



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134257
(43) 공개일자 2024년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/46 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/468 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7024380
(22) 출원일자(국제) 2022년12월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/082131
(87) 국제공개번호 WO 2023/122659
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
63/292,382 2021년12월21일 미국(US)

(71) 출원인
모텍스 테라퓨틱스, 인크.
미국 01760 매사추세츠 내틱 스트라스모어 로드 22
(72) 발명자
수, 링
미국 02459 매사추세츠 뉴턴 센터 사이프러스 스트리트 68
우, 란
미국 02467 매사추세츠 체스트넛 힐 풋스포드 로드 49
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

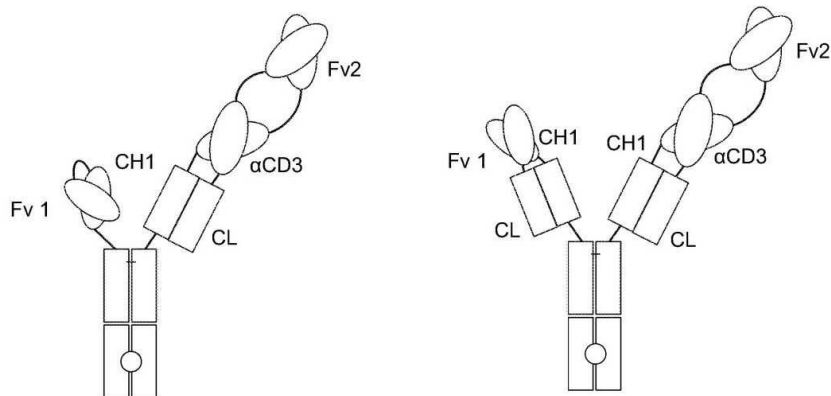
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 조건부로 활성화된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

특정한 구조적 특징을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 및 이의 항원 결합 단편)가 개시된다. 또한 이러한 폴리펩티드 복합체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 벡터; 이러한 폴리펩티드 복합체를 함유하는 세포, 약학적 조성물, 및 키트; 및 이러한 폴리펩티드 복합체를 사용하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자

승, 에드워드

미국 02155 매사추세츠 메드포드 하버드 스트리트
215 #30

양, 지용

미국 02459 매사추세츠 뉴턴 센터 사이프러스 스트리트 68

나벨, 게리 제이.

미국 33483 플로리다 텔레이 비치 빌라 팜 트레일 815

제르호니, 엘리야스

미국 33305 플로리다 포트 로더데일 유닛 에스
2004 엔. 오션 불러바드 2200

웨이, 로니 알.

미국 02493 매사추세츠 웨스턴 글렌 로드 376

천, 하오

미국 01720 매사추세츠 액튼 센티니얼 레인 6

그레시, 마크

미국 01760 매사추세츠 내틱 클라이슬러 로드 1 아
파트먼트 804

존스, 니콜라스

미국 01760 매사추세츠 내틱 스트라스모어 로드 22
모텍스 테라퓨틱스 내

명세서

청구범위

청구항 1

제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VH1-L2-Fc;

VH1-L3-VL1-L4-Fc;

VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는

VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc; 또는

VH3-L5-VH2-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VL2-L8-VL3-L9-CL; 또는

VL3-L8-VL2-L9-CL로 표시되는 구조를 갖고,

VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[heavy chain constant region 2, CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,

CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,

L1-L9는 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는

VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되,
 VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,
 CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,

L1-L9는 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 3

제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-CL; 또는
 VH1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH1-L2-CH1-L3-Fc; 또는
 VL1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc; 또는
 VH3-L4-VH2-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제4 폴리펩티드는

VL2-L7-VL3-L8-CL; 또는
 VL3-L7-VL2-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되,
 VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,
CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,
L1-L8은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 4

제3항에 있어서, 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제4 폴리펩티드는

VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖고,

VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경쇄를 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,

CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,

L1-L8은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 5

제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc;

VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는

VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc; 또는

VH4-L9-VH3-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VL3-L12-VL4-L13-CL; 또는

VL4-L12-VL3-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되,

VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,

CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,

L1-L13은 아미노산 링커이거나,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc;

VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는

VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH3-L9-VH4-CH1-Fc; 또는

VH4-L9-VH3-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VL3-L12-VL4-CL; 또는

VL4-L12-VL3-CL로 표시되는 구조를 갖되,

VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,
 CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,
 L1-L10은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 6

제5항에 있어서, 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는
 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되,
 VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,
 CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,
 L1-L13은 아미노산 링커이거나,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는
 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제3 폴리펩티드는

VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되,
 VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로,
 면역글로불린 경쇄를 포함하는 영역이고,
 CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,
 CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,
 L1-L10은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 7

제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;
 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc;
 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는
 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc;
 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc;
 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc; 또는
 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되,

VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
 VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
 Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로,
 면역글로불린 경쇄를 포함하는 영역이고,
 L1-L16은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 8

제7항에 있어서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는

VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는

VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

L1-L16은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 9

제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc;

VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc;

VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc;

VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc;

VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc;

VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc;

VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;

VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;

VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc;

VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc;

VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc;

VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc;

VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는

VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc;
 VL3-L45-VH4-L46-VL4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc;
 VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc;
 VH3-L50-VL4-L51-VH4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc;
 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc;
 VL3-L55-VH4-L56-VL4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc;
 VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc;
 VH3-L60-VL4-L61-VH4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc;
 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc;
 VL3-L65-VH4-L66-VL4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc;
 VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc;
 VH3-L71-VL4-L72-VH4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc;
 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc;
 VL3-L77-VH4-L78-VL4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc;
 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc; 또는

VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되,

VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,

CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,

L1-L88은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 10

제9항에 있어서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

상기 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc;

VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc;

VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc;

VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;

VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc;

VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는

VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

상기 제2 폴리펩티드는

VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc;

VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc;

VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc;

VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc;

VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc;

VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc;

VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는

VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되,

VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,

VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고,

CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고,

CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고,

L1-L88은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 길이가 0개 아미노산 내지 약 50개 아미노산인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 비면역원성인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 13

제1항 내지 12항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 공통 T세포 에피토프를 함유하지 않는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 절단형 링커는 기질 금속단백질분해효소[matrix metalloprotease, MMP], II형 막관통 세린 단백질분해효소, 또는 MMP 및 II형 막관통 세린 단백질분해효소에 의해 절단되는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 MMP는 MMP1, MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP13, 또는 이들의 조합인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 II형 막관통 세린 단백질분해효소는 매트립타제, 헵신, 또는 이들의 조합인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 매트립타제는 매트립타제 1, 매트립타제 2, 매트립타제 3, 또는 이들의 조합인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 절단형 링커는 우로키나제 또는 레구메인에 의해 절단되는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 절단형 링커는 GPAALV, GSGRKG, GPLGLTG, GPSGLVG, GLVGRKAG, GPAGLVG, GPAGLVSG, STRKAGG, ASTRKAG, 또는 ASTRKAGG(서열 번호 22-31), 또는 서열 번호 22-31 중 어느 하나와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 서열인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 21

[illegible]

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

CD3에 특이적으로 결합하는 상기 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 32, 40, 96, 433, 524, 667, 703, 739, 767, 803, 839, 851 및 859 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 번호 33, 41, 97, 434, 525, 668, 704, 740, 768, 804, 840, 852 및 860 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 번호 34, 42, 98, 435, 526, 669, 705, 741, 769, 805, 841, 853 및 861 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

CD3에 특이적으로 결합하는 상기 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 35, 44, 99, 446, 456, 466, 476, 520, 663, 699, 735, 763, 799, 835, 855 및 863 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 번호 36, 45, 100, 447(DT), 457(DT), 467(DT), 477(DT), 521, 664, 700, 736, 764, 800, 836, 856 및 864 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 번호 37, 46, 101, 448, 458, 468, 478, 522, 665, 701, 737, 765, 801, 837, 857 및 865 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, CD3에 특이적으로 결합하는 상기 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 38, 43, 102, 423, 432, 523, 666, 702, 738, 766, 802, 838, 850 및 858 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 상기 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 39, 47, 103, 422, 445, 455, 465, 475, 519, 662, 698, 734, 762, 798, 834, 854 및 862 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 종양 관련 항원[tumor-associated antigen, TAA]에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TAA는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCERIA, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1,

HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TD0, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

TAA에 특이적으로 결합하는 상기 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 64, 72, 80, 8104, 112, 120, 128, 389, 409, 419, 429, 659, 695, 731, 397, 508, 540, 552, 757, 793, 829, 875, 500, 749, 785, 821, 649, 685, 775, 847, 625, 641, 677, 713 및 867 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 번호 65, 73, 81, 89, 105, 113, 121, 129, 390, 410, 420, 430, 660, 696, 732, 398, 509, 541, 553, 758, 794, 830, 876, 501, 750, 786, 822, 650, 686, 776, 848, 626, 642, 678, 714 및 868 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 번호 66, 74, 82, 90, 106, 114, 122, 130, 391, 411, 421, 431, 661, 697, 733, 399, 510, 542, 554, 759, 795, 831, 877, 502, 751, 787, 823, 651, 687, 777, 849, 627, 643, 679, 715 및 869 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

TAA에 특이적으로 결합하는 상기 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 서열 번호 67, 75, 83, 91, 107, 115, 123, 131, 385, 405, 415, 441, 452, 462, 472, 655, 691, 727, 393, 486, 504, 536, 548, 753, 789, 825, 871, 879, 490, 496, 745, 781, 817, 645, 681, 771, 843, 621, 637, 673, 709 및 871 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 번호 68, 76, 84, 92, 108, 116, 124, 132, 386(YTS); 406(YTS), 416(YTS), 442(YTS), 453(YTS), 463(YTS), 473(YTS), 656, 692, 728, 394, 487(AT), 505(AT), 537, 549, 754, 790, 826, 872, 880, 491(DA), 497(DA), 746, 782, 818, 646, 682, 772, 844, 622, 638, 674, 710 및 872 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 번호 69, 77, 85, 93, 109, 117, 125, 133, 387, 407, 417, 443, 454, 464, 474, 657, 693, 729, 395, 488, 506, 538, 550, 755, 791, 827, 873, 881, 492, 498, 747, 783, 819, 647, 683, 773, 845, 623, 639, 675, 711 및 873 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, TAA에 특이적으로 결합하는 상기 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 70, 78, 86, 94, 102, 110, 118, 126, 134, 388, 408, 418, 428, 584, 658, 694, 730, 396, 403, 507, 539, 551, 756, 792, 883, 828, 866, 874, 499, 544, 556, 748, 784, 820, 528, 648, 684, 774, 846, 624, 640, 676 및 712 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, TAA에 특이적으로 결합하는 상기 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 서열 번호 71, 79, 87, 95, 103, 111, 119, 127, 135, 384, 404, 414, 440, 451, 461, 471, 583, 654, 690, 726, 392, 402, 485, 503, 535, 547, 752, 788, 824, 882, 870, 878, 489, 495, 543, 555, 744, 780, 816, 527, 644, 680, 770, 842, 620, 636, 672 및 708 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 자극 수용체는 CD28인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775, 847, 721 및 811 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 848, 722 및 812 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777, 849, 723 및 813 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771, 843, 717 및 807 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772, 844, 718 및 808 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773, 845, 719 및 809 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 39

제1항에 있어서, L5, L8, 또는 L5 및 L8은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 40

제39항에 있어서, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, VH1 및 VL1 및/또는 VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1 또는 VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 43

제3항에 있어서, L4, L7, 또는 L4 및 L7은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 44

제43항에 있어서, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, VH1 및 VL1 및/또는 VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, VH1 및 VL1 또는 VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 47

제5항에 있어서, L9, L12, 또는 L9 및 L12는 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 48

제47항에 있어서, VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, 및 VH3 및 VL3 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 TAA에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 51

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 52

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 53

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 54

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 55

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 56

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에

특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 57

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 58

제7항 또는 제8항에 있어서, L1, L3, 또는 L1 및 L3은 절단형 링커이거나, L5, L7, 또는 L5 및 L7은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 59

제7항 또는 제8항에 있어서, L9, L11, 또는 L9 및 L11은 절단형 링커이거나, L13, L15, 또는 L13 및 L15는 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 60

제59항 또는 제60항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및 VH4 및 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 62

제59항 또는 제60항에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 63

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역글로불린 경첩은 상부 경첩 영역, 중간 경첩 영역, 하부 경첩 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 65

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역은 적어도 하나의 knob-인투-홀(knob-into-hole) 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 66

제66항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 상기 knob-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는,

- (i) S354C 및 T366W의 knob 치환 및 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V의 홀 치환;
- (ii) L234A, L235A 및 P329A의 홀 치환;
- (iii) L234A 및 L235A의 홀 치환;
- (iv) M428L 및 N433S의 홀 치환;
- (v) M252Y, S254T 및 T256E의 홀 치환; 또는
- (vi) 이들의 조합을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

청구항 67

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 68

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 또는 제68항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 제68항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 제69항의 약학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트.

