특이적 분자가 생김)을 획득할 수 있다. Fab 아암 교환은 생체 내에서 자연적으로 발생하며, 정제된 혈액 세포 또는 환원된 글루타티온과 같은 환 원제에 의해 시험관 내에서 유도될 수 있다. "반 항체"는 IgG4 항체가 해리되어 단일 중쇄 및 단일 경쇄를 각각 함유하는 2개의 분자를 형성할 때 형성된다.

[0338] 일 예에서, 안정화된 IgG4 불변 영역은 카바트 시스템(Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 1987 and/or 1991)에 따라 힌지 영역의 위치 241에 프롤린을 포함한다. 이 위치는 EU 넘버링 시스템(Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 2001 및 Edelman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. USA*, 63, 78-85, 1969)에 따른 힌지 영역의 위치 228에 상응한다. 인간 IgG4에서, 이 잔기는 일반적으로 세린이다. 세린에서 프롤린으로 치환 후, IgG4 힌지 영역은 서 열 CPPC(서열 번호 62)를 포함한다. 이와 관련하여, 당업자는 "힌지 영역"이 항체의 2개의 Fab 아암 상에 이동 성을 부여하는, Fc 및 Fab 영역을 연결하는 항체 중쇄 불변 영역의 프롤린 풍부 부분임을 알 것이다. 힌지 영역 은 중쇄 간 이황화 결합에 관여하는 시스테인 잔기를 포함한다. 이는 일반적으로 카바트의 넘버링 시스템에 따 라 인간 IgG1의 Glu226에서 Pro243까지 뻗어 있는 것으로 정의된다. 다른 IgG 아이소형의 힌지 영역은 중쇄 간 이황화(S-S) 결합을 형성하는 첫 번째와 마지막 시스테인 잔기를 동일한 위치에 배치함으로써 IgG1 서열과 정렬 될 수 있다(예를 들어 W02010/080538호 참조).

[0339] 안정화된 IgG4 항체의 추가의 예는 (EU 넘버링 시스템에 따라) 인간 IgG4의 중쇄 불변 영역에서 위치 409의 아 르기닌이 리신, 트레오닌, 메티오닌 또는 류신으로 치환된 항체이다(예를 들어, W02006/033386호에서 기재된 바 와 같음). 불변 영역의 Fc 영역은 (EU 넘버링 시스템에 따라) 405에 상응하는 위치에서 알라닌, 발린, 글리신, 이소류신 및 류신으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기를 추가로 또는 대안적으로 포함할 수 있다. 경우에 따 라, 힌지 영역은 위치 241에서 프롤린(즉, CPPC 서열)(서열 번호 62)을 포함한다(상기한 바와 같음).

[0340] 또 다른 예에서, Fc 영역은 감소한 이펙터 기능, 즉 "비-면역자극성 Fc 영역"을 갖도록 변형된 영역이다. 예를 들어, Fc 영역은 268, 309, 330 및 331로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 치환을 포함하는 IgG1 Fc 영역이다. 또 다른 예에서, Fc 영역은 다음 변화 E233P, L234V, L235A 중 하나 이상, 및 G236의 결실

및/또는 다음 변화 A327G, A330S 및 P331S 중 하나 이상을 포함하는 IgG1 Fc 영역이다(Armour *et al.*, *Eur J Immunol.* 29:2613-2624, 1999; Shields *et al.*, *J Biol Chem.* 276(9):6591-604, 2001). 비-면역자극성 Fc 영역의 추가 예는 예를 들어 문헌[Dall'Acqua *et al.*, *J Immunol.* 177: 1129-1138 2006; 및/또는 Hezareh *J Virol* ;75: 12161-12168, 2001)]에 기재되어 있다.

[0341] 또 다른 예에서, Fc 영역은, 예를 들어, IgG4 항체로부터의 하나 이상의 C<sub>H</sub>2 도메인 및 IgG1 항체로부터의 하나 이상의 C<sub>H</sub>3 도메인을 포함하는 키메라 Fc 영역이며, 여기서 Fc 영역은 240, 262, 264, 266, 297, 299, 307, 309, 323, 399, 409 및 427(EU 넘버링)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 위치에서 치환을 포함한다(예를 들어, WO2010/085682호에 기재된 바와 같음). 예시적인 치환은 240F, 262L, 264T, 266F, 297Q, 299A, 299K, 307P, 309K, 309M, 309P, 323F, 399S, 및 427F를 포함한다.

[0342] **추가적 변형**

[0343] 본 발명은 또한 Fc 영역 또는 불변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 부위에 대한 추가적 변형을 고려한다.

[0344] 예를 들어, 항체는 단백질의 반감기를 증가시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 항체는 신생아 Fc 영역(FcRn)에 대해 Fc 영역의 친화도를 증가시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, Fc 영역은 더 낮은 pH, 예를 들어 약 pH 6.0에서 FcRn에 대한 친화도가 증가하여, 엔도솜에서 Fc/FcRn 결합을 용이하게 하였다. 일 예에서, Fc 영역은 약 pH 7.4에서의 친화도와 비교하여 약 pH 6에서 FcRn에 대한 친화도가 증가하였으며, 이는 세포 재순환 후 혈액으로 Fc의 재방출을 용이하게 한다. 이러한 아미노산 치환은 혈액으로부터의 제거를 감소시킴으로써 단백질의 반감기를 연장하는 데 유용하다.

[0345] 예시적인 아미노산 치환은 EU 넘버링 시스템에 따라 T250Q 및/또는 M428L 또는 T252A, T254S 및 T266F 또는 M252Y, S254T 및 T256E 또는 H433K 및 N434F를 포함한다. 추가적인 또는 대안적인 아미노산 치환은 예를 들어 US20070135620호 또는 US7083784호에 기재되어 있다.

[0346] **단백질 생산**

[0347] 일 예에서, 임의의 예에 따라 본원에 기재된 항원 결합 부위는 예를 들어 본원에 기재되고/거나 당 업계에 공지된 바와 같이 단백질을 생산하기에 충분한 조건하에서 하이브리도마를 배양함으로써 생산된다.

[0348] **제조법 발현**

[0349] 또 다른 예에서, 임의의 예에 따라 본원에 기재된 항원 결합 부위는 제조법이다.

[0350] 제조법 단백질의 경우, 이를 코딩하는 핵산은 발현 구조물 또는 벡터로 클로닝될 수 있고, 이어서 이. 콜라이(*E. coli*) 세포, 효모 세포, 곤충 세포 또는 포유동물 세포, 예를 들어 유인원 COS 세포, 차이니스 햄스터 난소(CHO: Chinese Hamster Ovary) 세포, 인간 배아 신장(HEK: human embryonic kidney) 세포, 또는 달리 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포와 같은 숙주 세포로 형질감염된다. 단백질을 발현하기 위해 사용되는 예시적인 세포는 CHO 세포, 골수종 세포 또는 HEK 세포이다. 이러한 목적을 달성하기 위한 분자 클로닝 기술은 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Ausubel *et al.*, (editors), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988, 현재까지 모든 최신 내용 포함) 또는 Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)]에 기재되어 있다. 제조법 핵산의 제작에 매우 다양한 클로닝 및 시험관 내 증폭 방법이 적합하다. 제조법 항체의 생산 방법은 또한 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 US4816567호 또는 US5530101호를 참조한다.

[0351] 단리 후, 핵산은 추가 클로닝(DNA 증폭) 또는 무세포 시스템 또는 세포에서의 발현을 위해 발현 구조물 또는 발현 벡터에서 프로모터에 작동 가능하게 연결되어 삽입된다.

[0352] 본원에 사용되는 용어 "프로모터"는 가장 넓은 맥락에서 이해되어야 하고, 예를 들어, 발생 및/또는 외부 자극에 반응하여, 또는 조직 특이적 방식으로, 핵산의 발현을 변경시키는 추가적인 조절 요소(예를 들어, 상류 활성화 서열, 전사인자 결합 부위, 인핸서 및 사이린서)와 함께 또는 없이, 정확한 전사 개시에 필요한 TATA 박스 또는 개시 요소를 비롯한 게놈 유전자의 전사 조절 서열을 포함한다. 본 맥락에서, 용어 "프로모터"는 또한 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 부여, 활성화 또는 상승시키는 제조법, 합성 또는 융합 핵산, 또는 유도체를 기재하는데 사용된다. 예시적인 프로모터는 추가로 상기 핵산의 발현을 향상시키고/거나 공간적 발현 및/또는 시간적 발현을 변경시키기 위해 추가적인 카피의 하나 이상의 특정 조절 요소를 포함할 수 있다.

[0353] 본원에 사용된 용어 "작동 가능하게 연결된"은 핵산의 발현이 프로모터에 의해 제어되도록 핵산에 대해 프로모

터를 위치시키는 것을 의미한다.

- [0354] 세포에서의 발현을 위한 많은 벡터가 이용 가능하다. 벡터 성분은 일반적으로 신호 서열, 단백질을 코딩하는 서열(예를 들어, 본원에 제공된 정보로부터 유도됨), 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 당업자는 단백질의 발현에 적합한 서열을 알고 있을 것이다. 예시적인 신호 서열은 원핵생물 분비 신호(예를 들어, pelB, 알칼리 포스파타아제, 페니실리나아제, Ipp 또는 열 안정성 엔테로톡신 II), 효모 분비 신호(예를 들어, 인버타제 전도서열,  $\alpha$  인자 전도서열 또는 산 포스파타아제 전도서열) 또는 포유동물 분비 신호(예를 들어, 단순 포진 gD 신호)를 포함한다.
- [0355] 포유동물 세포에서 활성인 예시적인 프로모터는 거대세포 바이러스 전초기( immediate early) 프로모터(CMV-IE), 인간 신장 인자 1- $\alpha$  프로모터(EF1), 작은 핵 RNA 프로모터(U1a 및 U1b),  $\alpha$ -미오신 중쇄 프로모터, 유인원 바이러스 40(SV40: Simian virus 40) 프로모터, 라우스 육종 바이러스(RSV: Rous sarcoma virus) 프로모터, 아데노바이러스(Adenovirus) 주요 후기 프로모터,  $\beta$ -액틴 프로모터; CMV 인핸서/ $\beta$ -액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터 또는 이의 활성 단편을 포함하는 하이브리드 조절 요소를 포함한다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 예는 SV40에 의해 형질전환되는 원숭이 신장 CV1 주(COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 주(현탁 배양에서 성장을 위해 서브클로닝되는 293 또는 293 세포; 새끼 햄스터 신장 세포(BHK, ATCC CCL 10) 또는 중국 햄스터 난소 세포(CHO))이다.
- [0356] 효모 세포, 예를 들어 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*) 및 *S. pombe*를 포함하는 균으로부터 선택된 효모 세포에서의 발현에 적합한 전형적인 프로모터에는 *ADHI* 프로모터, *GAL1* 프로모터, *GAL4* 프로모터, *CUP1* 프로모터, *PHO5* 프로모터, *nmt* 프로모터, *RPR1* 프로모터 또는 *TEF1* 프로모터가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.
- [0357] 발현을 위해 단리된 핵산 또는 이를 포함하는 발현 구조물을 세포에 도입하기 위한 수단은 당업자에게 공지되어 있다. 주어진 세포에 사용되는 기술은 공지된 성공적인 기술에 따라 다르다. 재조합 DNA를 세포 내로 도입하기 위한 수단은 다른 것들 중에서 미세 주사, DEAE-텍스트란에 의해 매개되는 형질감염, 리포펙타민(lipofectamine, Gibco, 미국 메릴랜드주 소재) 및/또는 셀펙틴(cellfectin, Gibco, 미국 메릴랜드주 소재)의 사용에 의한 것과 같은 리포솜에 의해 매개되는 형질감염, PEG 매개 DNA 흡수, 전기천공, 및 DNA 코팅된 텅스텐 또는 금 입자(Agracetus Inc., 미국 위스콘신주 소재)의 사용에 의한 것과 같은 미세입자 충격을 포함한다.
- [0358] 단백질을 생산하기 위해 사용된 숙주 세포는 사용된 세포 유형에 따라 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 햄스 F10(Ham's F10)(Sigma), 최소 필수 배지(MEM: Minimal Essential Medium)(Sigma), RPMI-1640(Sigma), 둘베코 변형 이글 배지(DMEM: Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(Sigma)과 같은 시판되는 배지가 포유동물 세포 배양에 적합하다. 본원에 논의된 다른 세포 유형을 배양하기 위한 배지는 당 업계에 공지되어 있다.
- [0359] 단백질의 단리
- [0360] 단백질을 단리하는 방법은 당 업계에 공지되어 있고/거나 본원에 기재되어 있다.
- [0361] 항원 결합 부위가 배양 배지로 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템으로부터의 상등액은 먼저 시판되는 단백질 농도 필터, 예를 들어 아미콘(Amicon) 또는 밀리포어(Millipore) 펠리콘(Pellicon) 한외 장치를 사용하여 농축될 수 있다. PMSF와 같은 프로테아제 억제제는 단백질 분해를 억제하기 위해 상기한 단계 중 임의의 단계에 포함될 수 있고, 항생제는 우발적인 오염 물질의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 상등액은, 예를 들어 연속 원심 분리를 사용하여, 단백질을 발현하는 세포로부터 여과 및/또는 분리될 수 있다.
- [0362] 세포로부터 제조된 항원 결합 부위는 예를 들어 이온 교환, 히드록시아파타이트 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 친 화성 크로마토그래피(예를 들어, 단백질 A 친화성 크로마토그래피 또는 단백질 G 크로마토그래피), 또는 상기의 임의의 조합을 사용하여 정제될 수 있다. 이들 방법은 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 W099/57134호 또는 문헌[Ed Harlow and David Lane (editors) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)]에 기재되어 있다.
- [0363] 당업자는 또한 단백질이 정제 또는 검출을 용이하게 하는 태그, 예를 들어 폴리-히스티딘 태그, 예를 들어 헥사-히스티딘 태그, 또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌(HA) 태그, 유인원 바이러스 5(V5) 태그 또는 FLAG 태그, 또는 글루타티온 S-트랜스퍼라제(GST) 태그를 포함하도록 변형될 수 있음을 알 것이다. 이어서, 생성된 단백질은 친화성 정제와 같은 당 업계에 공지된 방법을 사용하여 정제된다. 예를 들어, 헥사-his 태그를 포함하는 단백질은 단백질을 포함하는 샘플을 고상 또는 반고상 지지체 상에 고정된 헥사-his 태그에 특이적으로 결합하는 니켈-니트릴로트리아세트산(Ni-NTA)과 접촉시키는 단계, 결합되지 않은 단백질을 제거하기 위해 샘플을 세척

하는 단계, 고이어서 결합된 단백질을 용출시키는 단계에 의해 정제된다. 대안적으로, 또는 추가로, 태그에 결합하는 리간드 또는 항체는 친화성 정제 방법에 사용된다.