청구항 70

암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 제68항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 제69항의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 71

제71항에 있어서, 상기 암은 고형암인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 위암, 전립선암, 자궁경부암, 요로상피암, 또는 췌장암인, 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 암은 혈액암인, 방법.

청구항 74

제74항에 있어서, 상기 혈액암은 백혈병 또는 림프종인, 방법.

청구항 75

제75항에 있어서, 상기 백혈병 또는 림프종은 B세포 백혈병, B세포 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종[diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL], 소포림프종, 만성 림프구성 백혈병[chronic lymphocytic leukemia, CLL]/소림프구 림프종[small lymphocytic lymphoma, SLL], 외투세포림프종[mantle cell lymphoma, MCL], 버킷 림프종, 림프형질세포림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 전림프구성 백혈병[prolymphocytic leukemia, PLL], 또는 털세포 백혈병[hairy cell leukemia, HCL]인, 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는, 2021년 12월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/292,382호의 우선권 이익을 주장한다.

[0003]

전자적으로 제출된 서열 목록의 참조

[0004]

전자적으로 제출된 서열 목록(파일명: 4850_007PC02_SequenceListing_ST26; 크기: 1,326,277바이트; 및 생성일: 2022년 12월 20일)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005]

기술분야

[0006]

본 개시는 특정한 구조적 특징을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 및 이의 항원 결합 단편)에 관한 것이다. 본 개시는 또한 특정한 구조적 특징을 갖는 조건부로 활성화된 항원 결합 폴리펩티드 복합체

(예를 들어, 항체 및 이의 항원 결합 단편)에 관한 것이다. 추가로 본 개시는 이러한 폴리펩티드 복합체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 벡터; 이러한 폴리펩티드 복합체를 함유하는 세포, 약학적 조성물, 및 키트; 및 이러한 폴리펩티드 복합체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 면역요법은 면역 체계를 활성화하거나 억제하여 질환을 치료하는 것이다. 최근 수 년간, 면역요법은 특히 암과 감염성 질환을 치료할 수 있다는 기대에서 연구자들과 임상의들에게 큰 관심을 끌었다. 치료용 항체는 면역요법의 중요한 유형이다. 치료용 항체는 단일특이적일 수 있는데, 이는 하나의 항원이나 에피토프에 특이성을 갖는다는 의미이다. 치료용 항체는 또한 두 개의 서로 다른 항원이나 에피토프에 대해 특이성을 갖거나(즉, 이중특이적 항체) 또는 다수의 서로 다른 항원이나 에피토프에 대해 특이성을 갖도록(삼중특이적 항체, 사중특이적 항체 등) 조작되어 왔다. 또한 단일특이적, 이중특이적, 및 다중특이적 항체가 조합되어 복잡한 인간 질환, 예컨대, 암 및 감염성 질환을 치료하기 위한 다중 표적화 전략을 형성한다.
- [0008] 암 면역요법은 지난 수십 년간 엄청난 발전을 이루었다. 최근의 발전에는 관문 억제제 및 T세포 연결체가 포함된다. 2014년 블리나투모맙의 승인으로, 이중특이적 T세포 연결체는 차세대 항암 치료법에서 매우 활발한 분야가 되었다. 이중특이적 T세포 연결체는 표적 종양 세포상에 발현되는 항원을 인식하고 동시에 세포독성 T세포상의 T세포 수용체의 CD3 소단위를 연결하여, 세포독성 T세포에 의한 종양 세포 용해를 매개하는 인공 면역 시냅스로서 작용하는 항체이다.
- [0009] 이중특이적 T세포 연결체 항체는 항종양 효력이 높게 나타나지만, 또한 강력한 부작용, 특히 고형 종양 표적에 대한 종양 표적 외 독성[on-target, off-tumor toxicity]과 관련된 시토킨 방출 증후군[cytokine release syndrome, CRS]과 관련되고, 이는 이러한 항체의 치료 잠재력을 제한할 수 있다. 종양 표적 외 독성은, 이중특이적 T세포 연결체 항체가 암성 세포상에 발현되는 암 항원에 더하여 정상 조직에서 발견되는 세포상에 발현되는 암 항원과 결합하여, 세포독성 T세포를 정상 조직에 모집하고 정상 조직에 손상을 야기할 때 발생한다. 종양에만 특이적인 고형 종양 항원은 거의 없기 때문에 이러한 독성은 이중특이적 T세포 또는 자연 살해[natural killer, NK] 세포 연결체를 사용하는 암 면역요법에 큰 난제가 되고 있다.
- [0010] 종양 세포에 아주 근접하거나 종양 미세환경 내에 있는 경우에만 특이적 표적 분자 또는 표적 분자의 조합에 결합할 수 있고 세포독성 T세포를 활성화할 수 있는 이중특이적 또는 다중특이적 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 필요하다. 관리 가능한 이상 사례[adverse event, AD]로 높은 효능을 보이는 동시에 더 넓은 치료범위[therapeutic window] 및 더 나은 내약성을 보이는 이중특이적 또는 다중특이적 T세포 연결체 항체가 더 필요하다.

발명의 내용

- [0011] 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 본원에 제공되되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; VH1-L1-VL1-L2-Fc; VH1-L3-VL1-L4-Fc; 또는 VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc 또는 VH3-L5-VH2-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL 또는 VL3-L8-VL2-L9-CL로 표시되는 구조를 갖고, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[heavy chain constant region 2, CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다.
- [0012] 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 본원에 제공되되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL 또는 VH1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc 또는 VL1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc 또는 VH3-L4-VH2-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드 VL2-L7-VL3-L8-CL 또는 VL3-L7-VL2-L8-CL로 표시되는 구조를 갖고, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산

링커이다.

[0013] 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 본원에 제공되
되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-
VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-
VH4-L10-CH1-L11-Fc 또는 VH4-L9-VH3-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-
L13-CL 또는 VL4-L12-VL3-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는
제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린
경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변
영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면
역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포
함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은
아미노산 링커이다.

[0014] 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 본원에 제공되
되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-
VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-
VH4-CH1-Fc; 또는 VH4-L9-VH3-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL; 또는 VL4-
L10-VL3-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경
쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로
불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역
2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면
역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다.

[0015] 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 본원에 제공되되, 제1 폴리펩티
드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc;
또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-
VH3-L12-Fc; VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc; VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc; 또는 VH3-L13-VL4-
L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불
린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고,
VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로
결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불
린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,
VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로
결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄
불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다.

[0016] 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체가 본원에 제공되되, 제1 폴리펩티
드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-
L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-
Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-
L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-
L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-
L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-
L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-
L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-
VH3-L48-CH1-L49-Fc; VL3-L45-VH4-L46-VL4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-
L54-Fc; VH3-L50-VL4-L51-VH4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VL3-
L55-VH4-L56-VL4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VH3-L60-VL4-L61-VH4-
L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VL3-L65-VH4-L66-VL4-L67-VH3-
L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VH3-L71-VL4-L72-VH4-L73-VL3-
L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; VL3-L77-VH4-L78-VL4-L79-VH3-

L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc; 또는 VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다.

[0017] 일부 양태에서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 길이가 0개 아미노산 내지 약 50개 아미노산이다. 일부 양태에서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 비면역원성이다. 일부 양태에서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 공통 T세포 에피토프를 함유하지 않는다.

[0018] 일부 양태에서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 절단형 링커이다. 일부 양태에서, 절단형 링커는 기질 금속단백질 분해효소[matrix metalloprotease, MMP], II형 막관통 세린 단백질분해효소, 또는 MMP 및 II형 막관통 세린 단백질분해효소에 의해 절단된다. 일부 양태에서, MMP는 MMP1, MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP13, 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, II형 막관통 세린 단백질분해효소는 매트립타제, 헵신, 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 매트립타제는 매트립타제 1, 매트립타제 2, 매트립타제 3, 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 절단형 링커는 우로키나제 또는 레구메인에 의해 절단된다.

[0019] 일부 양태에서, 절단형 링커는 GPAALV, GSGRKG, GPLGLTG, GPSGLVG, GLVGRKAG, GPAGLVG, GPAGLVSG, STRKAGG, ASTRKAG, 또는 ASTRKAGG(서열 번호 22-31), 또는 서열 번호 22-31 중 어느 하나와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 서열이다. 일부 양태에서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 g, a, gss, asg, ggssg, gssgs, gtvaa, asggs, astgg, ggsgs, asggsg, ggsgssg, ggsggssgss, sggsgssggs, ggsggsgsggggsasgsg, ggsggsgsggggsasgsg, gggsgsgggsgsgsgsgsgsgs, gggsgsgsgsgsggggsasgsg, gggsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, sgsgssggsgsgsgsgsgsgsgs, ggsgssggsgsgsgsgsgsgsgs, gggsgsgsgsgsgsgssggsgsgggsgsgggsgsgggsgsgggsgs, gggsgsgsgsgsgsgssggsgsgggsgsgggsgsgggsssss, 또는 gggsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsssgs(서열 번호 1-21)의 아미노산 서열 또는 서열 번호 444, 567, 576(GGS) 및 607 중 어느 하나, 또는 서열 번호 1-21 중 어느 하나와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 서열 또는 서열 번호 444, 567, 576(GGS) 및 607 중 어느 하나를 포함한다.

[0020] 일부 양태에서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합한다.

[0021] 일부 양태에서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 32, 40, 96, 433, 524, 667, 703, 739, 767, 803, 839, 851 및 859 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 33, 41, 97, 434, 525, 668, 704, 740, 768, 804, 840, 852 및 860 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 34, 42, 98, 435, 526, 669, 705, 741, 769, 805, 841, 853 및 861 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 35, 44, 99, 446, 456, 466, 476, 520, 663, 699, 735, 763, 799, 835, 855 및 863 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36, 45, 100, 447(DT), 457(DT), 467(DT), 477(DT), 521, 664, 700, 736, 764, 800, 836, 856 및 864 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 37, 46, 101, 448, 458, 468, 478, 522, 665, 701, 737, 765, 801, 837, 857 및 865 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 38, 43, 102, 423, 432, 523, 666, 702, 738, 766, 802, 838, 850 및 858 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 39, 47, 103, 422, 445, 455, 465,

475, 519, 662, 698, 734, 762, 798, 834, 854 및 862 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0022]

일부 양태에서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 종양 관련 항원[tumor-associated antigen, TAA]에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, TAA는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렘틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, TAA는 cMet이다. 일부 양태에서, TAA는 Trop2이다.