[0364] **항원 결합 부위의 활성 분석**

[0365] *CXCR2* 및 *이의 돌연변이체에 대한 결합*

[0366] 본원의 개시 내용으로부터 본 발명의 항원 결합 부위가 *CXCR2*에 결합한다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 단백질에 대한 결합을 평가하는 방법은 예를 들어 문헌[Scopes, *In: Protein purification: principles and practice*, Third Edition, Springer Verlag, 1994]에 기재된 바와 같이 당 업계에 공지되어있다. 이러한 방법은 일반적으로 항원 결합 부위를 고정하는 단계 및 이를 표지된 항원(*CXCR2*)과 접촉시키는 단계를 포함한다. 비특이적으로 결합된 단백질을 제거하기 위해 세척 단계 후, 표지의 양, 결과적으로 결합된 항원이 검출된다. 물론, 항원 결합 부위는 표지되고 항원은 고정될 수 있다. 패닝형(panning-type) 분석이 또한 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 표면 플라즈몬 공명 분석법이 사용될 수 있다.

[0367] 경우에 따라, *CXCR2*에 대한 고정된 항원 결합 부위 또는 그의 에피토프의 해리 상수( $K_d$ ), 결합상수( $K_a$ ) 및/또는 친화도 상수 ( $K_D$ )가 결정된다. *CXCR2* 결합 단백질에 대한 " $K_d$ " 또는 " $K_a$ " 또는 " $K_D$ "는 일례에서 방사성 표지 또는 형광 표지된 *CXCR2* 리간드 결합 분석에 의해 측정된다. " $K_d$ "의 경우, 이 분석은 역가 측정 시리즈(titration series)의 비표지된 *CXCR2*의 존재하에 최소 농도의 표지된 *CXCR2* 또는 *이의 에피토프로* 항원 결합 부위를 평형화시킨다. 결합되지 않은 *CXCR2* 또는 *이의 에피토프를* 제거하기 위해 세척한 후, 표지의 양이 결정되며, 이것이 단백질의  $K_d$ 를 나타낸다.

[0368] 다른 예에 따르면,  $K_d$ ,  $K_a$  또는  $K_D$ 는 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하여, 예를 들어 고정된 *CXCR2* 또는 *이의 영역 또는* 고정된 항원 결합 부위를 갖는 비아코어 표면 플라즈몬 공명(BIAcore, Inc., 뉴저지 피츠버그 소재)을 사용하여 측정된다.

[0369] *억제 활성 결정*

[0370] 본 발명의 일부 예에서, 단백질은 *CXCR2* 활성을 억제할 수 있다.

[0371] 기능적 반응을 일으키는 수용체를 통한 리간드의 신호 전달을 억제 또는 감소시키는 단백질의 능력을 평가하기 위한 다양한 분석법이 당 업계에 공지되어있다.

[0372] 일 예에서, 항원 결합 부위는 *CXCR2* 리간드(예를 들어, *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL5* 또는 *CXCL6*)의 존재하에 배양된 *CXCR2*를 발현하는 면역 세포(예를 들어, 호중구 세포)의 이동을 억제한다. 이동을 평가하는 방법은 당 업계에 공지되어 있고 본원에 기재되어있다. 항원 결합 부위의 부재하에서 관찰된 수준과 비교하여 이동을 억제하는 항원 결합 부위는 *CXCR2* 활성, 특히 *CXCR2* 매개된 신호 전달 및 이동을 억제 또는 감소시키는 것으로 간주된다. 항-CXCR2 항체의 억제 활성을 결정하기 위한 다른 분석법에는 칼슘 플럭스 분석법, 방사성 리간드 결합 분석법, cAMP 분석법 및 베타 아레스틴 동원 분석법이 포함된다. 본원에 기재된 임의의 분석법은 *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL5* 또는 *CXCL6*를 포함한 하나 이상의 *CXCR2* 리간드를 포함할 수 있다.

[0373] *치료 효능 평가*

[0374] 치료 효능을 평가하기 위한 분석법은 항원 결합 부위에 의한 중화를 결정하는 것과 관련하여 상기에 기재되어있다.

[0375] 본원에 기재된 항체의 *CXCR2* 억제 활성을 테스트하기 위한 예시적인 생체 내 분석법은 이미퀴모드 유도된 피부 염증 모델, K/BxN 혈청 전달 유도된 관절염, 및 B16 흑색종 동계 모델을 포함한다.

[0376] 예를 들어, 항원 결합 부위는 암, 예를 들어 위암의 모델에서 테스트될 수 있다. 예를 들어, gp130의 Y757F 돌연변이체(gp130<sup>Y757F/Y757F</sup>)에 상동성인 마우스는 위 종양을 발생시킨다(Jenkins *et al*, *Blood* 109: 2380-2388, 2007). 마우스(예를 들어, 8주령 마우스)를 항원 결합 부위로 처리하고 위 용종의 개수 및/또는 중량을 평가한다. 용종 크기 및/또는 중량을 감소시키는 항원 결합 부위는 암 치료에 유용한 것으로 간주한다. 유사한 분석법을 사용하여 결장암에 대한 효과를 테스트할 수 있는데, 여기서 항원 결합 부위로 처리하기 전에 gp130<sup>Y757F/Y757F</sup> 마우스를 본질적으로 문헌[Greten *et al*, *Cell*, 118: 285-296, 2004]에 기재된 바와 같이 아조옥시메탄(AOM)으로 처리한 후 텍스트란 소듐 설페이트(DSS)로 처리하여 결장암을 유도한다.

[0377] 항원 결합 부위는 추가로 또는 대안적으로 예를 들어 문헌[Li *et al.*, *Oncol. Lett.* 3: 802-806, 2012]에 기재

된 바와 같이 암 전이 또는 암 관련 골 질환의 모델에서 테스트될 수 있다.

[0378] "생물학적 샘플" 또는 "샘플"은 대상체 또는 환자로부터 얻거나 유래된 물질을 지칭한다. 생물학적 샘플은 생검 및 부검 샘플과 같은 조직의 절편, 및 조직학적 목적으로 취해진 냉동 절편을 포함한다. 이러한 샘플에는 체액, 예를 들어 혈액 및 혈액 분획 또는 산물(예를 들어, 혈청, 혈장, 혈소판, 적혈구 등), 가래, 조직, 배양 세포(예를 들어, 일차 배양, 외식 편 및 형질전환 세포), 대변, 소변, 활액, 관절 조직, 활막 조직, 활막 세포, 섬유모세포 유사 활막 세포, 대식세포 유사 활막 세포, 면역 세포, 조혈 세포, 섬유모세포, 대식세포, T 세포 등이 포함된다. 생물학적 샘플은 전형적으로 진핵생물, 예를 들어 영장류와 같은 포유동물, 예를 들어 침팬지 또는 인간; 소; 개; 고양이; 설치류, 예를 들어 기니피그, 랫트, 마우스; 토끼; 또는 조류; 파충류; 또는 어류로부터 취득된다.

[0379] "대조군" 또는 "표준 대조군"은 테스트 샘플, 측정값, 값과 비교하기 위한 기준, 일반적으로 알고 있는 기준으로서 역할을 하는 샘플, 측정값 또는 값을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 질환(예를 들어, 암, 염증성 질환)이 의심되는 환자로부터 테스트 샘플을 취하여 알고 있는 정상(비질환) 개체(예를 들어, 표준 대조군 대상체)와 비교할 수 있다. 표준 대조군은 또한 주어진 질환을 갖지 않는 유사한 개체(예를 들어, 표준 대조군 대상체), 예를 들어, 유사한 의료 배경, 동일 연령, 체중 등을 가진 건강한 개체의 집단(즉, 표준 대조군 집단)으로부터 모은 평균 측정값 또는 값을 나타낼 수 있다. 표준 대조 값은 또한 동일한 개체 예를 들어, 질환 발병 전 환자로부터 초기에 얻은 샘플로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 대조군은 약리학적 데이터(예를 들어, 반감기) 또는 치료의 척도(예를 들어, 부작용의 비교)에 기초하여 치료 이점을 비교하도록 고안될 수 있다. 대조군은 또한 데이터의 유의성을 결정하는 데 유용하다. 예를 들어, 주어진 매개 변수의 값이 대조군에서 광범위하게 변동된다면, 테스트 샘플의 변동은 유의한 것으로 간주하지 않을 것이다. 당업자는 표준 대조군이 많은 매개 변수(예를 들어, RNA 수준, 단백질 수준, 특정 세포 유형, 특정 체액, 특정 조직, 활막 세포, 활액, 활막 조직, 섬유모세포 유사 활막 세포, 대식세포 유사 활막 세포 등)의 평가를 위해 고안될 수 있음을 인식할 것이다.

[0380] 당업자는 주어진 상황에서 어떤 표준 대조군이 가장 적합한지를 이해하고 표준 대조 값과의 비교에 기초하여 데이터를 분석할 수 있을 것이다. 표준 대조군은 또한 데이터의 유의성(예를 들어, 통계적 유의성)을 결정하는데에도 유용하다. 예를 들어, 주어진 매개 변수의 값이 표준 대조군에서 광범위하게 변동하는 경우 테스트 샘플에서의 변동은 유의하지 않은 것으로 간주할 것이다.

#### [0381] 치료되는 병태

[0382] 본 발명의 항원 결합 부위는 CXCR2의 존재 또는 과발현과 관련되거나 그로 인한 임의의 병태의 치료 또는 예방에 유용하다. 병태의 예는 암이다. 예시적인 암은 양성 및 고형 종양, 뼈 및 연조직 종양을 포함하며, 이는 항문 조직, 담관, 방광, 혈액 세포, 장, 뇌, 유방, 카르시노이드, 자궁 경부, 눈, 식도, 두경부, 신장, 후두, 백혈병, 간, 폐, 림프절, 림프종, 흑색종, 증피종, 골수종, 난소, 췌장, 음경, 전립선, 피부(예를 들어, 편평 세포 암종), 육종, 위, 고환, 갑상선, 질, 외음부에서의 종양을 포함한다. 연조직 종양에는 양성 신경초종, 일엽색체성, 데스모이드 종양, 지방 모세포종, 지방종, 자궁 근종, 투명 세포 육종, 피부 섬유육종, 유방 육종, 골외 점액성 연골 육종, 점액모양 지방육종, 포상 횡문근 육종 및 활막 육종이 포함된다. 구체적인 골종양에는 비골 화성 섬유종, 고립성 골낭종, 내연골종, 동맥류성 골낭종, 골모세포종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골화성 섬유종 및 범양종, 거대세포 종양, 섬유성 이형성증, 유방 육종 호산구성 육아종, 골육종, 연골종, 연골육종, 악성 섬유성 조직구종 및 전이성 암종이 포함된다. 백혈병에는 급성 림프모세포, 급성 골수 모세포, 만성 림프구성 및 만성 골수성 백혈병이 포함된다.

[0383] 다른 예에는 유방 종양, 결장 직장 종양, 선암종, 증피종, 방광 종양, 전립선 종양, 생식 세포 종양, 간암/담관 암종, 신경 내분비 종양, 뇌하수체 신생물, 20 개의 소원형 세포 종양, 편평 상피세포 암, 흑색종, 비정형 섬유화색종, 정상피종, 비정상피종, 기질성 라이디히 세포 종양, 세르톨리 세포 종양, 피부 종양, 신장 종양, 고환 종양, 뇌종양, 난소 종양, 위종양, 구강 종양, 방광 종양, 골 종양, 자궁 경부 종양, 식도 종양, 후두 종양, 간 종양, 폐종양, 질 종양 및 율름 종양이 포함된다.

[0384] 본 발명의 항원 결합 부위는 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 섬유증, 건선, 대장염, 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 패혈증, 낭포성 섬유증, 관절염, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 방광염 및 이식 거부와 같은 급성 또는 만성 염증과 관련되거나, 이들에 의해 유발된 임의의 병태의 치료 또는 예방에 유용하다. 항원 결합 부위는 바람직하게는 자가 면역 염증성 병태의 치료 또는 예방에 적용된다.

[0385] 본 발명의 항원 결합 부위는 또한 예를 들어 알레르기성 비염, 건초열 및 기관지 천식의 치료를 위한 알레르기

면역 요법으로서 유용하다.

- [0386] CXCL3 및 6은 염증 동안 호중구에 대한 화학 유인제이므로 광범위한 염증성 장애에 매우 관련된다. CXCL3은 유방암 전이 및 전립선암에서 과발현된다. CXCL6은 낭포성 섬유증에 관여하고, 간암종 세포 증식 및 폐 섬유증을 촉진한다. 따라서, 본 발명의 항원 결합 부위는 이러한 장애의 치료에 적용된다.
- [0387] "환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 약학 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있거나 앓기 쉬운 살아있는 생명체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 랫트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴 및 다른 비포유류 동물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 환자는 인간이다.
- [0388] 용어 "질환" 또는 "병태"는 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 질환은 암일 수 있다. 일부 추가 예에서, "암"은 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병(고형 및 림프계 암 포함), 신장암, 유방암, 폐암, 방광암, 결장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 위암, 두경부암, 피부암, 자궁경부암, 고환암, 신경교종, 식도암, 간암(간암종 포함), 림프종(B-급성 림프모구성 림프종, 비호지킨 림프종(예를 들어, 버킷, 소세포, 큰세포 림프종), 호지킨 림프종 포함), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), ALL 및 CML 포함), 또는 다발성 골수종을 포함한다.
- [0389] 본원에 사용되는 용어 "암"은 백혈병, 암종 및 육종을 포함하여 포유동물(예를 들어, 인간)에서 발견되는 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 유방암, 결장암, 신장암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 난소암, 전립선암, 췌장암, 뇌암, 간암, 위암 또는 육종을 포함한다.
- [0390] 용어 "백혈병"은 광범위하게 혈액-형성 기관의 진행성 악성 질환을 지칭하며, 일반적으로 혈액 및 골수에서 백혈구 및 이들의 전구체의 변형된 증식 및 발달을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 (1) 질환의 기간 및 특징 - 급성 또는 만성; (2) 관련된 세포의 유형; 골수성(myeloid/myelogenous), 림프성(lymphoid/lymphogenous) 또는 단핵구성; 및 (3) 혈액-백혈병 또는 무백혈병(아백혈병)에서 비정상 세포의 수의 증가 또는 비증가를 기초로 하여 임상적으로 분류된다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 무백혈성 백혈병, 백혈구 증가성 백혈병, 호염기구성 백혈병, 모세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 피부 백혈병, 태아 백혈병, 호산구성 백혈병, 그로스 백혈병, 모양 세포 백혈병, 혈모세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 줄기세포 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 백혈구 감소성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프성 백혈병(lymphogenous leukemia, lymphoid leukemia), 림프육종 세포 백혈병, 비만 세포 백혈병, 거대핵세포 백혈병, 소골수모구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 골수모구성 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수 과립구성 백혈병, 골수 단핵구성 백혈병, 네글리 백혈병, 형질 세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 라이더 세포 백혈병, 설링 백혈병, 줄기세포 백혈병, 아백혈성 백혈병, 또는 미분화 세포 백혈병을 포함한다.
- [0391] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직과 같은 물질로 구성되고 일반적으로 섬유상 또는 균질 물질에 매립된 밀집된 세포로 구성된 종양을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법으로 치료될 수 있는 육종은 연골 육종, 섬유육종, 림프 육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메티 육종, 지방질 육종(adipose sarcoma), 지방육종(liposarcoma), 포상 연부 육종, 법랑아 육종, 포도상형 육종, 녹색종 육종, 용모막 암종, 배아 육종, 율름 종양 육종, 자궁내막 육종, 간질 육종, 유잉 육종, 근막 육종, 섬유모세포 육종, 거대 세포 육종, 과립구성 육종, 호지킨 육종, 특발성 다발성 색소출혈성 육종, B 세포의 면역모세포성 육종, 림프종, T-세포의 면역모세포성 육종, 쥘렌 육종, 카포시 육종, 쿠퍼 세포 육종, 혈관육종, 백혈구육종, 악성 간엽종 육종, 방광성 육종, 망상세포 육종, 라우스 육종, 혈청세포 육종, 활막 육종, 또는 모세혈관확장성 육종을 포함한다.
- [0392] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 기관의 멜라닌 세포계에서 발생하는 종양을 의미하는 것으로 여겨진다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 흑색종은 예를 들어, 선단 흑자성 흑색종, 무멜라닌성 흑색종, 양성 소아 흑색종, 클라우트만 흑색종, S91 흑색종, 하딩-파세이 흑색종, 소아 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 손톱밑 흑색종, 및 표재 확장성 흑색종을 포함한다.
- [0393] 용어 "암종"은 주변 조직에 침습하여 전이를 일으키는 경향이 있는 상피 세포로 구성된 악성 신규 성장을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암종은, 예를 들어, 갑상선 수질 암종, 갑상선 갑상선 수질 암종, 선방 암종(acinar carcinoma), 선방상 암종(acinous carcinoma), 선낭 암종

(adenocystic carcinoma; adenoid cystic carcinoma), 선암종(carcinoma adenomatosum), 부신피질의 암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저 세포 암종(basal cell carcinoma, carcinoma basocellulare), 기저양 암종, 기저 편평 세포 암종, 기관지 폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지원성 암종, 대뇌모양 암종, 담관 세포 암종, 용모 암종, 콜로이드 암종, 면포 암종, 자궁체부 암종, 사상형 암종, 흉부 갑옷 암종, 피부 암종(carcinoma cutaneum), 원주상 암종, 원주 세포 암종, 관암종(duct carcinoma), 두립 암종(carcinoma durum), 배아 암종, 뇌양 암종(encephaloid carcinoma), 표피양 암종(epiermoid carcinoma), 상피 선양 암종(carcinoma epitheliale adenoides), 외향성 암종(exophytic carcinoma), 궤양 외 암종(carcinoma ex ulcere), 섬유성 암종(carcinoma fibrosum), 젤라틴 모양 암종(gelatiniform carcinoma), 젤라틴 암종(gelatinous carcinoma), 거대세포 암종(giant cell carcinoma, carcinoma gigantocellulare), 샘 암종, 과립막 세포 암종(granulosa cell carcinoma), 털기질 암종, 간세포양 암종, 간세포 암종, 허들 세포 암종, 유리질 암종(hyaline carcinoma), 부신피양 암종, 소아 배아 암종, 상피내 암종(carcinoma in situ), 표피내 암종, 상피내 암종(intraepithelial carcinoma), 크롬페처 암종, 쿨치스키 세포 암종, 큰 세포 암종, 수정체 암종(lenticular carcinoma, carcinoma lenticulare), 지방종성 암종, 림프상피 암종, 수질 암종(carcinoma medullare, medullary carcinoma), 흑색 암종, 연성 암종, 점액 암종(mucinous carcinoma, carcinoma muciparum), 점액세포 암종(carcinoma mucocellulare), 점액표피양 암종, 점액 암종(carcinoma mucosum), 점액성 암종(mucous carcinoma), 점액종성 암종(carcinoma myxomatodes), 비인두 암종, 연맥 세포 암종, 골화성 암종(carcinoma ossificans), 유골 암종(osteoid carcinoma), 유두 암종, 문맥주위 암종, 자궁경부 상피내 암종, 가시 세포 암종, 수상 암종(pultaceous carcinoma), 신장의 신세포 암종, 예비세포 암종, 육종성 암종(carcinoma sarcomatodes), 시나이더 암종, 경성 암종, 음낭 암종, 반지모양 세포 암종, 단순 암종, 소세포 암종, 슐레노이드 암종, 구상 세포 암종, 방추 세포 암종, 해면양 암종(spongiosum carcinoma), 편평 암종(squamous carcinoma), 편평 세포 암종, 스트링 암종(string carcinoma), 모세혈관확장성 암종(carcinoma telangiectaticum, carcinoma telangiectodes), 이행 세포 암종, 결정성 암종(carcinoma tuberosum, tuberous carcinoma), 우상 암종, 또는 용모상 암종(villosum carcinoma)을 포함한다.

[0394] 본원에 사용된 용어 "전이", "전이성" 및 "전이성 암"은 상호 교환적으로 사용될 수 있고 하나의 기관 또는 다른 비인접한 기관 또는 신체 일부로부터의 증식성 질환 또는 장애, 예를 들어 암의 확산을 지칭한다. 암은 유래하는 부위, 예를 들어 유방에서 발생하며, 이 부위는 원발성 종양, 예를 들어 원발성 유방암으로 지칭된다. 원발성 종양 또는 유래하는 부위의 일부 암세포는 국소 영역에서 주변의 정상 조직을 침투 및 침습하는 능력 및/또는 림프계 또는 혈관계의 벽을 침투하여 그 계통을 통해 체내의 다른 부위 및 조직으로 순환하는 능력을 획득한다. 원발성 종양의 암세포로부터 형성된 제2의 임상적으로 검출 가능한 종양은 전이성 또는 2차 종양으로 지칭된다. 암세포가 전이될 때, 전이성 종양 및 이의 세포는 원래 종양의 세포와 유사한 것으로 추정된다. 따라서 폐암이 유방으로 전이되면 유방 부위의 이차 종양은 비정상적인 폐 세포 및 정상적이지 않은 유방 세포로 이루어진다. 유방의 이차 종양은 전이성 폐암을 말한다. 따라서, 전이성 암이라는 표현은 대상체가 원발성 종양을 갖고 또는 가졌었거나 하나 이상의 이차 종양을 갖는 질환을 지칭한다. 비-전이성 암 또는 전이성이 아닌 암을 가진 대상체라는 표현은 대상체가 원발성 종양을 갖지만 하나 이상의 2차 종양을 갖지 않는 질환을 지칭한다. 예를 들어, 전이성 폐암은 원발성 폐 종양이 있거나 그의 병력이 있고 2차 위치 또는 다수의 위치, 예를 들어 유방에 하나 이상의 이차 종양을 가진 대상체에서의 질환을 지칭한다.

[0395] 본원에 사용되는 용어 "염증성 질환"은 비정상적 염증(예를 들어, 질환을 앓고 있지 않은 건강한 사람과 같은 대조군과 비교하여 증가한 염증 수준)을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 지칭한다. 염증성 질환의 예로는 자가 면역 질환, 관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아 특발성 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스(SLE: ystemic lupus erythematosus), 중증 근무력증, 소아 발병 당뇨병, 제1형 당뇨병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇼그렌 증후군, 혈관염, 사구체 신염, 자가 면역 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유사 천포창, 사르코이드증, 어린선, 그레이브스 안병증, 염증성 장질환, 애디슨병, 백반증, 천식, 알레르기성 천식, 여드름, 셀리악병, 만선 전립선염, 염증성 장 질환, 골반염, 재관류 손상, 허혈성 재관류 손상, 뇌졸중, 사르코이드증, 이식 거부, 간질성 방광염, 죽상 경화증, 경화증, 및 아토피성 피부염이 포함된다.

[0396] 질환(예를 들어, 암(예를 들어, 백혈병, 급성 골수성 백혈병)과 관련된 물질 또는 물질 활성 또는 기능과 관련하여 용어 "관련된" 또는 "~와 관련된"은 질환(예를 들어, 암(예를 들어, 백혈병, 급성 골수성 백혈병))이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 발생하거나, 질환의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 발생함을 의미한다. 대안적으로, 물질(예를 들어, IL1RAP)은 질환(예를 들어, 암(예를 들어, 백혈병, 급성 골수성 백혈병))의 지표일 수 있다. 따라서, 관련된 물질은 질

환 조직(예를 들어, 암세포(예를 들어, 백혈병 줄기 세포, 급성 골수성 백혈병 세포)을 표적화하는 수단으로서 기능을 할 수 있다.

[0397] **조성물**

[0398] 일부 예에서, 본원에 기재된 항원 결합 부위는 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 흡착, 흡수에 의해, 국소, 직장, 비강, 협측, 질, 심실 내로, 통상적인 비독성의 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 투여 제제의 이식된 저장소를 통해, 또는 임의의 다른 편리한 제형에 의해 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 척수강 내, 심실 내, 흉골 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0399] 대상체에 투여하기에 적합한 형태(예를 들어, 약학 조성물)로 항원 결합 부위를 제조하는 방법은 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990) 및 U.S. Pharmacopeia: National Formulary (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1984)]에 기재된 방법을 포함한다.

[0400] 본 발명의 약학 조성물은 비경구 투여, 예를 들어 정맥 내 투여 또는 기관 또는 관절의 체강 또는 내강으로의 투여에 특히 유용하다. 투여용 조성물은 일반적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어 수성 담체에 용해된 항원 결합 부위의 용액을 포함할 것이다. 다양한 수성 담체, 예를 들어 완충 식염수 등이 사용될 수 있다. 조성물은 pH 조절제 및 완충제, 독성 조절제 등과 같은 생리학적 조건을 근사하게 하는데 필요한 약학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예를 들어 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨 등을 함유할 수 있다. 이들 제제에서 본 발명의 항원 결합 부위의 농도는 광범위하게 변할 수 있으며, 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 요구에 따라 주로 유체 부피, 점도, 체중 등에 기초하여 선택될 것이다. 예시적인 담체는 물, 식염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함한다. 혼합된 오일 및 에틸 올레이트와 같은 비수성 비히클이 또한 사용될 수 있다. 리포솜도 담체로서 사용될 수 있다. 비히클은 등장성 및 화학적 안정성을 향상시키는 소량의 첨가제, 예를 들어 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0401] 제제화 시, 본 발명의 항원 결합 부위는 투여 제제와 적합한 방식으로 치료/예방 유효량으로 투여될 것이다. 제제는 상기한 주사액의 유형과 같은 다양한 제형으로 용이하게 투여되지만, 경구 투여를 위한 정제, 환제, 캡슐 또는 다른 고형물, 좌제, 페서리, 코 용액 또는 스프레이, 에어로졸, 흡입제, 리포솜 형태 등과 같은 다른 약학적으로 허용 가능한 형태가 또한 고려된다. 약학적 "서방형" 캡슐 또는 조성물이 또한 사용될 수 있다. 서방형 제제는 일반적으로 연장된 기간에 걸쳐 일정한 약물 수준을 제공하도록 설계되고 본 발명의 항원 결합 부위를 전달하는데 사용될 수 있다.

[0402] W02002/080967호는 본 발명의 항원 결합 부위의 투여에도 적합한, 예를 들어 천식 치료용 항체를 포함하는 에어로졸화된 조성물을 투여하기 위한 조성물 및 방법을 기재한다.

[0403] 본 발명의 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고 분자량, 음이온성 점액모방성(mucomimetic) 중합체, 젤화 다당류 및 미분된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에 더 상세하게 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 조성물은 또한 체내에서 서방출을 위한 미소구체로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소구체는 피하로 천천히 방출하는 약물-함유 미소구체의 피내 주사를 통해(문헌[Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995] 참조); 생분해성 및 주사용 겔 제제로서(예를 들어 문헌[Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995] 참조); 또는 경구용 미세구체로서(예를 들어, 문헌[Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997] 참조) 투여될 수 있다. 실시 양태에서, 본 발명의 조성물의 제제는 세포막과 융합하거나 엔도시토시스되는 리포솜의 사용에 의해, 즉 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하여 엔도시토시스를 유발하는 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 사용하여 전달될 수 있다. 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 가지거나, 그렇지 않으면 특정 기관에 우선적으로 향하는 경우, 리포솜을 사용함으로써, 생체 내에서 본 발명의 조성물의 표적 세포로의 전달이 집중될 수 있다(예를 들어, 문헌[Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989] 참조). 본 발명의 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0404] 본원에 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 "생리학적으로 허용 가능한" 및 "약리학적으로 허용 가능한"과 동의어로 사용된다. 약학 조성물은 일반적으로 저장 시 완충 및 보존을 위한 작용제를 포함하고, 투여 경로에 따라 적절한 전달을 위한 완충제 및 담체를 포함할 수 있다.

[0405] "약학적으로 허용 가능한 부형제" 및 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 대상체에 활성제의 투여 및 대상체에 의한 흡수를 돕는 물질을 의미하며, 환자에게 심각한 부정적인 독성 효과를 유발하지 않으면서 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제의 비제한적인 예는 물, NaCl, 생리 식염수, 젖산 링거, 노르말 수크로오스, 노르말 글루코오스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 향미제, 염 용액(예를 들어, 링거액), 알코올, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예를 들어 락토오스, 아밀로오스 또는 전분, 지방산 에스테르, 히드록시 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘 및 색소 등을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 바람직하다면 본 발명의 화합물과 해로운 반응을 일으키지 않는 보조제, 예를 들어 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 당업자는 다른 약학적 부형제가 본 발명에 유용하다는 것을 인식할 것이다.

[0406] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 당 업계에 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유래한 염을 말하며, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등과 같은 유기 또는 무기산의 염을 포함한다.

#### [0407] 투여량 및 투여시기

[0408] 본 발명의 항원 결합 부위의 적합한 투여량은 특정 항원 결합 부위, 치료되는 병태 및/또는 치료되는 대상체에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 차선의 투여량으로 시작하고 투여량을 변경하여 최적 또는 유용한 투여량을 결정하여, 적합한 투여량을 결정하는 것은 숙련된 의사의 능력 내에 있다. 대안적으로, 치료/예방을 위해 적절한 투여량을 결정하기 위해, 세포 배양 분석 또는 동물 연구로부터의 데이터가 사용되며, 여기서 적절한 용량은 독성이 거의 없거나 전혀 없는 활성 화합물의 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 제형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다. 치료/예방 유효량은 처음에 세포 배양 분석으로부터 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 결정된 IC<sub>50</sub>(즉, 증상의 최대 억제제의 절반을 달성하는 화합물의 농도 또는 양)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하는 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다. 혈장 내 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0409] 일부 예에서, 본 발명의 방법은 예방 또는 치료 유효량의 본원에 기재된 단백질을 투여하는 단계를 포함한다.