[0023]

일부 양태에서, TAA에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 64, 72, 80, 88, 104, 112, 120, 128, 389, 409, 419, 429, 659, 695, 731, 397, 508, 540, 552, 757, 793, 829, 875, 500, 749, 785, 821, 649, 685, 775, 847, 625, 641, 677 및 713 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 65, 73, 81, 89, 105, 113, 121, 129, 390, 410, 420, 430, 660, 696, 732, 398, 509, 541, 553, 758, 794, 830, 876, 501, 750, 786, 822, 650, 686, 776, 848, 626, 642, 678 및 714 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 66, 74, 82, 90, 106, 114, 122, 130, 391, 411, 421, 431, 661, 697, 733, 399, 510, 542, 554, 759, 795, 831, 877, 502, 751, 787, 823, 651, 687, 777, 849, 627, 643, 679 및 715 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, TAA에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 서열 번호 67, 75, 83, 91, 107, 115, 123, 131, 385, 405, 415, 441, 452, 462, 472, 655, 691, 727, 393, 486, 504, 536, 548, 753, 789, 825, 871, 879, 490, 496, 745, 781, 817, 645, 681, 771, 843, 621, 637, 673 및 709 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 68, 76, 84, 92, 108, 116, 124, 132, 386(YTS); 406(YTS), 416(YTS), 442(YTS), 453(YTS), 463(YTS), 473(YTS), 656, 692, 728, 394, 487(AT), 505(AT), 537, 549, 754, 790, 826, 872, 880, 491(DA), 497(DA), 746, 782, 818, 646, 682, 772, 844, 622, 638, 674 및 710 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 69, 77, 85, 93, 109, 117, 125, 133, 387, 407, 417, 443, 454, 464, 474, 657, 693, 729, 395, 488, 506, 538, 550, 755, 791, 827, 873, 881, 492, 498, 747, 783, 819, 647, 683, 773, 845, 623, 639, 675 및 711 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, TAA에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 70, 78, 86, 94, 102, 110, 118, 126, 134, 388, 408, 418, 428, 584, 658, 694, 730, 396, 403, 507, 539, 551, 756, 792, 828, 883, 866, 874, 499, 544, 556, 748, 784, 820, 528, 648, 684, 774, 846, 624, 640, 676 및 712 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, TAA에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 서열 번호 71, 79, 87, 95, 103, 111, 119, 127, 135, 384, 404, 414, 440, 451, 461, 471, 583, 654, 690, 726, 392, 402, 485, 503, 535, 547, 752, 788, 824, 870, 878, 489, 495, 543, 555, 744, 780, 816, 882, 527, 644, 680, 770, 842, 620, 636, 672 및 708 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0024]

일부 양태에서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에

서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 면역 자극 수용체는 CD28이다.

[0025] 일부 양태에서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, L5, L8, 또는 L5 및 L8은 절단형 링커이다. 일부 양태에서, L4, L7, 또는 L4 및 L7은 절단형 링커이다. 일부 양태에서, L9, L12, 또는 L9 및 L12는 절단형 링커이다. 일부 양태에서, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1 및/또는 VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1 또는 VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, 및 VH3 및 VL3 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 TAA에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD19에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD19에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD19에 특이적으로 결합한다.

[0027] 일부 양태에서, L1, L3, 또는 L1 및 L3은 절단형 링커이거나, L5, L7, 또는 L5 및 L7은 절단형 링커이다. 일부 양태에서, L9, L11, 또는 L9 및 L11은 절단형 링커이거나, L13, L15, 또는 L13 및 L15는 절단형 링커이다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및 VH4 및 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD28에 특이적으로 결합한다.

[0028] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0029] 일부 양태에서, 면역글로불린 경첩은 상부 경첩 영역, 중간 경첩 영역, 하부 경첩 영역, 또는 이들의 조합을 포

함한다.

- [0030] 일부 양태에서, Fc 영역은 적어도 하나의 뉴-인투-홀 변형을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고, 뉴-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, (i) S354C 및 T366W의 뉴 치환 및 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V의 홀 치환; (ii) L234A, L235A 및 P329A의 홀 치환; (iii) L234A 및 L235A의 홀 치환; (iv) M428L 및 N433S의 홀 치환; (v) M252Y, S254T 및 T256E의 홀 치환; 또는 (vi) 이들의 조합을 포함한다.
- [0031] 또한 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.
- [0032] 또한 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 또는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0033] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 약학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.
- [0034] 또한 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 약학적 조성물 또는 키트, 또는 이들의 조합의 특정 사용 방법이 본원에 제공된다. 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 암은 고형암이다. 일부 양태에서, 암은 유방암, 폐암, 위암, 전립선암, 자궁경부암, 요로상피암, 또는 췌장암이다. 일부 양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일부 양태에서, 백혈병 또는 림프종은 B세포 백혈병, B세포 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종[diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL], 소포림프종, 만성 림프구성 백혈병[chronic lymphocytic leukemia, CLL]/소림프구 림프종[small lymphocytic lymphoma, SLL], 외투 세포림프종[mantle cell lymphoma, MCL], 버킷 림프종, 림프형질세포림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 전림프구성 백혈병[prolymphocytic leukemia, PLL], 또는 털세포 백혈병[hairy cell leukemia, HCL]이다.

도면의 간단한 설명

- [0035] **도 1a**는 차폐 삼중특이적 T세포 연결체의 구성을 도시한다. Fv1-Fv2는 종양 관련 항원[tumor-associated antigen, TAA] 또는 면역 공동 자극 수용체에 대항한다. 제3 Fv는 CD3을 표적화한다.
- 도 1b**는 차폐 사중특이적 T세포 연결체의 구성을 도시한다. Fv1-Fv3은 종양 관련 항원[TAA] 또는 면역 공동 자극 수용체에 대항한다. 제4 Fv는 CD3을 표적화한다.
- 도 2**는 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자의 시험관 내 절단의 SDS-PAGE 결과를 나타낸다. 분자는 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9 단백질분해효소로 처리하였다.
- 도 3**는 단백질분해효소 처리 여부와 함께, 도 2에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)의 ELISA 결합 결과를 나타낸다. 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9에 의해 절단되거나 절단되지 않은 분자를 Trop2 및 cMet에 대한 결합 친화성에 관하여 시험하였다.
- 도 4**는 단백질분해효소 처리 여부와 함께, 도 2에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)의 ELISA 결합 결과를 나타낸다. 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9에 의해 절단되거나 절단되지 않은 분자를 CD28에 대한 결합 친화성에 관하여 시험하였다.
- 도 5**는 단백질분해효소 처리 여부와 함께, 도 2에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)의 ELISA 결합 결과를 나타낸다. 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9에 의해 절단되거나 절단되지 않은 분자를 CD3에 대한 결합 친화성에 관하여 시험하였다.
- 도 6**은 두 명의 공여자(KP63250 및 KP63251)의 PBMC에서 얻은, 도 2에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자, 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)에 의해 매개되는 말초 혈액 단핵 세포[peripheral blood mononuclear cell, PBMC](E:T:10:1)에 의한 HCC1954 종양 세포의 세포용해를 나타낸다.
- 도 7**은 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3의 각각의 표적에 대한, 도시한 바와 같이 예시적인 비차폐 사중특이적 분자, 또는 음성 동종형(hIgG1LALPA) 대조군의 ELISA 결합 결과를 나타낸다.
- 도 8**은 두 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 CD2+ T세포의 예시적인 비차폐 사중특이적 분자, 또는 음성 동

중형(IgG1LALPA) 대조군에 의한 CD69+ 활성화를 나타낸다.

도 9는 MX612 및 MX613의 이들의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 ELISA 결합 결과(OD650)를 나타낸다. 이러한 표적에 결합하지 않는 대조군 항체(대조군 IgG)의 결과도 나타낸다.

도 10은 생물층 간섭계로 측정된, MX612의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 동시 공동결합을 나타낸다.

도 11은 생물층 간섭계로 측정된, MX446의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 동시 공동결합을 나타낸다.

도 12는 CD4+ 및 CD8+ T세포(CD69+)를 활성화하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 13a 내지 도 13b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 14a 내지 도 14b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. HCC1954 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 15a 내지 도 15b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. BT20 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 16a 내지 도 16b는 PBMC(E:T 5:1)에서 얻은 예시적인 비차폐 사중특이적 분자 또는 음성 대조군에 의한 종양 세포주의 세포용해를 나타낸다. HCC1954, BT-20, HCC1143 및 HCC70 유방암 세포, PC3 및 DU145 전립선암 세포, 및 Hs746T 및 N87 위암 세포를 사용하였다. MX446 및 MX612로 처리한 다음 세포 용해율 및 pM 기준 EC50 값을 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

도 17은 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의해 매개되는 다양한 종양 세포주의 세포용해 효력을 요약한다.

도 18a 내지 도 18c는 생물층 간섭계로 측정된 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 이들의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 결합을 나타낸다. MX974(**도 18a**), MX975(**도 18b**) 및 MX976(**도 18c**)으로 처리한 세포에 대한 결과를 나타낸다.

도 19는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 HCC1954 종양 세포의 세포용해를 나타낸다. PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 MX974, MX975 및 MX976 또는 음성 대조군에 의해 매개되는 세포용해를 37 °C에서 48 및 72 시간 인큐베이션 후 대표 공여자에게서 측정하였다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

도 20은 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한, PBMC에서 얻은 CD4+ 및 CD8+ T세포(CD69+)의 활성화를 나타낸다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX444 또는 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 공여자의 CD69+ 세포의 백분율로 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 21a 내지 도 21b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 22a 내지 도 22b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

도 23a 내지 도 23b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. HCC1954 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; ‘- Ct1’)의 결과도 나타낸다.

도 24a 내지 도 24b는 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. BT20 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; ‘- Ct1’)의 결과도 나타낸다.

도 25는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의해 매개되는 다양한 종양 세포주의 세포용해 효력을 요약한다.

도 26은 MX433, MX434, MX435 및 MX436의 구조를 나타낸다.

도 27은 ELISA로 시험한 바와 같이, 예시적인 비차폐 사중특이적 분자 MX433, MX434, MX435 및 MX436의 이들의 표적에 대한 결합 능력을 나타낸다. hCD19, hCD28 및 hCD3에 대한 결합 결과를 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

도 28은 MX647, MX648, MX685 및 MX686의 구조를 나타낸다.

도 29는 ELISA로 시험한 바와 같이, 예시적인 비차폐 사중특이적 분자 MX647, MX648, MX685 및 MX686의 이들의 표적에 대한 결합 능력을 나타낸다. hCD19, hCD28 및 hCD3에 대한 결합 결과를 나타낸다.

도 30은 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 표면 염색을 나타낸다. 시험한 분자는 MX647, MX789, MX788, MX787, MX786, MX685, MX793, MX792, MX791 및 MX790이었다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)을 사용한 염색도 나타낸다.

도 31은 MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790의 구조를 나타낸다.