[0410] 용어 "치료 유효 용량 또는 양"은 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 대상체의 예후 및/또는 상태를 개선하고/거나 본원에 기재된 임상 상태의 하나 이상의 증상을 그 상태의 임상적 진단 또는 임상적 특징으로서 관찰되고 인정되는 수준보다 낮은 수준으로 감소시키거나 억제하는 양이다. 대상체에게 투여되는 양은 치료되는 병태의 특이적인 특성, 치료되는 병태의 유형 및 단계, 투여 방식 및 대상체의 특성, 예를 들어 일반적인 건강, 다른 질환, 연령, 성별, 유전자형 및 체중에 따라 결정될 것이며, 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다(예를 들어, 문헌[Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Gennaro, Editor (2003), 및 Pickar, Dosage Calculations (1999)] 참조). 당업자는 이들 및 다른 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 따라서, 이 용어는 본 발명을 구체적인 양, 예를 들어, 단백질(들)의 중량 또는 양으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 오히려 본 발명은 대상체에서 언급된 결과를 달성하기에 충분한 임의의 양의 항원 결합 부위(들)를 포함한다. 예를 들어, 주어진 매개 변수에 대해, 치료 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료 효능은 또한 "배" 증가 또는 감소로 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료 유효량은 표준 대조군에 비해 적어도 1.2배, 1.5배, 2배, 5배 이상의 효과를 가질 수 있다. 치료 유효 용량 또는 양은 질환의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 치료 유효 용량 또는 양은 이것이 투여되고 있는 효과가 질환의 발생 위험이 있는 사람을 치료하는 것일 때 질환의 발병, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방 또는 지연시킬 수 있다.

[0411] 본원에 사용되는 용어 "예방 유효량"은 임상 상태의 하나 이상의 검출 가능한 증상의 발병을 예방 또는 억제 또는 지연시키기에 충분한 양의 단백질을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 당업자는 이러한 양이 예를 들어, 투여되는 특정 항원 결합 부위(들) 및/또는 특정 대상체 및/또는 병태의 유형 또는 중증도 또는 수준 및/또는 병태에 대한 소인(유전적 또는 그 외)에 따라 달라질 수 있음을 알 것이다. 따라서, 이 용어는 본 발명을 항원 결합 부위(들)의 구체적인 양, 예를 들어, 중량 또는 양으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 오히려 본 발명

은 대상체에서 언급된 결과를 달성하기에 충분한 임의의 양의 항원 결합 부위(들)를 포함한다.

[0412] 용어 "제제"는 담체로서 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제형으로 다른 담체가 있거나 없는 활성 성분을 담체로 둘러싸서, 이에 따라 담체가 활성 성분과 결합된 캡슐을 제공하는 것을 포함하고자 한다. 유사하게, 카세제 및 로렌지도 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로렌지는 경구 투여에 적합한 고체 제형으로서 사용될 수 있다.

[0413] 약학 제제는 경우에 따라 단위 제형이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 제형은 개별 양의 제제를 함유하는 포장으로 만들어진 제제, 예를 들어 패킷으로 된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 제형은 캡슐, 정제, 카세제 또는 로렌지 자체일 수 있거나, 포장된 형태의 적절한 개수의 이들 중 어느 하나일 수 있다. 단위 제형은 냉동 분산액일 수 있다.

[0414] **키트**

[0415] 본 발명은 다음 중 하나 이상을 포함하는 키트를 추가로 포함한다:

[0416] (i) 본 발명의 항원 결합 부위 또는 이를 코딩하는 발현 구조물(들);

[0417] (ii) 본 발명의 세포;

[0418] (iii) 본 발명의 복합체; 또는

[0419] (iv) 본 발명의 약학 조성물.

[0420] CXCR2를 검출하기 위한 키트의 경우, 키트는 예를 들어 본 발명의 항원 결합 부위에 연결된 검출 수단을 추가로 포함할 수 있다.

[0421] 치료/예방용 키트의 경우, 키트는 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0422] 경우에 따라, 본 발명의 키트는 임의의 예에 따라 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 설명서와 함께 포장된다.

[0423] <표 1>

**아미노산 및 뉴클레오타이드 서열의 요약**

식별 번호	서열 번호	아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열
m3H9	LCDR1	1 QSLVHSNGNTY
	LCDR2	2 KVS
	LCDR3	3 SQGTHVPYT
	HCDR1	4 GYAFSNSW

[0424]

	HCDR2	5	IYPGDGNI
	HCDR3	6	ARSFLYVDFDY
	VL	7	VIVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY FCSQGTHVPYTFGGGTKLEIKR
	VH	8	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFS NSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGNIN YYGKFQDKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSE DSAIFYFCARSFLYVDFDYWGQGTTTLTVSS
	VL (DNA)	9	GTTATTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCA GTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTGCAGATCTAGTCA GAGCCTTGACACAGTAATGGAAACACCTATTTACAATG GTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGAT CTACAAAGTTTCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTCACACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTC TGCTCTCAAGGTACACATGTTCCGTACACGTTCCGAGGGG GGACCAAGCTGGAAATAAAACGG
	VH (DNA)	10	CAGGTTCTGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAG CCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTTCTGGCT ACGCATTCAGTAACCTCTGGATGAAGTGGTGAAGCAGA GGCCTGGAAAGGTCTTGAGTGGATTGGACGGATTTATC CTGGAGATGGAAATATTAATACTATGGGAAGTTCAAGG ACAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCAACACAG CCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC GGTCTACTTCTGTGCAAGGAGTTTCTCTACGTGGACTTT GACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
m6G7	LCDR1	11	QTLVHSNGNTY
	LCDR2	12	KVS
	LCDR3	13	SQGTHVPYT
	HCDR1	14	GYAFSNSW
	HCDR2	15	IYPGDGNI

[0425]

	HCDR3	16	AR SFLYVDFDY
	VL	17	DVVM TQAPLSLPVSLGDQASISCRSSQTLV HSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQGTHVPYTFGGGTKLEIKR
	VH	18	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFS NSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGNIN YYGKF KDKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSE DSAVYFCARSFLYVDFDYWGQGTTLT VSS
	VL (DNA)	19	GATGTTGTGATGACCCAAGCTCCACTCTCCCTGCCTGTCA GTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGGTCTAGTCA GACCCTTGACACAGTAATGGAAACACCTATTACAATG GTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGAT CTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTCACACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTT TGCTCTCAAGGTACACATGTTCCGTACACGTTCCGAGGGG GGACCAAGCTGGAAATAAAACGG
	VH (DNA)	20	CAGGTT CAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAG CCTGGGGCCTCAGTGAAGATTCTCTGCAAGGCTTCTGGCT ACGCATT CAGTAACCTCCTGGATGAACTGGGTGAAGCAGA GGCCTGGAAGGGTCTTGAGTGGATTGGACGGATTTATC CTGGAGATGGAATATTA ACTACTATGGGAAGTTCAAGG ACAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAACACAG CCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC GGTCTACTTCTGTGCAAGGAGTTTCTCTACGTGGACTTT GACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
mCM2	LCDR1	21	QSLVHSNGNTY
	LCDR2	22	KLS
	LCDR3	23	SQSTHVPYT
	HCDR1	24	GYAFSNSW
	HCDR2	25	IYPGDGNI
	HCDR3	26	AR SFLYVYFDY

[0426]

	VL	27	DAVMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLV HSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKLSNRF SGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHVPYTFGGG TKLEIKR
	VH	28	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFS NSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGNIN YYGKFKDKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSE DSAVYFCARSFLYVYFDYWGQGTTLTVSS
	VL (DNA)	29	GATGCTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCA GTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGACAGATCTAGTCA GAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACAATG GTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCAAAGCTCCTGAT CTACAACTTTCCAACGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGAGCAGGGACAGATTTCACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTC TGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTCCGAGGGG GGACCAAGCTGGAAATAAAACGG
	VH (DNA)	30	CAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAG CCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCTGTAAAGCTTCTGGCT ACGCATTCAGTAACTCCTGGATGAACTGGGTGAAGCAGA GGCCTGGAAAGGGTCTTGAGTGGATTGGACGGATTTATC CTGGAGATGGAAATATTAATACTATGGGAAGTTCAAGG ACAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCAACACAG CCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC GGTCTACTTCTGTGCAAGGAGTTTCTCTACGTGTACTTT GACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
h3H9	LCDR1	1	QSLVHSNGNTY
	LCDR2	2	KVS
	LCDR3	3	SQGTHVPYT
	HCDR1	4	GYAFSNSW
	HCDR2	5	IYPGDGNI
	HCDR3	6	ARSFLYVDFDY
	VL	31	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVH SNGNTYLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS

[0427]

			GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY FCSQGTHTVPYTFGQGTKLEIKR
	VH	32	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAF SNSWMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGNI NYYGKFKDKATLTADKSANTAYMELSSLR SEDTAVYFCARSFLYVDFDYWGQGTTLTVS S
m3H9	LFR1	33	VIVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS
m6G7	LFR1	34	DVVMVTQAPLSLPVSLGDQASISCRSS
mCM2	LFR1	35	DAVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS
m3H9, m6G7 및 mCM2	LFR2	36	LQWYLQKPGQSPKLLIY
m3H9 및 m6G7	LFR3	37	NRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDL GVYFC
mCM2	LFR3	38	NRFGVDPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAED LGVYFC
m3H9, m6G7 및 mCM2	LFR4	39	FGGGTKLEIKR
m3H9, m6G7 및 mCM2	HFR1	40	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS
m3H9, m6G7 및 mCM2	HFR2	41	MNWVKQRPGKGLEWIGR
m3H9, m6G7 및	HFR3	42	NYYGKFKDKATLTADKSSNTAYMQLSSLT SEDSAVYFC

[0428]

mCM2			
m3H9, m6G7 및 mCM2	HFR4	43	W G Q G T T L T V S S
h3H9	LFR1	44	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S
	LFR2	45	L Q W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y
	LFR3	46	N R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y F C
	LFR4	47	F G Q G T K L E I K R
	HFR1	48	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S
	HFR2	49	M N W V R Q A P G Q R L E W I G R
	HFR3	50	N Y Y G K F K D K A T L T A D K S A N T A Y M E L S S L R S E D T A V Y F C
	HFR4	51	W G Q G T T L T V S S
hCXCR2		52	M E D F N M E S D S F E D F W K G E D L S N Y S Y S S T L P P F L L D A A P C E P E S L E I N K Y F V V I I Y A L V F L L S L L G N S L V M L V I L Y S R V G R S V T D V Y L L N L A L A D L L F A L T L P I W A A S K V N G W I F G T F L C K V V S L L K E V N F Y S G I L L A C I S V D R Y L A I V H A T R T L T Q K R Y L V K F I C L S I W G L S L L L A L P V L L F R R T V Y S S N V S P A C Y E D M G N N T A N W R M L L R I L P Q S F G F I V P L L I M L F C Y G F T L R T L F K A H M G Q K H R A M R V I F A V V L I F L L C W L P Y N L V L L A D T L M R T Q V I Q E T C E R R N H I D R A L D A T E I L G I L H S C L N P L I Y A F I G Q K F R H G L L K I L A I H G L I S K D S L P K D S R P S F V G S S S G H T S T T L
		53	M E D F N M E S D S F E D F W K G E D L S
		54	L S N Y S Y S S T L P P F L L D A A P C E P E S L E I N K
		55	S F E D F W K G E D L S N Y S Y S S T L P P
h3H9	돌연변이된 VH	56	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F S N S W M N W V R Q A P G Q R L E W I G R I Y P G D G N I N Y Y G K F K D K A T L T A D K S A N T A Y M E L S S L R S E D T A V Y F C A R S F L Y V D F D Y W G Q G T T L T V S
h3H9	돌연변이된	57	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L V H S N G N T Y L Q W Y L Q K P G E S P Q L L I Y K V S N R F S G V P D R F

	VL		S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y F C S Q G T H V P Y T F G Q G T K L E I K R
h3H9	돌연변이된 HCDR1	58	G Y T F S N S W
h3H9	돌연변이된 LFR2	59	L Q W Y L Q K P G E S P Q L L I Y
		60	S F E D F W K G E D L S
		61	(Gly <sub>4</sub> Ser) <sub>3</sub>
		62	C P P C

[0429]

[0430]

- [0431] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예를 포함한다.
- [0432] 실시예
- [0433] 실시예 1
- [0434] 수거하기 20시간 전에 5 mM 부티르산으로 자극하고 완전 프로인트 보조제(첫 번째 면역화, 복강 내) 또는 불완전 프로인트 보조제(2 내지 6번째 면역화, 복강 내)에 유화시킨  $2 \times 10^7$  L1.2/hCXCR2 형질감염된 세포로 C57BL/6 마우스를 2주 간격으로 총 5 내지 6회 면역시켜 인간 CXCR2(hCXCR2)와 반응하는 단클론 항체를 생성하였다. 최종 면역화는 PBS에 정맥 내 주사하였다. 4일 후, 비장을 떼어내어 세포를 표준 방법을 사용하여 SP2/0 세포주와 융합시켰다. 하이브리도마를 10% 페탈클론(Fetalclone)(HyClone), 1x HAT 보충제(Sigma Aldrich) 및 마우스 IL-6을 함유하는 DMEM(Gibco/Invitrogen)에서 배양하였다. 10 내지 14일 후 초기 스크리닝을 위해 성장 배양물 상등액을 얻었다.
- [0435] CXCR2와 반응하는 단클론 항체를 인간 CXCR2 형질감염된 L1.2 세포, 및 형질감염되지 않은 L1.2 세포, 또는 hCXCR1, hCCR5 또는 hCXCR3과 같은 무관한 또는 밀접한 수용체로 형질감염된 L1.2 세포를 사용하고 FACS 캘리버(FACSCalibur)(BD Biosciences)를 사용하는 면역 형광 염색 및 분석을 사용하여 확인하였다. 세포의 단클론 항체 염색은 전술한 바와 같은 표준 절차를 사용하여 수행하였다(Lee et al., 2006, Nat. Biotech. 24:1279-1284).
- [0436] 항체의 생산은 조직 배양 플라스크에서 하이브리도마를 배양하는 단계 및 배양 배지를 수거하는 단계를 포함하였다. 일부 실험에서, 배양물 상등액 중의 항체 농도는 추가 정제 없이 진행하기에 충분하였다. 선택된 항체의 생산 규모를 확대하고 단클론 항체를 단백질 G 크로마토그래피로 정제하고 농축하고 PBS로 완충액을 교환하였다. 단클론 항체 농도를 총 IgG ELISA를 사용하여 결정하였다.
- [0437] 높은 수준의 hCXCR2를 발현하는 L1.2 형질감염체를 사용하여 마우스를 면역시키고, 처음에 hCXCR2로 형질감염된 L1.2 세포와 반응하는 단클론 항체를 유동 세포 분석법을 통해 확인하였다. 클론성을 보장하기 위해, 선택된 하이브리도마를 384 웰 플레이트에 희석 플레이팅을 사용하여 서브 클로닝하였다. L1.2/hCXCR2 형질감염체 및 형질감염되지 않은 L1.2 세포를 유동 세포 분석하여 서브 클론의 교차 반응성의 특이성을 확인하였다.
- [0438] 실시예 2
- [0439] 수용체 결합 특이성
- [0440] 형질감염된 세포에 대한 mAb의 반응성을 평가하기 위해, 간접 면역 형광 염색 및 유동 세포 분석을 사용하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하고 2%(wt/vol) BSA 및 0.1%(wt/vol) 아지드화나트륨(염색 완충제) 및 정제된 항체를 함유하는 100  $\mu$ l PBS에 재현탁하였다. 4°C에서 30분 후, 세포를 염색 완충액으로 2회 세척하고 인간화 mAb 검출을 위해 염색 완충액에 1:500으로 희석된 50  $\mu$ l PE-컨쥬게이션된 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories) 또는 마우스 mAb 검출을 위해 50  $\mu$ l PE-컨쥬게이션된 항-마우스 IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories)에 재현탁하였다. 4°C에서 20분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 염색 완충액으로 2회 세척하고 LSRII 유동 세포 분석기에서 분석하였다. 7-AAD 염색을 사용하여 죽은 세포를 배제하였다.
- [0441] [도 1]은 유동 세포 분석 실험의 결과를 보여준다. 모든 항체가 인간 CXCR2를 발현하는 세포에 결합하였으나, 인간 CCR6, CXCR1, CXCR3 또는 CXCR7에 대해서는 유동 세포 계측 염색이 케모카인 수용체를 전혀 발현하지 않는 세포에서 관찰된 것과 동일하였기 때문에 어떤 항체도 유의한 결합을 나타내지 않았다.
- [0442] CXCR2 결합 분석
- [0443] [도 2]는 유동 세포 분석 또는 ELISA 실험으로부터 유도된, L1.2 hCXCR2 세포에 결합하는 각각의 항체에 대해 EC<sub>50</sub>을 보여준다. 각 유형의 결합 분석에서의 EC<sub>50</sub> 값은 우수한 연관성을 보였으며 유동 세포 분석법을 사용하였을 때 3H9, CM2 및 6G7의 EC<sub>50</sub> 값은 각각 1.05nM, 1.35nM 및 1.28nM인 한편, ELISA를 사용하였을 때 3H9, CM2 및 6G7의 EC<sub>50</sub> 값은 각각 1.2nM, 1.4nM 및 1.46nM였다.
- [0444] 실시예 3
- [0445] CXCR2 리간드와의 경쟁 결합
- [0446] 리간드 결합 분석을 위해, 제조함 인간 GRO-g("리간드")를 펩프로테크(Peprotech)(미국 뉴저지주 소재)에서 구