도 32는 T세포(CD69+)를 활성화하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 나타낸다. 시험한 분자는 MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790이었다. 종양 세포의 부재하에 MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790으로 처리한 다음 대표 공여자의 PBMC에서 얻은 CD69+ 세포의 백분율을 나타낸다. pM 기준 EC50 값 및 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

도 33은 PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790 또는 음성 대조군(hIgG1LALPA)에 의해 매개되는 세포용해의 측정을 나타낸다. 항체 농도의 증가와 함께 용해율로 결과를 나타낸다. pM 기준 EC50 및 Rmax 값도 나타낸다.

도 34는 표적 종양 세포의 부재하에 8 pM 또는 40 pM MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790으로 처리한 다음 대표 공여자의 PBMC에서부터의 시토킨 방출을 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

도 35는 Z-138 종양 세포의 존재하에 8 pM 또는 40 pM MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790으로 처리한 다음 대표 공여자의 PBMC에서부터의 시토킨 방출을 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

도 36은 예시적인 삼중특이적 분자 MX848, MX856 및 MX857의 hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 표면 염색을 나타낸다. 음성 대조군(대조군)을 사용한 염색도 나타낸다.

도 37은 두 명의 대표 공여자(E:T:3:1)의 PBMC에서 얻은 MX857 또는 음성 대조군(hIgG1LALPA)에 의해 매개되는 Z-138 종양 세포의 시험관 내 세포용해를 나타낸다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 나타낸다.

도 38은 hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 12.5 nM MX846, MX854 및 MX855의 표면 염색을 나타낸다. 음성 대조군(대조군)을 사용한 염색도 나타낸다.

도 39a 내지 도 39b는 hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 12.5 nM MX850, MX851, MX852 및 MX853의 표면 염색을 나타낸다. 음성 대조군(대조군)을 사용한 염색도 나타낸다.

도 40은 MX855에 의해 매개되는 Z-138 종양 세포의 시험관 내 세포용해를 나타낸다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 나타낸다.

도 41a 내지 도 41b는 생물층 간섭계에 의한 MX977 및 MX978의 이들의 표적 CD20, CD19, CD28 및 CD3에 대한 결합을 나타낸다.

도 42는 hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 12.5 nM MX977 및 MX978의 표면 염색을 나타낸다. 음성 대조군

(hIgGLALAPA)을 사용한 염색도 나타낸다.

도 43은 대표 공여자의 PBMC(E:T:5:1)에서 얻은 MX977, MX978 또는 음성 대조군(hIgG1LALAPA)에 의해 매개되는 톨레도(Toledo) 종양 세포의 시험관 내 세포용해를 나타낸다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 발명은 개선된 특성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 발명은 팔[arm]별로 단일 폴리펩티드와 발현되고, 임의로 특이적 아미노산 링커의 추가로 발현되는 상보적인 자가 조립 중쇄 및 경쇄의 발현을 통해 다중특이적 다기능성 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 생성을 가능하게 한다. 이러한 다기능성 때문에, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 선택성 또는 관용[breadth]/중화를 위해 표적 분자의 특이적 조합에 결합하고, 두 개 이상의 세포 유형을 모으고, 표적을 모아 활성화 신호를 전달하고, 질환 미세환경을 변형하고, 개선된 효력을 위해 결합력을 향상시킬 수 있다.
- [0037] 개시의 양태에 관한 다양한 용어는 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어는 달리 명시되지 않는 한, 당업계에서 통용되는 의미를 갖도록 한다. 다른 특이적으로 정의된 용어는 본원에 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석되어야 한다.
- [0038] **정의**
- [0039] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '항원 결합 폴리펩티드 복합체'는 두 개, 세 개, 네 개 이상의 연관된 폴리펩티드 그룹을 지칭하되, 적어도 하나의 폴리펩티드는 하나 이상의 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는다. 항원 결합 폴리펩티드 복합체에는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0040] 용어 '항체'는 항원에 특이적으로 결합하고 이화화 결합에 의해 상호 연결된 적어도 두 개의 중[H]쇄 및 두 개의 경[L]쇄를 포함하는 당단백질 면역글로불린을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 각각의 H쇄는 (본원에서 VH로 약칭되는) 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 세 개의 불변 도메인인 CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각각의 L쇄는 (본원에서 VL로 약칭되는) 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 불변 도메인인 CL을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역[framework region, FR]으로 명명되는 더욱 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역[complementarity determining region, CDR]으로 명명되는 초가변 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복시-말단까지 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 배열되는 세 개의 CDR 및 네 개의 FR을 포함한다. 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 항원과 상호 작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 효과기 세포) 및 고전 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 중쇄는 C-말단 리신을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, 가변 영역의 아미노산은 카바트(Kabat) 번호 체계를 사용하여 번호를 매기고, 불변 영역의 아미노산은 EU 체계를 사용하여 번호를 매긴다.
- [0041] 용어 '단클론 항체'는 본원에 사용된 바와 같이, B-세포의 단일 클론에 의해 생성되고 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 이와 대조적으로, 용어 '다클론 항체'는 상이한 B-세포에 의해 생성되고 동일한 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항체 집단을 지칭한다. 용어 '항체'는 예를 들어, 단클론 항체 및 다클론 항체, 키메라 항체 및 인간화 항체, 인간 항체 또는 비인간 항체, 완전 합성 항체, 및 단일 쇠 항체를 포함한다. 비인간 항체는 인간에서 이의 면역원성을 감소시키기 위해 재조합 방법을 통해 인간화될 수 있다.
- [0042] 항체는 (예를 들어, 돌연변이, 결실, 치환, 비항체 모이어티에 대한 접합에 의해) 변경된 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 (자연 발생 항체와 비교하여) 항체의 특성(예를 들어, 기능적 특성)을 변화시키는 하나 이상의 변이체 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자에서의 반감기, 효과기 기능, 및/또는 항체에 대한 면역 반응에 영향을 미치는 다수의 이러한 변경은 당업계에 알려져 있다. 용어 항체는 또한 적어도 하나의 항체 유래 항원 결합 부위를 포함하는 인공 폴리펩티드 작제물을 포함한다.
- [0043] '항원 결합 단편'은 전체 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편 또는 부분을 지칭한다. 항체의 항원 결합 작용은 전장 항체의 단편 또는 부분에 의해 실행될 수 있는 것으로 나타났다. 항원 결합 단편은 온전한 항체의 항원성 결정 영역(예를 들어, 상보성 결정 영역[CDR])을 함유할 수 있다. 항체의 항원 결합 단편의 예에는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 선형 항체, 및 단일 쇠 항체가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 항체의 항원 결합 단편은 임의의 동물 종, 예컨대, 설치류(예를 들어,

마우스, 래트 또는 햄스터) 및 인간에서 유래할 수 있거나 인공적으로 생성될 수 있다.

- [0044] 또한, Fv 단편의 두 개의 도메인인 VL 및 VH는 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 VL 영역 및 VH 영역이 1가 분자(단일 체 Fv[single chain Fv, scFv])로 알려짐, 문헌[Bird et al.(1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al.(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조)를 형성하도록 짝지어지는 단일 단백질 체로서 생성되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 결합될 수 있다. 이러한 단일 체 항체는 또한 항체의 '항원 결합 단편'이라는 용어 내에 포괄하고자 한다.
- [0045] 항원 결합 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항원 결합 단편은 재조합 DNA 기술을 통해서나 온전한 면역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다.
- [0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '가변 영역'은 전형적으로 항체의 일부, 일반적으로, 경쇄 또는 중쇄의 일부, 전형적으로 성숙 중쇄에서 약 아미노-말단 110 내지 120개의 아미노산, 또는 110 내지 125개의 아미노산과 성숙 경쇄에서 약 90 내지 115개의 아미노산을 지칭하고, 이는 항체 중에서 서열이 광범위하게 상이하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다. 서열의 가변성은 상보성 결정 영역[CDR]으로 불리는 영역에 집중되는 반면, 가변 도메인에서 더 고도로 보존된 영역은 프레임워크 영역[FR]으로 불린다. 임의의 특정 기전이나 이론에 얽매하고자 함은 아니지만, 경쇄 및 중쇄의 CDR은 항원과의 항체의 상호 작용 및 특이성을 주로 담당한다고 여겨진다. 일부 양태에서, 가변 영역은 포유류 가변 영역, 예를 들어 인간, 마우스 또는 토끼 가변 영역이다. 일부 양태에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐와 CDR 및 인간 프레임워크 영역[FR]을 포함한다. 일부 양태에서, 가변 영역은 영장류(예를 들어, 비인간 영장류) 가변 영역이다. 일부 양태에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐와 CDR 및 영장류(예를 들어, 비인간 영장류) 프레임워크 영역[FR]을 포함한다.
- [0047] 용어 '상보성 결정 영역' 또는 'CDR'은 본원에 사용된 바와 같이, 서열에서 초가변적이고/이거나 구조적으로 정의된 루프(초가변 루프)를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 지칭한다. 항체는 여섯 개의 CDR, 예를 들어 VH에 세 개, VL에 세 개를 포함할 수 있다.
- [0048] 용어 'VL', 'VL 영역', 및 'VL 도메인'은 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 경쇄 가변 영역을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 일부 양태에서, VL 영역은 제1 경쇄 가변 영역을 나타내는 VL1, 제2 경쇄 가변 영역을 나타내는 VL2, 제3 경쇄 가변 영역을 나타내는 VL3 등으로 본원에서 지칭된다. 열거된 VL 영역(예를 들어, VL1)은 또 다른 열거된 VL 영역(예를 들어, VL2)과 동일하거나 상이한 항원 결합 특성 및/또는 동일하거나 상이한 서열을 가질 수 있다.
- [0049] 용어 'VH', 'VH 영역', 및 'VH 도메인'은 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 가변 영역을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 일부 양태에서, VH 영역은 제1 중쇄 가변 영역을 나타내는 VH1, 제2 중쇄 가변 영역을 나타내는 VH2, 제3 중쇄 가변 영역을 나타내는 VH3 등으로 본원에서 지칭된다. 열거된 VH 영역(예를 들어, VH1)은 또 다른 열거된 VH 영역(예를 들어, VH2)과 동일하거나 상이한 항원 결합 특성 및/또는 동일하거나 상이한 서열을 가질 수 있다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같이, '카바트 번호' 및 유사한 용어는 당업계에서 인식되고 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 아미노산 잔기에 번호를 매기는 체계를 지칭한다. 일부 양태에서, CDR은 카바트 번호 체계에 따라 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kabat EA & Wu TT(1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391] 및 문헌[Kabat EA et al.,(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]을 참조한다). 카바트 번호 체계를 사용하면, 항체 중쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 31 내지 35번(CDR1), 아미노산 위치 50 내지 65번(CDR2), 및 아미노산 위치 95 내지 102번(CDR3)에 존재하고, CDR1은 임의로 35번(카바트 번호 체계에서 35A 및 35B로 지칭됨) 다음에 하나 또는 두 개의 추가 아미노산을 포함할 수 있다. 카바트 번호 체계를 사용하면, 항체 경쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 24 내지 34번(CDR1), 아미노산 위치 50 내지 56번(CDR2), 및 아미노산 위치 89 내지 97번(CDR3)에 존재한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '불변 영역' 또는 '불변 도메인'은 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 일부, 예를 들어 항체의 항원에 대한 결합에 직접 관여하지는 않지만 다양한 효과기 기능, 예컨대 Fc 영역과의 상호 작용을 나타낼 수 있는 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단 부분을 지칭하기 위해 상호 교환 가능하게 사용된다. 불변 영역은 일반적으로 가변 영역에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체-의존성 세포-매개 세포독성

[antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC], 항체-의존성 세포 식균작용[antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP] 및 보체-의존성 세포독성[complement-dependent cytotoxicity, CDC]에 충분한 불변 영역 또는 이의 부분을 포함한다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '단편 결정화 가능 영역', 'Fc 영역', 또는 'Fc 도메인'은 Fc 수용체로 불리는 세포 표면 수용체 및 보체계의 일부 단백질과 상호 작용하는 항체의 꼬리 영역을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. Fc 영역은 전형적으로 CH2 및 CH3 영역, 및 임의로 면역글로불린 경첩[hinge]을 포함한다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '면역글로불린 경첩', '경첩', '경첩 도메인' 또는 '경첩 영역'은 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 Fab 및 Fc 부분 사이의 중쇄 스트레치를 지칭하기 위해 상호 교환 가능하게 사용된다. 경첩은 (예를 들어, 두 개의 항원을 가교하거나 동일한 항원 분자에 있는 두 개의 항원 결정기를 결합하기 위한) 항체의 정상적인 기능을 돕는 구조, 위치 및 유연성을 제공한다. 면역글로불린 경첩은 구조적 및/또는 유전적 성분에 따라 분리될 수 있는 상부, 중간 및 하부 경첩 영역으로 구분된다. 본 발명의 면역글로불린 경첩은 이들 영역 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 함유할 수 있다. 구조적으로, 상부 경첩 영역은 CH1의 C 말단 단부에서 제1 경첩 이황화 결합까지 이어진다. 중간 경첩 영역은 경첩의 제1 시스테인에서 마지막 시스테인까지 이어진다. 하부 경첩 영역은 마지막 시스테인에서 CH2의 글리신까지 확장된다. 경첩에 존재하는 시스테인은 면역글로불린 단량체를 연결하는 쇠 간에 이황화 결합을 형성한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 'Fab'는 항원에 결합하는 항체의 영역을 지칭한다. 이는 전형적으로 중쇄 및 경쇄 각각의 하나의 불변 도메인 및 하나의 가변 도메인으로 구성된다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '중쇄'는 전형적으로 중쇄 가변 영역[heavy chain variable region, VH], 중쇄 불변 영역 1[heavy chain constant region 1, CH1], 중쇄 불변 영역 2[CH2], 및 중쇄 불변 영역 3[CH3]으로 구성된 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 부분을 지칭한다. 전형적인 항체는 두 개의 중쇄 및 두 개의 경쇄로 구성된다. 항체와 관련하여 사용되는 경우, 중쇄는 불변 영역의 아미노산 서열에 기반한 임의의 구별되는 유형, 예를 들어 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ϵ), 감마(γ) 및 뮤(μ)를 지칭할 수 있고, 이는 IgG의 아부류, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여 각각 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 부류를 생성한다. 중쇄 아미노산 서열은 당업계에 알려져 있다. 일부 양태에서, 중쇄는 인간 중쇄이다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '경쇄'는 전형적으로 경쇄 가변 영역[light chain variable region, VL] 및 경쇄 불변 영역[light chain constant region, CL]으로 구성된 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 부분을 지칭한다. 전형적인 항체는 두 개의 경쇄 및 두 개의 중쇄로 구성된다. 항체와 관련하여 사용되는 경우, 경쇄는 불변 영역의 아미노산 서열에 기반한 임의의 구별되는 유형, 예를 들어 카파(κ) 또는 람다(λ)를 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당업계에 알려져 있다. 일부 양태에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.

[0057] 용어 '키메라' 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아미노산 서열이 두 개 이상의 종에서 유래한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄 둘 모두의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 포유동물의 한 가지 종(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 등)에서 유래한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가변 영역에 상응하는 반면, 불변 영역은 또 다른 종(보통 인간)에서 유래한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 서열과 상동으로, 이는 이러한 종에서 면역 반응 유도를 피하기 위함이다.

[0058] 용어 '인간화' 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 극소의 비인간(예를 들어, 쥐과) 서열을 함유하는 특이적 면역글로불린 쇠, 키메라 면역글로불린, 또는 이의 단편인 비인간(예를 들어, 쥐과) 항체 또는 항원 결합 단편의 형태를 지칭한다. 전형적으로, 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상보성 결정 영역[CDR]에서부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 비인간 종(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 햄스터)의 CDR에서부터의 잔기로 대체되는 인간 면역글로불린이다(문헌[Jones et al., Nature 321:522-525(1986)], 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323-327(1988)], 문헌[Verhoeven et al., Science 239:1534-1536(1988)]). 일부 양태에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역[FR] 잔기는 원하는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 비인간 종에서의 항체 또는 단편에서 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fv 프레임워크 영역 및/또는 대체된 비인간 잔기 내의 추가 잔기의 치환에 의해 더 변형되어 항체 또는 이의 항원 결합 단편 특이성, 친화성, 및/또는 능력을 개선 및 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 비인간 면역글로불린에 상응하는 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부를 함유하는 적어도 한 개, 및 전형적으로 두 개 또는 세 개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것인 반면에 FR 영역의 전부 또는 실질적

으로 전부는 인간 번역글로볼린 공통 서열의 것이다. 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 불변 영역의 적어도 한 부분, 전형적으로 인간 번역글로볼린의 것을 포함할 수 있다. 인간화 항체를 생성하는 데 사용되는 방법의 예시는 예를 들어, 미국 특허 제5,225,539호, 문헌[Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973(1994)], 및 문헌 [Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904(1996)]에 공지 및 기재된다.

- [0059] 용어 '인간' 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 사용된 바와 같이, 인간 번역글로볼린 유전자좌에서 유래한 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 의미하되, 이러한 항체 또는 항원 결합 단편은 당업계에서 공지된 재조합 기술을 사용하여 제조된다. 인간 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 이러한 정의는 온전한 또는 전장 항체 및 이의 단편을 포함한다.
- [0060] '단리된' 폴리펩티드 복합체, 항체, 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 세포는 자연에서 발견되지 않는 형태의 폴리펩티드 복합체, 항체, 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 세포이다. 단리된 폴리펩티드 복합체, 항체, 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 세포는 이들이 더 이상 자연에서 발견되지 않는 형태인 정도로 정제된 것을 포함한다. 일부 양태에서, 단리된 폴리펩티드 복합체, 항체, 이의 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 세포는 실질적으로 순수하다. 본원에 사용된 바와 같이, '실질적으로 순수한'은 적어도 50% 순수한(즉, 오염 물질이 없는), 적어도 90% 순수한, 적어도 95% 순수한, 적어도 98% 순수한, 또는 적어도 99% 순수한 물질을 지칭한다.
- [0061] 용어 '폴리펩티드', '펩티드', 및 '단백질'은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 이는 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비아미노산이 끼어있을 수 있다. 용어는 또한 자연적으로 또는 개입, 예를 들어, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 또한 예를 들어, (예를 들어, 비천연 아미노산 등을 포함하는) 아미노산의 하나 이상의 유사체를 함유하는 폴리펩티드뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 변형이 정의 내에 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드는 항체에 기반하기 때문에 일부 양태에서, 폴리펩티드는 단일쇄 또는 회합된쇄로서 존재할 수 있다는 점이 이해된다.
- [0062] 대안(예를 들어, '또는')의 사용은 대안 중 하나, 둘 모두, 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 임의의 언급되거나 열거된 성분 중 '하나 이상'을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '및/또는'은 다른 하나가 존재하거나 존재하지 않는 두 개의 특정한 특성 또는 성분 각각의 특이적 개시로 받아들여져야 한다. 따라서, 본원의 'A 및/또는 B'와 같은 어구에서 사용된 바와 같이 용어 '및/또는'은 'A 및 B', 'A 또는 B', 'A' (단독), 및 'B' (단독)를 포함하는 것으로 한다. 유사하게, 'A, B, 및/또는 C'와 같은 어구에서 사용되는 바와 같은 용어 '및/또는'은 다음의 양태인, A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독)를 각각 포괄하는 것으로 한다.
- [0064] '포함하는', '갖는' 등의 표현이 있는 양태가 본원의 기재되는 경우, '이루어지는' 및/또는 '본질적으로 이루어지는'의 용어로 기재된 다른 유사한 양태도 제공되는 것으로 이해된다.
- [0065] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '약'은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대해 허용 가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하고, 이는 값 또는 조성이 측정되거나 결정되는 방법, 즉 측정 체계의 한계에 의해 일부 좌우될 것이다. 예를 들어, '약'은 당업계의 관행에 따라 1 이상의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 또는, '약'은 최대 10% 또는 20%(즉, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 20\%$)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg은 2.7 mg 내지 3.3 mg(10%의 경우) 또는 2.4 mg 내지 3.6 mg(20%의 경우) 사이의 임의의 수를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 체계 또는 과정과 관련하여, 용어는 최대 10배 또는 최대 5배의 값을 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에 제공된 경우, 달리 언급되지 않는 한, '약'은 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정하여야 한다.
- [0066] 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 수치 범위, 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 언급된 범위 내의 임의의 정수의 값, 적절한 경우, 달리 표시하지 않는 한, 이의 분수(예컨대 정수의 1/10 및 1/100)를 포함하도록 이해되어야 한다.
- [0067] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시와 관련된 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular

Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press], 문헌[The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press], 및 문헌[Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press]은 본 개시에 사용되는 다수 용어의 일반적인 사전 정의를 당업자에게 제공한다.

- [0068] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위 체계[Systeme International de Unites, SI]에서 허용하는 형태로 나타낸다. 수치 범위는 범위를 정하는 숫자를 포함한다. 본원에 제공된 표제는 본 개시의 다양한 양태를 제한하는 것이 아니고, 이는 전체로서 본 명세서에 참조될 수 있다. 따라서 본원에 정의된 용어는 그 전체가 본 명세서에 참조되어 보다 완전하게 정의된다.
- [0069] 다양한 양태는 다음의 섹션에서 더욱 상세히 기재된다.
- [0070] **항원 결합 폴리펩티드 복합체**
- [0071] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 더 기재된 특정한 구조적 특징을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 본원에 더 기재된 바와 같이 하나 이상의 절단형 링커를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 본원에 더 기재된 바와 같이 인터페론 알파를 포함한다.
- [0072] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 CD3에 특이적으로 결합하는 VH 및/또는 VL을 함유한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드의 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드의 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드의 VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합한다.
- [0073] 일부 양태에서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH 및/또는 VL은 인터페론 알파 및/또는 절단형 링커에 의해 CD3에 특이적으로 결합하는 VH 및/또는 VL에 연결되는 또 다른 VH 및/또는 VL에 의해 차폐된다.
- [0074] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VH2는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VL2는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VH2는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VL2는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VH2는 GS(GS 링커)의 아미노산 서열을 갖는 비절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VL2는 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VH2는 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VL2는 GS 링커에 의해 연결된다.
- [0075] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VL1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VL1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VH1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VH1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VL1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VL1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VH1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VH1은 GS 링커에 의해 연결된다.
- [0076] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VH4는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL4는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VH4는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VL4는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VH4는 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL4는 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VH4는 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VL4는 GS 링커에 의해 연결된다.
- [0077] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VL3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일

부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VL3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VH3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VH3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VL3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VL3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VH3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VH3은 GS 링커에 의해 연결된다.

[0078] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VH2는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VL1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VL2는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VL1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VH2는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VH1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VL2는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VH1은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VH2는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VL1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL2 및 VL1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VL2는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VH1은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1 및 VL2는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH2 및 VH1은 절단형 링커에 의해 연결된다.

[0079] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VH4는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VL3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL4는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VL3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VH4는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VH3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VL4는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VH3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VH4는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VL3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL4는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VH3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VL4는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VH3은 절단형 링커에 의해 연결된다.

[0080] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 종양 관련 항원[TAA]에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4 또는 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 TAA에 특이적으로 결합한다.

[0081] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4 또는 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28에 특이적으로 결합한다.

[0082] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; VH1-L3-VL1-L4-Fc; VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는 VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc 또는 VH3-L5-VH2-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL 또는 VL3-L8-VL2-L9-CL로 표시되는 구

조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; VH1-L3-VL1-L4-Fc; VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는 VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; VH1-L3-VL1-L4-Fc; VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는 VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L8-VL2-L9-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; VH1-L3-VL1-L4-Fc; VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는 VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L5-VH2-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다.

[0083]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL 또는 VH1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc 또는 VL1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc 또는 VH3-L4-VH2-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL 또는 VL3-L7-VL2-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc 또는 VH3-L4-VH2-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL 또는 VL3-L7-VL2-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은

티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다.

[0085]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc; 또는 VH4-L9-VH3-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL 또는 VL4-L10-VL3-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH4-L9-VH3-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH4-L9-VH3-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다.

[0086]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc; VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc; 또는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다.

되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다.

[0087]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VH3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 cMet에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 cMet에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 cMet에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 cMet에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 Trop2에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 Trop2에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 204 및 511과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 205 및 512와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동

일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0088]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L5-VH4-L6-VL4-L7-VH3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 634 및 652와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 635 및 653과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0089]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VL3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 670 및 688과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 671 및 689와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0090]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L5-VH4-L6-VL4-L7-VL3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 Trop2, cMet, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역

2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 cMet에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 Trop2에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 706 및 724와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 707 및 725와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0091]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VH3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD19, CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD19에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD19에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD19에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD19에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD19에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다.

[0092]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VH3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD20, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다.

영역이고, VH2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 예를 들어, VL1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD20에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다.

[0094]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L5-VH4-L6-VL4-L7-VH3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 742 및 760과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 743 및 761과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0095]

일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L5-VL4-L6-VH4-L7-VL3-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD20, CD19, CD3 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 예를 들어, VL1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD20에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 778 및 796과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 779 및 797과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0096]

일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 206 및 513과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체

는 서열 번호 207 및 514와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 204 및 511과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 205 및 512와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 274 및 513과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 275 및 514와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 228 및 511과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 229 및 512와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 206, 160 및 162와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 207, 161 및 163과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 206, 160 및 174와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 207, 161 및 175와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 206, 162 및 176과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 207, 163 및 177과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 204, 160 및 162와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 205, 161 및 163과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 204, 160 및 174와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 205, 161 및 175와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 204, 162 및 176과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 서열 번호 205, 163 및 177과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0097]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc; VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc; 또는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc 또

는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VL3-L45-VH4-L46-VL4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VH3-L50-VL4-L51-VH4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VL3-L55-VH4-L56-VL4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VH3-L60-VL4-L61-VH4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VL3-L65-VH4-L66-VL4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VH3-L71-VL4-L72-VH4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; VL3-L77-VH4-L78-VL4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc; 또는 VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-

[illegible]

[illegible]

는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VH4-L78-VL4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다.

[0098] 다른 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc; 또는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc

로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VH4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다.

[0099]

다른 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc; 또는 VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc; VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다.

[0100] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;

VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VL3-L45-VH4-L46-VL4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VH3-L50-VL4-L51-VH4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VL3-L55-VH4-L56-VL4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VH3-L60-VL4-L61-VH4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VL3-L65-VH4-L66-VL4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VH3-L71-VL4-L72-VH4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; VL3-L77-VH4-L78-VL4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc; 또는 VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH

[illegible]

[illegible]

VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는 VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다.

[0101] 본원에 기재된 제1 폴리펩티드 중 어느 하나는 본원에 기재된 제2, 제3 및/또는 제4 폴리펩티드 중 어느 하나와 조합되어 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 형성할 수 있다.

[0102] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조와 관련한 모든 개시는 본원에 기재된 모든 표적 항원 및 본원에 기재된 모든 VH 및 VL 서열 및 CDR 서열을 포함하여 본원에 기재된 모든 VH 및 VL 영역에 적용되고 조합될 수 있다.

[0103] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 종양 관련 항원 [TAA]에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 TAA상 적어도 하나의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 경쇄 가변 영역[VL] 및 상응하는 중쇄 가변 영역[VH]은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, TAA는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VL1을 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5,

TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VL1은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VL2를 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VL2는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VL3을 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VL3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VL4를 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VL4는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다.

이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VH1을 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISIP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VH1은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VH2를 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISIP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VH2는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VH3을 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISIP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VH3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 다음에 특이적으로 결합하는 VH4를 포함한다. A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3,

C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM, 또는 이들의 조합. 예를 들어, VH4는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 cMet에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, Trop2에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD28에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 Trop2에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, cMet에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD28에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 cMet에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD28에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, Trop2에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 Trop2에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD28에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, cMet에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD28에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, cMet에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, Trop2에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD28에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, Trop2에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, cMet에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD19에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD20에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD28에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD20에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD19에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD28에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD19에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD28에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD20에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD20에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD28에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD19에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 CD28에 특이적으로 결합하는 VH1 및 VL1, CD19에 특이적으로 결합하는 VH2 및 VL2, CD20에 특이적으로 결합하는 VH3 및 VL3, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 VH4 및 VL4를 포함한다. 불확실함을 피하기 위해, 본원에 기재된 모든 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조는 본원에 기재된 하나 이상의 임의의 표적과 조합될 수 있다. 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드에 대한 표적과 관련된 본원의 모든 개시는 일반적으로 적용 가능하고, 본원에 기재된 각각의 모든 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 대해 제한 없이 동등하게 적용된다. 본원에 기재된 각각의 모든 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1, VL2, VL3, VL4, VH1, VH2, VH3, 및/또는 VH4는 특히 바람직한 상기 표적 중 어느 하나에 독립적으로 결합할 수 있다.

[0104] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 TAA에 특이적으로 결합하는 VL, 서열 번호 67, 75, 83, 91, 107, 115, 123, 131, 385, 405, 415, 441, 452, 462, 472, 655, 691, 727, 393, 486, 504, 536, 548, 753, 789, 825, 871, 879, 490, 496, 745, 781, 817, 645, 681, 771, 843, 621, 637, 673, 709 및 871 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 갖는 VL, 서열 번호 68, 76, 84, 92, 108, 116, 124, 132, 386(YTS); 406(YTS), 416(YTS), 442(YTS), 453(YTS), 463(YTS), 473(YTS), 656, 692, 728, 394, 487(AT), 505(AT), 537, 549, 754, 790, 826, 872, 880, 491(DA), 497(DA), 746, 782, 818, 646, 682, 772, 844, 622, 638, 674, 710 및 872 중 어느 하나와 적어도

90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 69, 77, 85, 93, 109, 117, 125, 133, 387, 407, 417, 443, 454, 464, 474, 657, 693, 729, 395, 488, 506, 538, 550, 755, 791, 827, 873, 881, 492, 498, 747, 783, 819, 647, 683, 773, 845, 623, 639, 675, 711 및 873 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3, 및 TAA에 특이적으로 결합하는 VH, 서열 번호 64, 72, 80, 88, 104, 112, 120, 128, 389, 409, 419, 429, 659, 695, 731, 397, 508, 540, 552, 757, 793, 829, 875, 500, 749, 785, 821, 649, 685, 775, 847, 625, 641, 677, 713 및 867 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 갖는 VH, 서열 번호 65, 73, 81, 89, 105, 113, 121, 129, 390, 410, 420, 430, 660, 696, 732, 398, 509, 541, 553, 758, 794, 830, 876, 501, 750, 786, 822, 650, 686, 776, 848, 626, 642, 678, 714 및 868 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 66, 74, 82, 90, 106, 114, 122, 130, 391, 411, 421, 431, 661, 697, 733, 399, 510, 542, 554, 759, 795, 831, 877, 502, 751, 787, 823, 651, 687, 777, 849, 627, 643, 679, 715 및 869 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0105]

일부 양태에서, CD38에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 67과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 68과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 69와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD38에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 64와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 65와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 66과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 75와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 76과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 77과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 72와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 73과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 74와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, Trop2에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 83과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 84와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 85와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, Trop2에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 80과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 81과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 82와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, Trop2에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 91과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 92와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 93과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, Trop2에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 88과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 89와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 90과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD3에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 99와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 100과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 101과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 96과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 97과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 98과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD20에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 107과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 108과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 109와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD20에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 104와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 105와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 106과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD20에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 115와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 116과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 117과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD20에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 112와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 113과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 114와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 749의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 750의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 751의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD19에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 781의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 782의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 783의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 785의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 786의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 CDR3 서열 번호 787의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD19에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 817의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 818의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 819의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 821의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 822의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 823의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD28에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 645의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 646의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 647의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 649의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 650의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 651의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD28에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 681의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 683의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 685의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 686의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 687의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD28에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 771의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 772의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 773의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 776의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, CD28에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 843의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 847의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 621의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 622의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 623의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, BCMA에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 625의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 626의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 627의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 637의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 638의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 639의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 641의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 642의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 643의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 673의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 674의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 675의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 677의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 678의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 679의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 709의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 710의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 711의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 713의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 714의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 715의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0106]

일부 양태에서, TAA에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 71, 79, 87, 95, 103, 111, 119, 127, 135, 384, 404, 414, 440, 451, 461, 471, 583, 654, 690, 726, 392, 402, 485, 503, 535, 547, 752, 788, 824, 882, 870, 878, 489, 495, 543, 555, 744, 780, 816, 527, 644, 680, 770, 842, 620, 636, 672 및 708 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, TAA에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 70, 78, 86, 94, 102, 110, 118, 126, 134, 388, 408, 418, 428, 584, 658, 694, 730, 396, 403, 507, 539, 551, 756, 792, 828, 883, 866, 874, 499, 544, 556, 748, 784, 820, 528, 648, 684, 774, 846, 624, 640, 676 및 712 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD38에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 71과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD38에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 70과 적

[illegible]

[illegible]

컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 684와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD28에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 770과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 774와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD28에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 842와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD28에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 846과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 620과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, BCMA에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 624와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 636과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 640과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 672와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 676과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, cMet에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 708과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 712와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD20에 특이적으로 결합하는 VL은 서열 번호 870과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD20에 특이적으로 결합하는 VH는 서열 번호 866과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD19에 특이적으로 결합하는 VL은 DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGLSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTLKLEIK(서열 번호 882)와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VH는 QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGQLEWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSS(서열 번호 883)와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0107]

일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3 및 하나 이상의 TAA, 예컨대, 예를 들어, A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa,

TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, CD19 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, cMet 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0108]

A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 대한 항원 결합 서열(예를 들어, 항체에서부터의 CDR, VH, VL, 중쇄 및 경쇄 서열)은 주지되어 있다. 예를 들어, CD3, CD19, CD28, 및 CD38에 대한 서열은 주지되어 있고 젠뱅크(GenBank) 수탁 번호 AAA39272.1, AAA39159.1, ABN79462.1, AVW80143.1, AVW80142.1, AVW80141.1, AAB34430.1, AAB34429.1, CAD45042.1, 4CMH_C 및 4CMH_B를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 서열은 또한 예를 들어, 문헌[Wernly et al., Cells, 9(2):295, 2020], 문헌[Arakawa et al., Journal of Biochemistry, 120(3):657-662, 1996], 문헌[Cole et al., Transplantation, 68(4):563-571, 1999], 문헌[Li et al., International Immunopharmacology, 62:299-308, 2018], 문헌[Castella et al., Methods & Clinical Development, 12:134-144, 2019], 문헌[Sun et al., Molecular Immunology, 41(9):929-938, 2004], 문헌[Iwaszkiewicz-Grzes et al., Cytotherapy, 22(11):629-641, 2020], 문헌[Rosinski et al., Transplant Direct, 1(2):e7, 2015], 문헌[Ellis et al., J Immunology, 155(2):925-937, 1995], 문헌[Stevenson et al., Blood, 77(5):1071-1079, 1991], 문헌[Chillemi et al., Molecular Medicine, 19:99-108, 2013], 및 국제 공개 제WO 2020/076853호에 기재된다.