입하였다. 125I-볼튼-헌터(125I-Bolton-Hunter) 표지된 GRO-g는 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)(미국 매사추세츠주 보스턴 소재)로부터 비방사능이 2200 Ci/mM인 것으로 구입하였다. 세포를 결합 완충액(50 mM Hepes, pH 7.5, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5% BSA)에 1회 세척하고 2.5 x 10<sup>6</sup> 세포/ml의 농도의 결합 완충액에 재현탁하였다. 정제된 콜드(cold) 단클론 항체(콜드 경쟁자)를 96 웰 플레이트에 첨가한 후 1 x 10<sup>5</sup> 세포를 함유하는 동일 부피(40  $\mu$ l)의 결합 완충액을 첨가하였다. 세포 및 경쟁자를 실온에서 15분 동안 사전 인큐베이션하였다. 이어서, 방사성 표지된 리간드(최종 농도 0.5-2 nM)를 각 웰에 첨가하고 최종 반응 부피를 120  $\mu$ l로 만들었다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 150 mM NaCl을 함유하는 1 ml의 결합 완충액으로 3회 세척하였다. 세포 펠렛에서 방사능(결합된 표지의 양)을 탑카운트(TopCount) 액체 섬광 계수기(Packard)에서 계수하였다. 방사성 표지된 리간드 없이 세포를 인큐베이션함으로써 비특이적 배경 결합을 계산하였다. 샘플을 이중으로 분석하였다.

[0447] [도 3A]는 모든 항체가 인간 호중구 상의 CXCR2와의 결합에 대해 CXCL3(Gro- $\gamma$ ; Gro-감마)과 경쟁함을 보여준다. 3H9, 6G7 및 CM2의 IC<sub>50</sub> 값은 각각 0.7nM, 3.4nM 및 11.1nM이다. 놀랍게도, 3H9는 나노 몰 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 나타냈다.

[0448] 호중구 이동의 억제

[0449] 인간 호중구를 회전시키고 이동 배지(MM=RPMI 1640, 0.5% BSA)에 세척하고 10<sup>7</sup> 세포/ml로 재현탁하였다. 조직 배양 삽입물(Becton Dickinson & Co., 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)을 24 웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 위치시키고, 3mm 직경의 기공을 갖는 폴리에틸렌 테레프탈레이트 막에 의해 분리된 상부 및 하부 챔버를 형성하였다. 화학 주성 CXCL6(분석 배지에 희석함)을 24 웰 조직 배양 플레이트에서 600  $\mu$ l의 분석 배지에 첨가하였다. 100  $\mu$ l 중의 백만 세포를 항체와 30분 동안 사전 인큐베이션하였다. 정제된 mAb를 웰의 상부 챔버에 첨가하고, 세포를 5% CO<sub>2</sub>, 37°C 인큐베이터에서 4시간 동안 하부 챔버로 이동시켰다. 이동 후 삽입물을 제거하여 LSRII 세포 계수기(BD Biosciences)에 의해 세포를 계수하였다. 30초의 설정된 시간 동안 이벤트를 획득함으로써 상대적인 세포 카운트를 얻었다.

[0450] [도 3B]는 모든 항체가 CXCR2 리간드 CXCL6(GCP-2)로의 호중구 이동을 유의하게 억제하였고 모든 농도를 테스트 하였음을 보여준다. 이 실험의 결과는 모든 항체가 CXCR2 매개된 기능을 강력하게 억제할 수 있음을 분명히 보여준다.

[0451] 또한, [도 7, 8 및 9]는 항-CXCR2 항체가 인간 호중구의 CXCL1, CXCL2, CXCL5-유도된 이동을 강력하게 억제할 수 있음을 각각 보여준다.

[0452] 실시예 4

[0453] 에피토프 맵핑 분석

[0454] 항-CXCR2 mAb에 의해 인식되는 CXCR2 내의 영역을 결정하기 위해 에피토프 맵핑 연구를 수행하였다. 처음에, 인간 CXCR2의 N-말단 영역 및 제1, 제2 및 제3 세포 외 루프에 상응하는 비오틴화 펩티드를 ELISA에 사용하였다. 이 예비 맵핑 연구의 결과는 모든 항-인간 CXCR2 mAb가 CXCR2의 N-말단 영역을 인식하였음을 나타냈다.

[0455] 이어서, 인간 CXCR2의 전체 N-말단 영역에 걸친 3개의 중첩 비오틴화 펩티드를 합성하고 더 한정된 항-CXCR2 mAb 에피토프 맵핑 연구에 사용하였다. 펩티드 1 (MEDFNMESDSFEDFWKGEDLS) (서열 번호 53)은 인간 CXCR2의 아미노산 위치 1 내지 21에 상응하고; 펩티드 2 (SFEDFWKGEDLSNYSYSTLPP) (서열 번호 55)는 아미노산 위치 10 내지 31에 상응하고 펩티드 3 (LSNYSYSTLPPFLDAPCEPESLEINK) (서열 번호 54)은 인간 CXCR2의 아미노산 20 내지 46 위치에 상응한다. 간략하게, 멀티 웰 플레이트를 스트랩타비딘으로 코팅하고 세척한 후 비오틴화된 펩티드를 각각의 웰에 첨가하고 인큐베이션하여 플레이트에 펩티드의 결합을 가능하게 하였다. 이어서, 각각의 항체를 플레이트의 웰에 첨가하고 플레이트를 인큐베이션하여 상이한 항-인간 CXCR2 항체를 테스트하였다. 아이소형 대조군 및 단독 완충액을 음성 대조군으로서 포함하였다. 세척 후, 컨쥬게이트된 적절한 항체를 첨가하고 플레이트를 인큐베이션하였다. 플레이트를 다시 세척하고 고정된 펩티드에 대한 항체의 결합을 가시화하였다.

[0456] [도 4]는 항체 3H9, CM2 및 6G7이 모두 펩티드 1 및 2에 결합하지만 펩티드 3에 결합하지 않음을 보여준다. 결과적으로, 항체 결합에 관여하는 CXCR2 상의 영역 또는 에피토프는 SFEDFWKGEDLS (서열 번호 60) 또는 아미노산 10 내지 21(인간 CXCR2에 따른 numbering)이다.

- [0457] 실시예 5
- [0458] 항-CXCR2 항체의 인간화
- [0459] 항-hCXCR2 하이브리도마 3H9로부터의 총 RNA를 사용하여 시퀀싱 분석을 위한 cDNA를 합성하였다. 마우스 경쇄(mIgCk) 및 중쇄(mIgG3) 불변 영역에 어닐링하는 프라이머를 사용하여 가변 영역 유전자를 RT-PCR에 의해 증폭시키고, 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 유전자를 시퀀싱하였다.
- [0460] 표준 분자 기술을 사용하여 m3H9 mAb의 CDR(CDR-H1; CDR-H2; CDR-H3; CDR-L1; CDR-L2; 및 CDR-L3)을 인간 프레임워크 영역으로 전달함으로써 인간화 3H9 mAb를 생성하였다. IMGT/V-QUEST 및 IMGT/Junctions 분석 도구를 사용하여 중쇄 및 경쇄의 가변 영역으로부터의 서열이 마우스 항체의 서열과 가까이 정렬된 인간 생식 계열 유전자를 확인하였다. 이들 선택된 인간 생식 계열 유전자의 프레임워크 서열을 마우스 3H9 CDR(IMGT 데이터베이스에 따른 IGHV1-3\*01 및 IGKV2-28\*01 인간 유전자)에 대한 수용 서열로서 사용하였다. 그러나 마우스 잔기는 중요한 "버니어(Vernier)" 영역에서 유지되었다. CHO 세포에서 발현되도록 코돈이 또한 최적화된 인간화 VH 및 VL 유전자를 진스크립트(Genescript)에 의해 합성하였다.
- [0461] 형질감염된 세포에 대한 인간화 mAb의 반응성을 평가하기 위해, 간접 면역 형광 염색 및 유동 세포 분석을 사용하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하고 2%(wt/vol) BSA 및 0.1%(wt/vol) 아지드화나트륨(염색 완충제) 및 1 ug의 정제된 키메라 3H9 또는 인간화 3H9를 함유하는 100  $\mu$ l PBS에 재현탁하였다. 4℃에서 30분 후, 세포를 염색 완충액으로 2회 세척하고 인간화 mAb의 검출을 위해 염색 완충액에 1:500으로 희석된 50  $\mu$ l PE-컨쥬게이션된 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories) 또는 마우스 mAb 검출을 위해 50  $\mu$ l PE-컨쥬게이션된 항-마우스 IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories)에 재현탁하였다. 4℃에서 20분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 염색 완충액으로 2회 세척하고 LSRII 유동 세포 분석기에서 분석하였다. 7-AAD 염색을 사용하여 죽은 세포를 배제하였다.
- [0462] [도 5]는 인간화 3H9 및 키메라 3H9에 의한 유동 세포 분석 결합 분석 결과를 보여준다. 두 항체 모두 CXCR2 발현 세포에 동일한 정도로 결합하여, 아마도 인간화가 CXCR2에 대한 친화도의 현저한 감소를 초래하지 않았음을 나타낸다. 이는 마우스 및 인간화 3H9가 CXCR2 L1.2 형질감염된 세포와의 결합에 대해 유사한 EC50 값을 나타낸 [도 6]에 나타난 결과로 확인되었다.
- [0463] 본 명세서에 개시되고 정의된 본 발명은 본문 또는 도면으로부터 언급되거나 명백한 개별 특징 중 둘 이상의 모든 대안적인 조합으로 확장됨을 이해할 것이다. 이들 상이한 조합 모두는 본 발명의 다양한 대안적인 양태를 구성한다.
- [0464] **P 실시 양태**
- [0465] P 실시 양태 1. CXCR2에 결합하고 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6 매개된 CXCR2 활성을 억제하는 항원 결합 부위.
- [0466] P 실시 양태 2. P 실시 양태 1에 있어서, 항원 결합 부위는 CCR6, CXCR1, CXCR2 및/또는 CXCR7에 검출 가능하게 결합하지 않거나 유의하게 결합하는 항원 결합 부위.
- [0467] P 실시 양태 3. P 실시 양태 1 또는 2에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCL2, CXCL3 및 CXCL6에 의해 유도된 CXCR2 활성을 억제 또는 감소시키는 항원 결합 부위.
- [0468] P 실시 양태 4. P 실시 양태 1 또는 2에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCR2에 대한 결합에 대해 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6과 경쟁하는 항원 결합 부위.
- [0469] P 실시 양태 5. P 실시 양태 1, 2 또는 4 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCL2, CXCL3 또는 CXCL6에 의해 자극된 면역 세포의 이동을 억제하는 항원 결합 부위.
- [0470] P 실시 양태 6. P 실시 양태 1 내지 5 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCL2, CXCL3 및/또는 CXCL6 매개된 CXCR2 활성을 억제하는 데 2nM 미만의 EC<sub>50</sub>을 나타내는 항원 결합 부위.
- [0471] P 실시 양태 7. P 실시 양태 4에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCL3과의 경쟁 결합 분석법에서 약 20, 15, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 항원 결합 부위.
- [0472] P 실시 양태 8. P 실시 양태 1 내지 7 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCL1 매개된 CXCR2 활성을 추가로 억제하는 항원 결합 부위.