[0109]

또한, 이러한 서열을 함유하는 항원 결합 복합체 및 항체를 제조, 스크리닝 및 조작하기 위한 분자 생물학 및 재조합 DNA 방법은, 예를 들어, 문헌[Adair et al. Human Antibodies, 5(1-2):41-47, 1994], 문헌[Kostelny et al., J. Immunol, 148(5):1547-1553 (1992)], 문헌[Shiraiwa et al., Methods, 154:10-20, 2019], 및 문헌[Zola, "Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques," 1987, 1st Ed., CRC Press], 및 문헌[Steinitz, Human Antibodies, 18(1-2):1-10, 2009]에 주지되고 기재된다.

[0110]

일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL 및 상응하는 VH는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 하나의 VL 및 하나의 상응하는 VH는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 35, 44, 99, 446, 456, 466, 476, 520, 663, 699, 735, 763, 799, 835, 855 및 863 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36, 45, 100, 447(DT), 457(DT), 467(DT), 477(DT), 521, 664, 700, 736, 764, 800, 836, 856 및 864 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 37, 46, 101, 448, 458, 468, 478, 522, 665, 701, 737, 765, 801, 837, 857 및 865 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 32, 40, 96, 433, 524, 667, 703, 739, 767, 803, 839, 851 및 859 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 33, 41, 97, 434, 525, 668, 704, 740, 768, 804, 840, 852 및 860 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 34, 42, 98, 435, 526, 669, 705, 741, 769, 805, 841, 853 및 861 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 35와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 37과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 32와 적어도 90% 동일

[illegible]

[illegible]

호 703의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 704의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 705의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 735의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 736의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 737의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 739의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 740의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 741의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 763의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 764의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 765의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 767의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 서열 번호 768의 아미노산 서열, 및 서열 번호 769의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 799의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 800의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 801의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 803과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 804의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 805의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 835의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 836의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 837의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 839의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 840의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 841의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 855의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 856의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 851의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 852의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 853의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, '적어도 90% 동일성'은 열거된 참조 서열과의 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 100% 동일성을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 39, 47, 103, 422, 445, 455, 465, 475, 519, 662, 698, 734, 762, 798, 834, 854 및 862 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 38, 43, 102, 423, 432, 523, 666, 702, 738, 766, 802, 838, 850 및 858 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 39와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 38과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 47과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 43과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 39와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 43과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 47과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 38과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 422와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아

[illegible]

[0111] 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 35, 44, 99, 446, 456, 466, 476, 520, 663, 699, 735, 763, 799, 835, 855 및 863 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36, 45, 100, 447(DT), 457(DT), 467(DT), 477(DT), 521, 664, 700, 736, 764, 800, 836, 856 및 864 중 어느 하나와 적어도 90% 동일

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

한다.

[0113] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3 및 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, 면역 자극 수용체, 및 하나 이상의 TAA, 예컨대, 예를 들어, A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, 면역 자극 수용체(예컨대 CD28), CD19 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, 면역 자극 수용체(예컨대 CD28), cMet 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0114] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL 및 상응하는 VH는 면역 자극 수용체(예컨대 CD28)에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 하나의 VL 및 하나의 상응하는 VH는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771, 843, 717 및 807 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772, 844, 718 및 808 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773, 845, 719 및 809 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775, 847, 721 및 811 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 848, 722 및 812 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777, 849, 723 및 813 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 51과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 48과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 59와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 60과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 61과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 56과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 57과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 58과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 645와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 646과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 647과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 649와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 650과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 651과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 681과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 682와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 683과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 685와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 686과 적

어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 687과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 771과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 772와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 773과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 775와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 776과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 843과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 847과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, '적어도 90% 동일성'은 열거된 참조 서열과의 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 100% 동일성을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 645의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 646의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 647의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 649의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 650의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 651의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 681의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 683의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 685의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 686의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 687의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 771의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 772의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 773의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 776의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 843의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 847의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 55 또는 63과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH1은 서열 번호 54 또는 62와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH1은 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH1은 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH1은 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH1은 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0115]

일부 양태에서, VL2 및 VH2는 면역 자극 수용체(예컨대 CD28)에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동

[illegible]

서열 번호 772의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 773의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH2는 서열 번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 776의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 843의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH2는 서열 번호 847의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 55 또는 63과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH2는 서열 번호 54 또는 62와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH2는 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH2는 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH2는 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH2는 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0116]

일부 양태에서, VL3 및 VH3은 면역 자극 수용체(예컨대 CD28)에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 51과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 48과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 59와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 60과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 61과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 56과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 57과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 58과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 645의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 646의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 647의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 649의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 650의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 651의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 681의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 683의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 685의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 686의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 687의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 771의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 772의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 773의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호

776의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 843의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 847의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, '적어도 90% 동일성'은 열거된 참조 서열과의 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 100% 동일성을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 645와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 646과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 647과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 649와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 650과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 651과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 681과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 682와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 683과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 685와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 686과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 687과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 771과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 772와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 773과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 775와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 776과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 843과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 847과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 55 또는 63과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH3은 서열 번호 54 또는 62와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH3은 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0117]

일부 양태에서, VL4 및 VH4는 면역 자극 수용체(예컨대 CD28)에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도

[illegible]

고, VH4는 서열 번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 776의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 777의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 843의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 845의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH4는 서열 번호 847의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 849의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 55 또는 63과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH4는 서열 번호 54 또는 62와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH4는 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH4는 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH4는 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, VH4는 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성(예컨대 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0118] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28 및 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, 및 하나 이상의 TAA, 예컨대, 예를 들어, A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TD0, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, CD28, CD19 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD3, CD28, cMet 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0119] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL 및 상응하는 VH는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL 및 상응하는 VH는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH1은 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖

는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL1은 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH1은 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0120] 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH2는 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL2는 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH2는 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0121] 일부 양태에서, VL3 및 VH3는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772, 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH3은 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL3은 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH3은 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0122] 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VH4는 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776, 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, VL4는 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VH4는 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0123] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고,

VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0124]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다.

[0125]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합한다.

[0126]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해

결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다.

[0127] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L9는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합한다.

[0128] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0129] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다.

[0130] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역

이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합한다.

[0131] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고/이거나 VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다.

[0132] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합한다.

[0133] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가

변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0134]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0135]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변

영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0136]

일부 다른 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로

불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0137]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0138]

다른 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특

이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 TAA에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L1-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0139]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리

펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다.

[0140]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이고/이거나 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2에 의해 결합된 면역 자극 수용체는 CD28이다.

[0141]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역

글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0142]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 TAA에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 TAA에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD19이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는

CD20이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 CD20이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 CD19이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 cMet이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 Trop2이다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1에 의해 결합된 TAA는 Trop2이고 VL3 및 VH3에 의해 결합된 TAA는 cMet이다.

[0143]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖고, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133,

CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3는 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100,

GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0144] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖고, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20,

CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타,

T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0145] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5,

CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF,

VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0146] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4,

DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로

합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다.

[0148]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISIP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISIP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra,

IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티

드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및

VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0149]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19,

CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3

및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0150]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40,

CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로

로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0151]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3,

cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L16은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0152] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 CD3에 특이적으로 결합하고, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다.

[0153] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경계 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1,

FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4,

CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-F

L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. VL1, VL2, VL4, VH1, VH2, 및/또는 VH4는 CD28, cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL3 및/또는 VH3는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에

특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0154]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2,

IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-F

VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. VL1 및/또는 VH1은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있고, VL2, VL4, VH2, 및/또는 VH4는 cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL3 및/또는 VH3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0155] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-

L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123,

CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC9L, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, G1TR, G1TRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMBG1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렙틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH

VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL4 및 VH4는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. VL1, VL4, VH1, 및/또는 VH4는 cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL2 및/또는 VH2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있고, VL3 및/또는 VH3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0156] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160,

CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3

면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD28에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFN α ,

IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. VL1, VL2, VH1, 및/또는 VH2는 cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL3 및/또는 VH3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있고, VL4 및/또는 VH4는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0157] 본원에 기재된 항체 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 cMet에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 CD3에 특이적으로 결합하고, VL4 및 VH4는 CD19에 특이적으로 결합하고, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합한다.

[0158]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3,

C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-

L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, G1TR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, G1TR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1,

HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합할 수 있다. VL1, VL2, VL3, VH1, VH2, 및/또는 VH3은 CD28, cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL4 및/또는 VH4는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0159] 일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GTRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12,

IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 CD28에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-

VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4,

TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. VL2, VL3, VH2, 및/또는 VH3은 CD28, cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL1 및/또는 VH1은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있고, VL3 및/또는 VH3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL2 및 VH2는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0160]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 램틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9,

CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD28에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-

VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렉틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL3 및 VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7,

IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. VL1, VL3, VH1, 및/또는 VH3은 CD28, cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL2 및/또는 VH2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있고, VL4 및/또는 VH4는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL1 및 VH1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VL3 및 VH3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0161]

일부 양태에서, 본 발명은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 관한 것이되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc; VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc; VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc; VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc; VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc; VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc; VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD28에 특이적

으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNDR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD28에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 CD3에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L60-VH4-

L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc; VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc; VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc; VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc; VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc; VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc; VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는 VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는다. 일부 양태에서, VL1 및 VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VL2 및 VH2는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNGR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합한다. VL1, VL2, VH1, 및/또는 VH2는 CD28, cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19에 특이적으로 결합할 수 있고, VL3 및/또는 VH3은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있고, VL4 및/또는 VH4는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, cMet, 및 Trop2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD28, CD3, CD19, 및 CD20에 특이적으로 결합할 수 있

되, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL; VL1-L1-CH1; VH1-L1-CL; 또는 VH1-L1-CH1로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc; VH1-L2-CL-L3-Fc; VL1-L2-CH1-L3-Fc; 또는 VL1-L2-CL-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L4-VL3-L5-VH3-L6-VH2-L7-Fc; VL2-L4-VH3-L5-VL3-L6-VH2-L7-Fc; VH2-L4-VL3-L5-VH3-L6-VL2-L7-Fc; 또는 VH2-L4-VH3-L5-VL3-L6-VL2-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖되, VL1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 CD3에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFNa, IgE, IGF1R, IL2R베타, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, NKp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF베타, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 CD3에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137, CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL,

ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2R β , IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 렘틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TAC1, TDO, TGF β , T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNF α , TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, L1-L7은 아미노산 링커이다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD20, CD3 및 CD28 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD20 및 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 CD20, CD3 및 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH2 및 VL2는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있고, VH2 및 VL2는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있고, VH2 및 VL2는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합할 수 있고, VH2 및 VL2는 CD3에 특이적으로 결합할 수 있고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합할 수 있고, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0165] 불확실함을 피하기 위해, 본원에 기재된 모든 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조는 본원에 기재된 하나 이상의 임의의 표적과 조합될 수 있다. 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드에 대한 표적과 관련된 본원의 모든 개시는 일반적으로 적용 가능하고, 본원에 기재된 각각의 모든 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 대해 제한 없이 동등하게 적용된다. 불확실함을 피하기 위해, 본원에 기재된 각각의 모든 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL1, VL2, VL3, VL4, VH1, VH2, VH3, 및/또는 VH4는 특히 바람직한 상기 표적 중 어느 하나에 독립적으로 결합할 수 있다.