- [0473] P 실시 양태 9. P 실시 양태 1 내지 8 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 CXCR2의 N-말단 영역에 결합하는 항원 결합 부위.
- [0474] P 실시 양태 10. P 실시 양태 9에 있어서, N-말단 영역은 잔기 10 내지 21(인간 CXCR2에 따른 넘버링)을 포함하거나 이로 이루어진 것인 항원 결합 부위.
- [0475] P 실시 양태 11. P 실시 양태 10에 있어서, 잔기 10 내지 21은 SFEDFWKGEDLS (서열 번호 60)인 항원 결합 부위.
- [0476] P 실시 양태 12. P 실시 양태 10 또는 11에 있어서, 항원 결합 부위는 잔기 10 내지 21 내에 결합하고 CXCR2의 처음 46개의 잔기 내에 다른 잔기에는 결합하지 않는 항원 결합 부위.
- [0477] P 실시 양태 13. P 실시 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 서열 번호 52의 아미노산 서열로 이루어진 펩티드 및 서열 번호 53의 아미노산 서열로 이루어진 추가의 펩티드에 결합하지만, 서열 번호 54의 아미노산 서열로 이루어진 펩티드에는 검출 가능하게 결합하지 않는 항원 결합 부위.
- [0478] P 실시 양태 14. CXCR2에 결합하기 위한 항원 결합 부위로서, FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 - 링커 - FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a를 포함하는 항원 결합 부위: 상기에서, FR1, FR2, FR3 및 FR4는 각각 프레임워크 영역이고; CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 상보성 결정 영역이고; FR1a, FR2a, FR3a 및 FR4a는 각각 프레임워크 영역이고; CDR1a, CDR2a 및 CDR3a는 각각 상보성 결정 영역이고; 여기서, 임의의 프레임워크 영역 또는 상보성 결정 영역의 서열은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0479] P 실시 양태 15. CXCR2에 결합하기 위한 항원 결합 부위로서, FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 - 링커 - FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a를 포함하는 항원 결합 부위: 상기에서, FR1, FR2, FR3 및 FR4는 각각 프레임워크 영역이고; CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 상보성 결정 영역이고; FR1a, FR2a, FR3a 및 FR4a는 각각 프레임워크 영역이고; CDR1a, CDR2a 및 CDR3a는 각각 상보성 결정 영역이고; 여기서, 임의의 상보성 결정 영역의 서열은 본원에서 표 1에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는다.
- [0480] P 실시 양태 16. (N에서 C 말단으로 또는 C에서 N 말단으로의 순서로) - 서열 번호 7 및 8; - 서열 번호 17 및 18; - 서열 번호 27 및 28; 및/또는 - 서열 번호 31 및 32의 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 이로 이루어진 항원 결합 부위.
- [0481] P 실시 양태 17. 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위로서, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하고, 항원 결합 도메인은 다음 중 하나 이상을 포함하는 것인 항원 결합 부위:
- [0482] (i) 서열 번호 4에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열 번호 5에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 6에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0483] (ii) 서열 번호 8 또는 32에 개시된 서열과 적어도 약 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 VH;
- [0484] (iii) 서열 번호 1에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 2에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 3에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0485] (iv) 서열 번호 7 또는 31에 개시된 서열과 적어도 약 95% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0486] (v) 서열 4에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 5에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 6에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0487] (vi) 서열 번호 8 또는 32에 개시된 서열을 포함하는 VH;
- [0488] (vii) 서열 번호 1에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 2에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 3

에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;

- [0489] (viii) 서열 번호 7 또는 31에 개시된 서열을 포함하는 VL;
- [0490] (ix) 서열 번호 4에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 5에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 6에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호 1을 포함하는 CDR1, 서열 번호 2에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 3에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0491] (x) 서열 번호 8에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 7에 개시된 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0492] (xi) 서열 32에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 31에 개시된 서열을 포함하는 VL.
- [0493] P 실시 양태 18. 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위로서, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하고, 항원 결합 도메인은 다음 중 하나 이상을 포함하는 것인 항원 결합 부위:
- [0494] (i) 서열 번호 14에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열 번호 15에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 16에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0495] (ii) 서열 번호 18에 개시된 서열과 적어도 약 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 VH;
- [0496] (iii) 서열 번호 11에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 12에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 13에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0497] (iv) 서열 번호 17에 개시된 서열과 적어도 약 95% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0498] (v) 서열 14에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 15에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 16에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0499] (vi) 서열 번호 18에 개시된 서열을 포함하는 VH;
- [0500] (vii) 서열 번호 11에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 12에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 13에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;
- [0501] (viii) 서열 번호 17에 개시된 서열을 포함하는 VL;
- [0502] (ix) 서열 번호 14에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 15에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 16에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호 11을 포함하는 CDR1, 서열 번호 12에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 13에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL; 또는
- [0503] (x) 서열 번호 18에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17에 개시된 서열을 포함하는 VL.
- [0504] P 실시 양태 19. 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 부위로서, 항원 결합 도메인은 CXCR2에 결합하거나 특이적으로 결합하고, 항원 결합 도메인은 다음 중 하나 이상을 포함하는 것인 항원 결합 부위:
- [0505] (i) 서열 번호 24에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열 번호 25에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 26에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;
- [0506] (ii) 서열 번호 28에 개시된 서열과 적어도 약 95% 또는 96% 또는 97% 또는 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 VH;
- [0507] (iii) 서열 번호 21에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 22에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적

어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 23에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;

[0508] (iv) 서열 번호 27에 개시된 서열과 적어도 약 95% 동일한 서열을 포함하는 VL;

[0509] (v) 서열 24에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 25에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 26에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH;

[0510] (vi) 서열 번호 28에 개시된 서열을 포함하는 VH;

[0511] (vii) 서열 번호 21에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 22에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 23에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL;

[0512] (viii) 서열 번호 27에 개시된 서열을 포함하는 VL;

[0513] (ix) 서열 번호 24에 개시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 25에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 26에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호 21을 포함하는 CDR1, 서열 번호 22에 개시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 번호 23에 개시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 VL; 또는

[0514] (x) 서열 28에 개시된 서열을 포함하는 VH 및 서열 27에 개시된 서열을 포함하는 VL.

[0515] P 실시 양태 20. P 실시 양태 16 내지 18 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 도메인은 다음 중 하나 이상을 추가로 포함하는 것인 항원 결합 부위:

[0516] (i) 서열 번호 40 또는 48에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 프레임워크 영역(FR) 1, 서열 번호 41 또는 49에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 42 또는 50에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 43 또는 51에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VH;

[0517] (ii) 서열 번호 33, 34, 35 또는 44에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 36 또는 45에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 37, 38 또는 46에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 39 또는 47에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VL;

[0518] (iii) 서열 번호 40 또는 48에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 41 또는 49에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 42 또는 50에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 43 또는 51에 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VH;

[0519] (iv) 서열 번호 33, 34, 35 또는 44에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 36 또는 45에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 37, 38 또는 46에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 39 또는 47에서 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VL; 또는

[0520] (v) 서열 번호 40 또는 48에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 41 또는 49에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 42 또는 50에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 서열 번호 43 또는 51에 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VH; 및 서열 번호 33, 34, 35 또는 44에 개시된 서열을 포함하는 FR1, 서열 번호 36 또는 45에 개시된 서열을 포함하는 FR2, 서열 번호 37, 38 또는 46에 개시된 서열을 포함하는 FR3, 및 서열 번호 39 또는 47에 개시된 서열을 포함하는 FR4를 포함하는 VL.

[0521] P 실시 양태 21. P 실시 양태 1 내지 20 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 다음의 형태일 수 있는 항원 결합 부위:

[0522] (i) 단쇄 Fv 단편(scFv);

- [0523] (ii) 이량체 scFv(di-scFv);
- [0524] (iii) 항체의 불변 영역, Fc 또는 중쇄 불변 도메인(CH) 2 및/또는 CH3에 연결된 (i) 또는 (ii) 중 하나; 또는
- [0525] (iv) 면역 이펙터 세포에 결합하는 단백질에 연결된 (i) 또는 (ii) 중 하나.
- [0526] P 실시 양태 22. P 실시 양태 1 내지 20 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 다음의 형태 일 수 있는 항원 결합 부위:
- [0527] (i) 디아바디;
- [0528] (ii) 트리아바디;
- [0529] (iii) 테트라바디;
- [0530] (iv) Fab;
- [0531] (v) F(ab')<sub>2</sub>;
- [0532] (vi) Fv;
- [0533] (vii) 항체의 불변 영역, Fc 또는 중쇄 불변 도메인(CH) 2 및/또는 CH3에 연결된 (i) 내지 (vi) 중 하나; 또는
- [0534] (viii) 면역 이펙터 세포에 결합하는 단백질에 연결된 (i) 내지 (vi) 중 하나.
- [0535] P 실시 양태 23. P 실시 양태 1 내지 22 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 항원 결합 부위는 컨쥬게이션되지 않은 형태이고 컨쥬게이트를 형성하는데 적합하지 않은 항원 결합 부위.
- [0536] P 실시 양태 24. P 실시 양태 1 내지 23 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위를 포함하는 융합 단백질.
- [0537] P 실시 양태 25. 표지 또는 세포 독성제에 컨쥬게이션된 P 실시 양태 1 내지 22 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위 또는 융합 단백질 형태의 컨쥬게이트.
- [0538] P 실시 양태 26. P 실시 양태 1 내지 25 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트에 결합하기 위한 항체.
- [0539] P 실시 양태 27. P 실시 양태 1 내지 26 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트를 코딩하는 핵산.
- [0540] P 실시 양태 28. P 실시 양태 27에 따른 핵산을 포함하는 벡터.
- [0541] P 실시 양태 29. P 실시 양태 27 및 28에 따른 벡터 또는 핵산을 포함하는 세포.
- [0542] P 실시 양태 30. P 실시 양태 1 내지 26 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위, 융합 단백질, 또는 컨쥬게이트 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0543] P 실시 양태 31. P 실시 양태 1 내지 26 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트를 포함하는 키트 또는 제품.
- [0544] P 실시 양태 32. 대상체에서 염증성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, P 실시 양태 1 내지 26 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0545] P 실시 양태 33. 염증성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어 P 실시 양태 1 내지 26 중 어느 하나의 P 실시 양태에 따른 항원 결합 부위, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트의 용도.
- [0546] P 실시 양태 34. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고; 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 4에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0547] P 실시 양태 35. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 11에 개시된 CDR L1, 서열 번호 12에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 13에 개시된 CDR L3을 포함하고; 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 14에 개시된 CDR H1, 서열 번호 15에 개시된 CDR

H2, 및 서열 번호 16에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

- [0548] P 실시 양태 36. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 21에 개시된 CDR L1, 서열 번호 22에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 23에 개시된 CDR L3을 포함하고; 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 24에 개시된 CDR H1, 서열 번호 25에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 26에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0549] P 실시 양태 37. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인 CXCR2 항체.
- [0550] P 실시 양태 38. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체인 CXCR2 항체.
- [0551] P 실시 양태 39. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 Fab' 단편인 CXCR2 항체.
- [0552] P 실시 양태 40. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 단쇄 항체(scFv)인 CXCR2 항체.
- [0553] P 실시 양태 41. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Val 또는 Asp; 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile, Val 또는 Ala; 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr, Ala 또는 Ser; 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr; 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Pro; 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp 또는 Glu; 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Pro; 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln; 카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala; 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 및/또는 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly 또는 Gln을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0554] P 실시 양태 42. P 실시 양태 34 내지 36 또는 41 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 카바트 위치 5에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Val; 카바트 위치 9에 상응하는 위치에서 Pro 또는 Ala; 카바트 위치 11에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 카바트 위치 12에 상응하는 위치에서 Val 또는 Lys; 카바트 위치 20에 상응하는 위치에서 Ile 또는 Val; 카바트 위치 38에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg; 카바트 위치 40에 상응하는 위치에서 Arg 또는 Ala; 카바트 위치 43에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln; 카바트 위치 44에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg; 카바트 위치 75에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala; 카바트 위치 81에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Glu; 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Thr 또는 Arg; 및/또는 카바트 위치 87에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0555] P 실시 양태 43. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27, 또는 서열 번호 31의 서열을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0556] P 실시 양태 44. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28, 또는 서열 번호 32의 서열을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0557] P 실시 양태 45. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 33에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0558] P 실시 양태 46. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 34에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0559] P 실시 양태 47. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 35에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 38에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0560] P 실시 양태 48. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 45에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0561] P 실시 양태 49. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열

번호 40에 개시된 FR H1, 서열 번호 41에 개시된 FR H2, 서열 번호 42에 개시된 FR H3 및 서열 번호 43에 개시된 FR H4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

[0562] P 실시 양태 50. P 실시 양태 34 내지 36 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 48에 개시된 FR H1, 서열 번호 49에 개시된 FR H2, 서열 번호 50에 개시된 FR H3 및 서열 번호 51에 개시된 FR H4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.

[0563] P 실시 양태 51. P 실시 양태 34 내지 48 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 IgG인 CXCR2 항체.

[0564] P 실시 양태 52. P 실시 양태 34 내지 49 중 어느 하나의 P 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 IgG4인 CXCR2 항체.

[0565] P 실시 양태 53. P 실시 양태 34 내지 50 중 어느 하나의 P 실시 양태의 CXCR2 항체를 코딩하는 단리된 핵산.

[0566] P 실시 양태 54. 치료 유효량의 P 실시 양태 34 내지 50 중 어느 하나의 P 실시 양태의 CXCR2 항체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[0567] P 실시 양태 55. P 실시 양태 34 내지 50 중 어느 하나의 P 실시 양태의 CXCR2 항체를 포함하는 세포.

[0568] P 실시 양태 56. 염증성 질환 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 P 실시 양태 34 내지 50 중 어느 하나의 P 실시 양태의 CXCR2 항체를 대상체에 투여하여 상기 대상체에서 상기 염증성 질환 또는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

#### [0569] 실시 양태

[0570] 실시 양태 1. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,

[0571] 상기 경쇄 가변 영역은

[0572] 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고;

[0573] 상기 중쇄 가변 영역은

[0574] 서열 번호 4에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

[0575] 실시 양태 2. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,

[0576] 상기 경쇄 가변 영역은

[0577] 서열 번호 11에 개시된 CDR L1, 서열 번호 12에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 13에 개시된 CDR L3을 포함하고;

[0578] 상기 중쇄 가변 영역은

[0579] 서열 번호 14에 개시된 CDR H1, 서열 번호 15에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 16에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

[0580] 실시 양태 3. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,

[0581] 상기 경쇄 가변 영역은

[0582] 서열 번호 21에 개시된 CDR L1, 서열 번호 22에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 23에 개시된 CDR L3을 포함하고;

[0583] 상기 중쇄 가변 영역은

[0584] 서열 번호 24에 개시된 CDR H1, 서열 번호 25에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 26에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.

[0585] 실시 양태 4. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2) 항체로서,

[0586] 상기 경쇄 가변 영역은

[0587] 서열 번호 1에 개시된 CDR L1, 서열 번호 2에 개시된 CDR L2 및 서열 번호 3에 개시된 CDR L3을 포함하고;

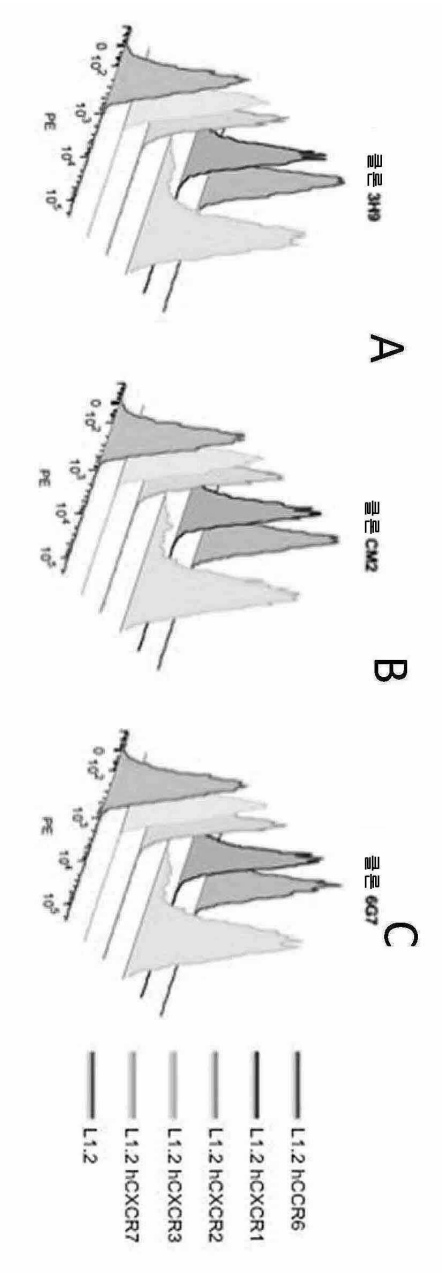
[0588] 상기 중쇄 가변 영역은

- [0589] 서열 번호 58에 개시된 CDR H1, 서열 번호 5에 개시된 CDR H2, 및 서열 번호 6에 개시된 CDR H3을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0590] 실시 양태 5. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인 CXCR2 항체.
- [0591] 실시 양태 6. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체인 CXCR2 항체.
- [0592] 실시 양태 7. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 Fab' 단편인 CXCR2 항체.
- [0593] 실시 양태 8. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 단쇄 항체 (scFv)인 CXCR2 항체.
- [0594] 실시 양태 9. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은
- [0595] 카바트 위치 1에 상응하는 위치에서 Val 또는 Asp;
- [0596] 카바트 위치 2에 상응하는 위치에서 Ile, Val 또는 Ala;
- [0597] 카바트 위치 7에 상응하는 위치에서 Thr, Ala 또는 Ser;
- [0598] 카바트 위치 14에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr;
- [0599] 카바트 위치 15에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Pro;
- [0600] 카바트 위치 17에 상응하는 위치에서 Asp 또는 Glu;
- [0601] 카바트 위치 18에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Pro;
- [0602] 카바트 위치 45에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln;
- [0603] 카바트 위치 47에 상응하는 위치에서 Glu 또는 Gln;
- [0604] 카바트 위치 67에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala;
- [0605] 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val; 및/또는
- [0606] 카바트 위치 100에 상응하는 위치에서 Gly 또는 Gln
- [0607] 을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0608] 실시 양태 10. 실시 양태 1 내지 4 또는 실시 양태 9 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은
- [0609] 카바트 위치 5에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Val;
- [0610] 카바트 위치 9에 상응하는 위치에서 Pro 또는 Ala;
- [0611] 카바트 위치 11에 상응하는 위치에서 Leu 또는 Val;
- [0612] 카바트 위치 12에 상응하는 위치에서 Val 또는 Lys;
- [0613] 카바트 위치 20에 상응하는 위치에서 Ile 또는 Val;
- [0614] 카바트 위치 38에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg;
- [0615] 카바트 위치 40에 상응하는 위치에서 Arg 또는 Ala;
- [0616] 카바트 위치 43에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Gln;
- [0617] 카바트 위치 44에 상응하는 위치에서 Lys 또는 Arg;
- [0618] 카바트 위치 75에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Ala;
- [0619] 카바트 위치 81에 상응하는 위치에서 Gln 또는 Glu;
- [0620] 카바트 위치 83에 상응하는 위치에서 Thr 또는 Arg; 및/또는
- [0621] 카바트 위치 87에 상응하는 위치에서 Ser 또는 Thr

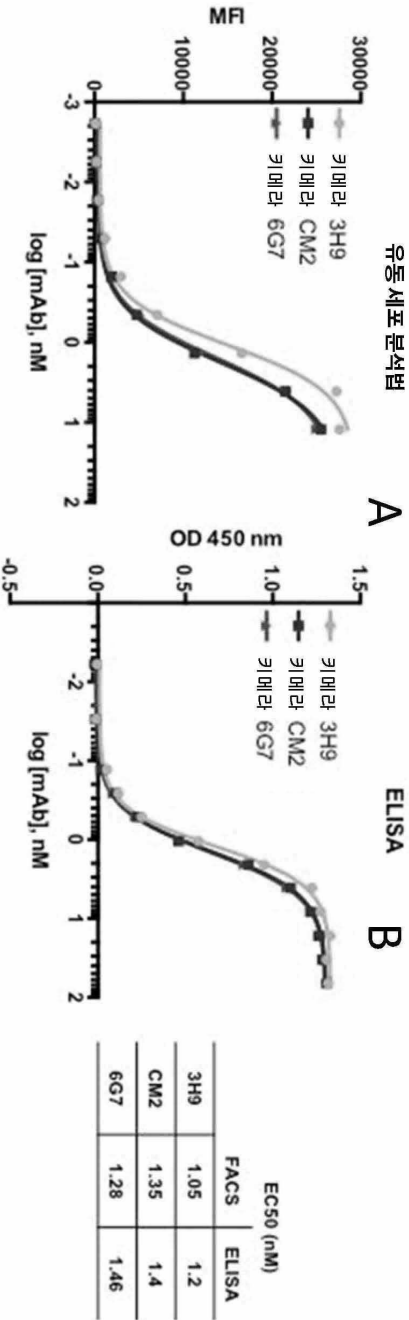
- [0622] 을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0623] 실시 양태 11. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 7, 서열 번호 17, 서열 번호 27, 서열 번호 31 및 서열 번호 57의 서열을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0624] 실시 양태 12. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 8, 서열 번호 18, 서열 번호 28, 서열 번호 32 또는 서열 번호 56의 서열을 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0625] 실시 양태 13. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 서열 번호 33에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0626] 실시 양태 14. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 59에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0627] 실시 양태 15. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 34에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 37에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0628] 실시 양태 16. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 35에 개시된 FR L1, 서열 번호 36에 개시된 FR L2, 서열 번호 38에 개시된 FR L3 및 서열 번호 39에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0629] 실시 양태 17. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 44에 개시된 FR L1, 서열 번호 45에 개시된 FR L2, 서열 번호 46에 개시된 FR L3 및 서열 번호 47에 개시된 FR L4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0630] 실시 양태 18. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 40에 개시된 FR H1, 서열 번호 41에 개시된 FR H2, 서열 번호 42에 개시된 FR H3 및 서열 번호 43에 개시된 FR H4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0631] 실시 양태 19. 실시 양태 1 내지 4 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 48에 개시된 FR H1, 서열 번호 49에 개시된 FR H2, 서열 번호 50에 개시된 FR H3 및 서열 번호 51에 개시된 FR H4를 포함하는 것인 CXCR2 항체.
- [0632] 실시 양태 20. 실시 양태 1 내지 19 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 IgG인 CXCR2 항체.
- [0633] 실시 양태 21. 실시 양태 1 내지 20 중 어느 하나의 실시 양태에 있어서, 상기 항체는 IgG4인 CXCR2 항체.
- [0634] 실시 양태 22. 실시 양태 1 내지 21 중 어느 하나의 실시 양태의 CXCR2 항체를 코딩하는 단리된 핵산.
- [0635] 실시 양태 23. 치료 유효량의 실시 양태 1 내지 21 중 어느 하나 실시 양태의 CXCR2 항체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0636] 실시 양태 24. 실시 양태 1 내지 21 중 어느 하나의 실시 양태의 CXCR2 항체를 포함하는 세포.
- [0637] 실시 양태 25. 염증성 질환 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 실시 양태 1 내지 21 중 어느 하나의 실시 양태의 CXCR2 항체를 대상체에 투여하여 상기 대상체에서 상기 염증성 질환 또는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

도면

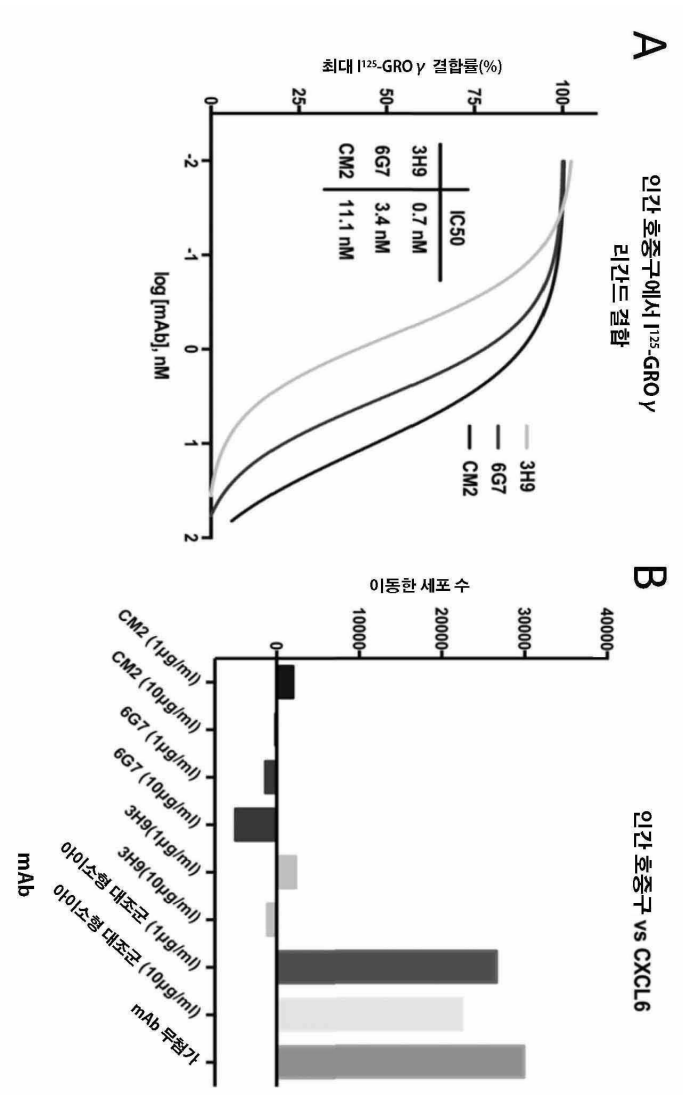
도면1



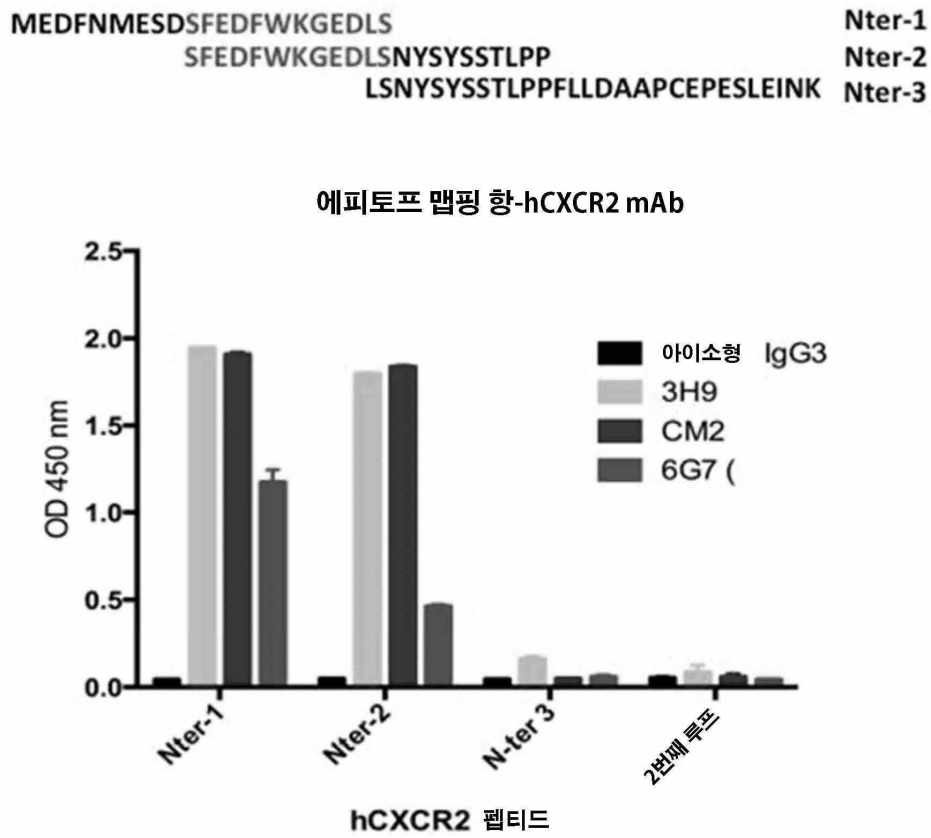
도면2



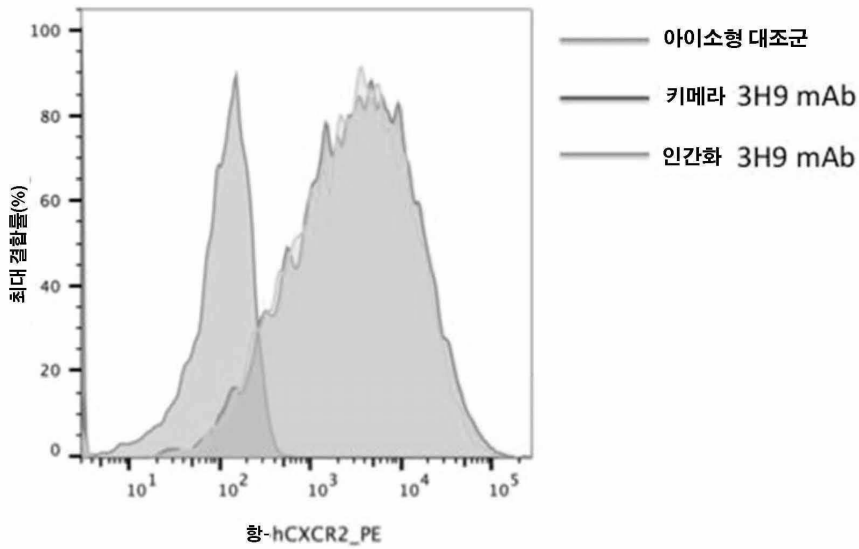
도면3



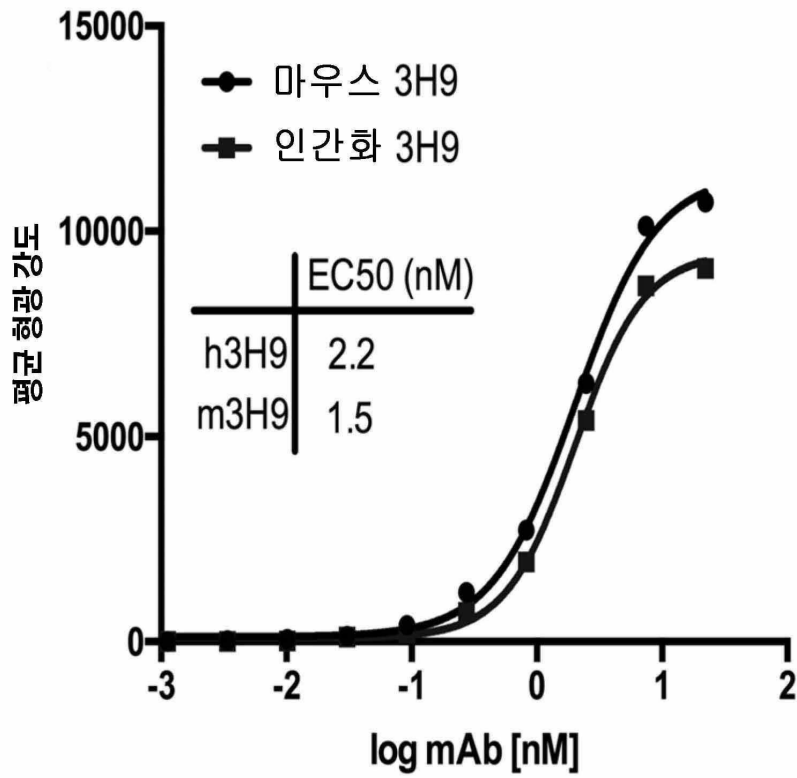
도면4



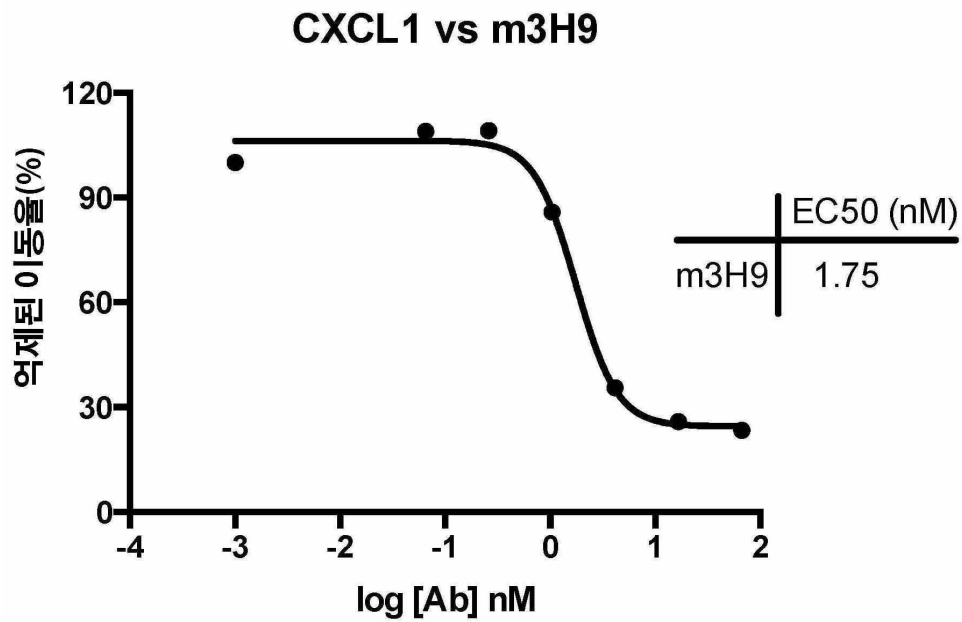
도면5



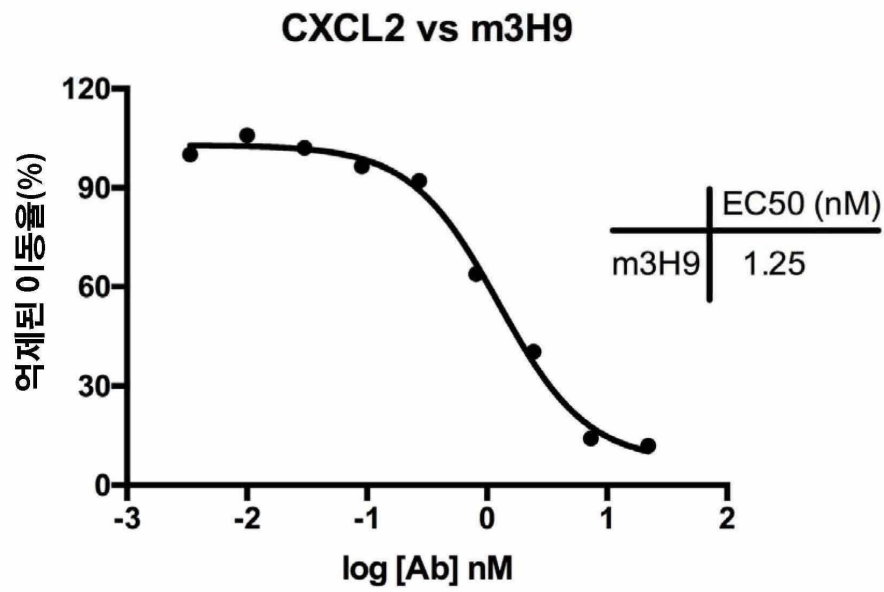
도면6



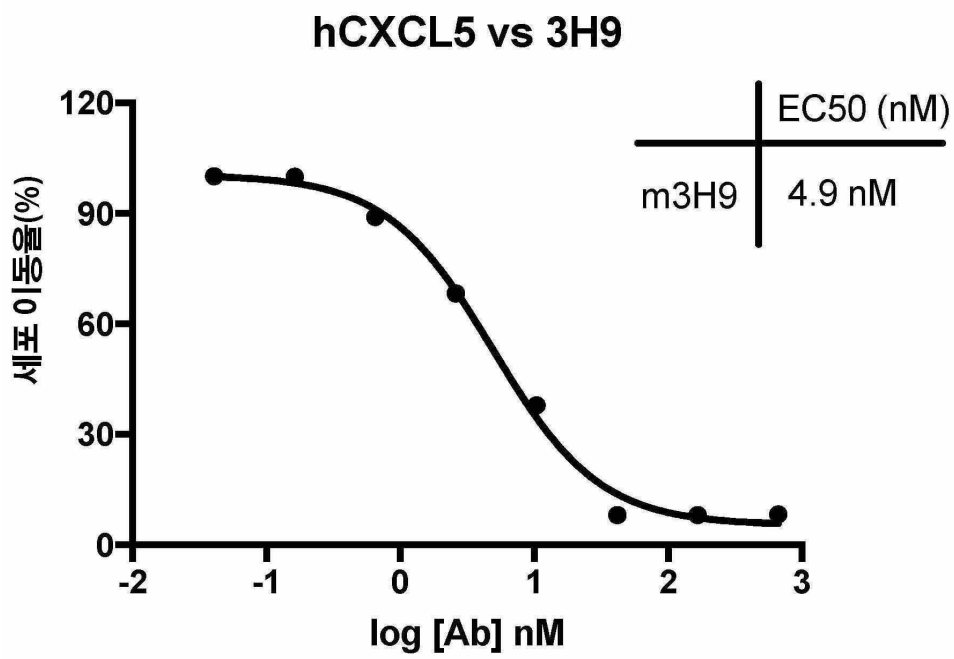
도면7



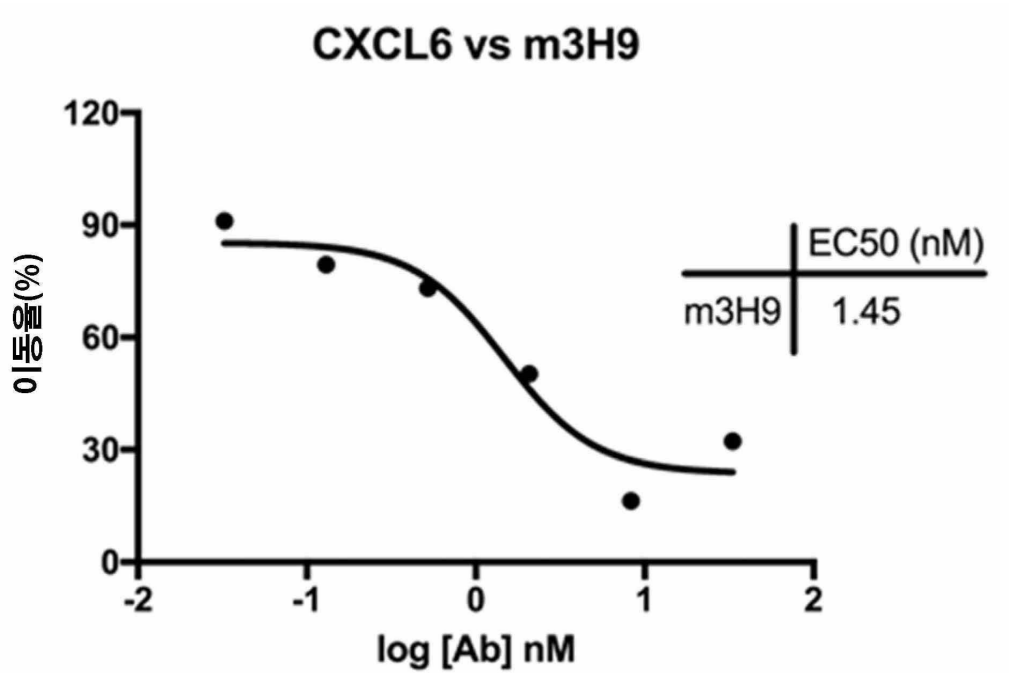
도면8



도면9



도면10



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Monash University  
Mackay, Charles R  
Robert, Remy M

<120> CXCR2 Antibodies and Uses Thereof

<130> 048517-532001WO

<150> AU 2017900656

<151> 2017-02-27

<160> 62

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 2

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 2

Lys Val Ser

1

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

Ser Gln Gly Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 4

Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Ser Trp

1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<400> 5

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 6

Ala Arg Ser Phe Leu Tyr Val Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 8

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile Asn Tyr Tyr Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 9

gttattgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagta gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacaatgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggtgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaggtac acatgttccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacgg 339

<210> 10

<211> 354  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 10  
 caggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg ctcttggtta cgcattcagt aactcctgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
  
 cctggaaagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagatggaaa tattaactac 180  
 tatgggaagt tcaaggacaa ggccacactg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct acttctgtgc aaggagtttt 300  
 ctctacgtgg actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354  
  
 <210> 11  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 11  
 Gln Thr Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr  
 1 5 10  
  
 <210> 12  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 12  
 Lys Val Ser  
 1  
 <210> 13  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 13

Ser Gln Gly Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Ser Trp

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 15

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile

1 5

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 16

Ala Arg Ser Phe Leu Tyr Val Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 17

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 17

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

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

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

<210> 18

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

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

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

65                    70                    75                    80  
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85	90	95	
Ala Arg Ser Phe Leu Tyr Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
100	105	110	
Thr Leu Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 19			
<211> 339			
<212> DNA			
<213> Artificial sequence			
<220><223> Synthetic Polynucleotide			
<400> 19			
gatgttgtga tgaccecaagc tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60		
atctcttgca ggtctagtca gacccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacaatgg	120		
tatctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt	180		
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc	240		
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaggtac acatgttcg	300		
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacgg	339		
<210> 20			
<211> 354			
<212> DNA			
<213> Artificial sequence			
<220><223> Synthetic Polynucleotide			
<400> 20			
caggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt	60		
tcttgaagg cttctggcta cgcattcagt aactcctgga tgaactgggt gaagcagagg	120		
cctggaaagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagatggaaa tattaactac	180		
tatgggaagt tcaaggacaa ggccacactg actgcagaca aatcctcaa cacagcctac	240		
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct acttctgtgc aaggagtttt	300		
ctctacgtgg actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	354		
<210> 21			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> Artificial sequence			

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 21

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 22

Lys Leu Ser

1

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 23

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 24

Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Ser Trp

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 25

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

Ala Arg Ser Phe Leu Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 27

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Leu Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 28

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile Asn Tyr Tyr Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 29

gatgctgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gaccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttaaatgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaactttc caaccgattt 180

tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggagcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggcctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcg 300  
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacgg 339

<210> 30

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 30

caggttcagc tgcagcagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt 60  
tcctgtaagg ctcttgagta cgcattcagt aactcctgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
cctggaaagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagatggaaa tattaactac 180  
tatgggaagt tcaaggacaa ggccacactg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac 240  
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct acttctgtgc aaggagtttt 300  
ctctacgtgt actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 31

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 31

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

Arg

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile Asn Tyr Tyr Gly Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Phe Leu Tyr Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 33

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 34

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 35

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 35

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 36

<211> 17

<212>

PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 37

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly

20 25 30

Val Tyr Phe Cys

35

<210> 38

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly

20 25 30

Val Tyr Phe Cys

35

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 39

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 40

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 41

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10 15

Arg

<210> 42

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 42

Asn Tyr Tyr Gly Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

1 5 10 15

Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp

20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys

35

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 43

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 44

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 44

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 45

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 46

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 46

Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15  
Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly

20 25 30  
Val Tyr Phe Cys

35

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 47

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 48

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 48

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 49

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10 15

Arg

<210> 50

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 50

Asn Tyr Tyr Gly Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

1 5 10 15

Ser Ala Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys

35

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 51

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 360

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 52

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys

1 5 10 15

Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe

20 25 30

Leu Leu Asp Ala Ala Pro Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys

35                      40                      45  
 Tyr Phe Val Val Ile Ile Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu  
 50                      55                      60  
 Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg  
 65                      70                      75                      80  
 Ser Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu  
 85                      90                      95  
 Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp  
  
 100                      105                      110  
 Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val  
 115                      120                      125  
 Asn Phe Tyr Ser Gly Ile Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg  
 130                      135                      140  
 Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr  
 145                      150                      155                      160  
 Leu Val Lys Phe Ile Cys Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu  
  
 165                      170                      175  
 Ala Leu Pro Val Leu Leu Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val  
 180                      185                      190  
 Ser Pro Ala Cys Tyr Glu Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg  
 195                      200                      205  
 Met Leu Leu Arg Ile Leu Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu  
 210                      215                      220  
 Leu Ile Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys  
  
 225                      230                      235                      240  
 Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val  
 245                      250                      255  
 Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu  
 260                      265                      270  
 Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg  
 275                      280                      285

Arg Asn His Ile Asp Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile

290

295

300

Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys

305

310

315

320

Phe Arg His Gly Leu Leu Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser

325

330

335

Lys Asp Ser Leu Pro Lys Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser

340

345

350

Ser Gly His Thr Ser Thr Thr Leu

355

360

<210> 53

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 53

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys

1

5

10

15

Gly Glu Asp Leu Ser

20

<210> 54

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 54

Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe Leu Leu Asp

1

5

10

15

Ala Ala Pro Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys

20

25

<210> 55

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 55

Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr

1 5 10 15

Ser Ser Thr Leu Pro Pro

20

<210> 56

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<

400> 56

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Ile Asn Tyr Tyr Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser

115

<210> 57

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 57

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Glu Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 58

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Ser Trp

1 5

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 60

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 60

Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys Gly Glu Asp Leu Ser

1 5 10

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 61

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 62

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 62

Cys Pro Pro Cys

1