[0166] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 면역글로불린 경첩을 포함한다. 일부 양태에서, 면역글로불린 경첩은 상부 경첩 영역, 중간 경첩 영역, 하부 경첩 영역, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0167] 본원에 사용된 바와 같이, '특이적으로 결합하는' 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 또는 이의 영역 또는 도메인은 항원 결합 도메인에 의한 에피토프와의 회합을 지칭하며, 결합은 항원 결합 도메인 및 에피토프 사이에 일부 상보성을 수반함을 지칭한다. 에피토프에 대한 특이적 결합은 항원 결합 도메인을 통해 해당 에피토프에 결합하는 경우 무작위로 무관한 에피토프에 결합하는 것보다 더 쉽게 발생한다.

[0168] 본원에 사용된 바와 같이, '에피토프'는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소 영역을 지칭한다. 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드의 인접 아미노산(선형 또는 인접 에피토프)일 수 있거나, 에피토프는 예를 들어, 하나 또는 복수의 폴리펩티드의 두 개 이상의 비인접 영역(구조적, 비선형, 불연속 또는 비인접 에피토프)에서 예를 들어, 함께 나올 수 있는 에피토프일 수 있다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 결합하는 에피토프는 예를 들어, NMR 분광학, X선 회절 결정학 시험, ELISA 검정, 질량 분석법과 결합된 수소/중수소 교환(예를 들어, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분석법), 어레이 기반 올리고펩티드 스캐닝 검정 및/또는 돌연변이 유발 매핑(예를 들어, 특정 부위 돌연변이 유발 매핑)에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Giege R et al.,(1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350], 문헌[McPherson A(1990) Eur J Biochem 189: 1-23], 문헌[Chayen NE(1997) Structure 5: 1269-1274], 문헌[McPherson A(1976) J Biol Chem 251: 6300-6303], 문헌[Meth Enzymol(1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.], 미국 공개 제2004/0014194호, 문헌[Bricogne G(1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60], 문헌[Bricogne G(1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW], 및 문헌[Roversi et al.,(2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323(X-ray diffraction crystallography studies)]; 및 문헌[Champe et al.,(1995) J Biol Chem 270: 1388-1394] 및 문헌[Cunningham BC & Wells JA(1989) Science 244: 1081-1085(mutagenesis mapping)]을 참조한다.

[0169] 특이적 결합은 '결합 친화성'으로 표시될 수 있다. 결합 친화성은 결합 쌍 구성원(예를 들어, 항원 결합 폴리펩

티드 복합체 및 항원) 간의 1:1 상호 작용을 반영하는 고유한 결합 친화성을 지칭한다. 결합 친화성은 평형 해리 상수(K_D)를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당업계에서 공지된 여러 방식으로 측정 및/또는 표현될 수 있다. K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 몫에서 계산되고, k_{on} 은 예를 들어, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 항원에 대한 결합 속도 상수를 나타내고, k_{off} 는 예를 들어, 항원에서부터의 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 해리를 지칭한다. k_{on} 및 k_{off} 는 당업자에게 알려진 기술, 예를 들어, 옥텟(Octet) BLI, BIAcore® 또는 KinExA에 의해 측정될 수 있다.

[0170] 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0171] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 10 μ M 내지 약 1 pM의 평형 해리 상수(K_D)로 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA 또는 IgD이다. 예를 들어, 항체는 IgG일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgM일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgE일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgA일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgD일 수 있다. 일부 양태에서, IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 예를 들어, 항체는 IgG1일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgG2일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgG3일 수 있다. 예를 들어, 항체는 IgG4일 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, scFab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv이다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 Fab일 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 scFab일 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 Fab'일 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 F(ab')₂일 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 Fv일 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 scFv일 수 있다. 일부 양태에서, 항체는 인간의 것이거나 인간화된다. 예를 들어, 항체는 인간의 것일 수 있다. 예를 들어, 항체는 인간화될 수 있다.

[0172] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 2가, 3가, 4가, 5가 또는 6가이다.

[0173] **아미노산 링커**

[0174] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 하나 이상의 영역 사이에 하나 이상의 아미노산 링커를 포함한다.

[0175] 본원에 사용된 바와 같이, '아미노산 링커'는 폴리펩티드 영역과 연관된 기능을 유지하거나 촉진하는 안정한 방식으로 본원에 기재된 본 발명의 두 개의 폴리펩티드 영역을 연결할 수 있는 단일 아미노산 또는 짧은 아미노산 서열을 지칭한다. 일부 양태에서, 아미노산 링커는 본원에서 약어 'L' 또는 'L' 및 숫자에 의해 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 구조로 표시된다(예를 들어, 제1 링커를 나타내기 위한 L1, 제2 링커를 나타내기 위한 L2, 제3 링커를 나타내기 위한 L3, 제4 링커를 나타내기 위한 L4, 제5 링커를 나타내기 위한 L5, 제6 링커를 나타내기 위한 L6, 제7 링커를 나타내기 위한 L7, 제8 링커를 나타내기 위한 L8 등). 일부 양태에서, 이러한 열거된 아미노산 링커(예를 들어, L1)는 임의의 다른 열거된 아미노산 링커(예를 들어, L2 등)와 동일하거나 상이한 서열을 가질 수 있다. 또한, 일부 양태에서, 하나의 폴리펩티드에 존재하는 열거된 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1 폴리펩티드상의 L1)는 또 다른 폴리펩티드에 존재하는 열거된 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제2 폴리펩티드상, 제3 폴리펩티드상 등의 L1)와 동일하거나 상이한 서열을 가질 수 있다.

[0176] 일부 양태에서, 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1, 제2, 제3, 제4 등의 폴리펩티드의 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20 등 중 하나 이상)는 0개 아미노산(즉, 아미노산 링커가 존재하지 않음) 내지 약 50개 아미노산의 길이를 갖는다. 일부 양태에서, 아미노산 링커는 0개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 20개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 15개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 10개 아미노산, 0개 아미노산 내지 약 5개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 20개 아미노산, 1개 아미노산 내지 약 15개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 10개 아미노산, 약 1개 아미노산 내지 약 5개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 15개 아미노산, 약 5개 아미노산 내지 약 10개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 10개 아미노산

내지 약 30개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 20개 아미노산, 약 10개 아미노산 내지 약 15개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 약 15개 아미노산 내지 약 20개 아미노산, 약 20개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 20개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 20개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 20개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 20개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 20개 아미노산 내지 약 25개 아미노산, 약 25개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 25개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 25개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 25개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 25개 아미노산 내지 약 30개 아미노산, 약 30개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 30개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 약 30개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 30개 아미노산 내지 약 35개 아미노산, 약 40개 아미노산 내지 약 50개 아미노산, 약 40개 아미노산 내지 약 45개 아미노산, 또는 약 45개 아미노산 내지 약 50개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0177] 일부 양태에서, 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1, 제2, 제3, 제4 등의 폴리펩티드의 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20 등 중 하나 이상)는 0개 아미노산(즉, 아미노산 링커가 존재하지 않음) 또는 약 1개, 약 2개, 약 3개, 약 4개, 약 5개, 약 6개, 약 7개, 약 8개, 약 9개, 약 10개, 약 11개, 약 12개, 약 13개, 약 14개, 약 15개, 약 16개, 약 17개, 약 18개, 약 19개, 약 20개, 약 25개, 약 30개, 약 35개, 약 40개, 약 45개, 또는 약 50개의 아미노산을 갖는다.

[0178] 일부 양태에서, 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1, 제2, 제3, 제4 등의 폴리펩티드의 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20 등 중 하나 이상)는 하나 이상의 아미노산 잔기로 구성된다. 일부 양태에서, 아미노산 잔기는 글리신, 알라닌, 세린, 트레오닌, 시스테인, 아스파라긴, 글루타민, 류신, 이소류신, 발린, 프롤린, 히스티딘, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0179] 일부 양태에서, 본 발명의 아미노산 링커는 비면역원성이다. 일부 양태에서, 비면역원성 링커는 세린, 글리신 및/또는 알라닌 잔기로 구성되거나, 세린 및/또는 글리신 잔기로 구성된다. 일부 양태에서, 본 발명의 아미노산 링커는 T세포 에피토프 또는 공통 T세포 에피토프를 함유하지 않는다.

[0180] 일부 양태에서, 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1, 제2, 제3, 제4 등의 폴리펩티드의 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20 등 중 하나 이상)는 알라닌, 시스테인, 글리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 티로신, 발린 중 하나 이상의 잔기로 구성된다.

[0181] 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)와 함께 사용될 수 있는 아미노산 링커 서열은 주지되어 있고, 일상적인 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술을 사용하여 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 포함될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Chen et al., Adv Drug Deliv Rev., 65(10):1357-1369, 2013], 및 문헌[Chichili et al., Protein Sci., 22(2):153-167, 2013]을 참조한다.

[0182] 일부 양태에서, 아미노산 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1, 제2, 제3, 제4 등의 폴리펩티드의 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20 등 중 하나 이상)는 g, a, gss, asg, ggssg, gsgsg, gssgs, gtvaa, asggs, astgg, asggsg, gsgssg, gsgsgssgss, ssgsgssggs, gsgsgsgsgsgsasgsg, gsgsgsgsgsgsgsasgsg, gsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, gsgsgsgsgsgsgsgsgsasgsg, gsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, ssgsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, gsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, gsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, gsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgs, 또는 gsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgs(서열 번호 1-21), 서열 번호 444, 567, 576(GGS) 및 607 중 어느 하나의 서열, 또는 서열 번호 1-21 중 어느 하나와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열 및 서열 번호 444, 567, 576(GGS) 및 607의 서열을 갖는다.

[0183] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 항체 또는 이의 항원 결합 단편)의 아미노산 링커는 절단형 링커이다. 본원에 사용된 바와 같이 '절단형 링커'는 두 개 이상의 폴리펩티드를 함께 연결할 수 있고 그런 다음 예를 들어, 효소, 광 조사(photo-irradiation) 또는 화학적 시약에 노출되면

절단될 수 있는 아미노산 링커이다. 일부 양태에서, 효소는 종양 부위에 존재한다.

- [0184] 일부 양태에서, 절단형 링커는 기질 금속단백질분해효소[MMP]에 의해 절단된다. 일부 양태에서, 절단형 링커는 II형 막관통 세린 단백질분해효소에 의해 절단된다.
- [0185] 일부 양태에서, 절단형 링커(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조의 제1, 제2, 제3, 제4 등의 폴리펩티드의 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20 등 중 하나 이상)는 GPAALV, GSGRKG, GPLGLTG, GPSGLVG, GLVGRKAG, GPAGLVG, GPAGLVSG, STRKAGG, ASTRKAG, 또는 ASTRKAGG(서열 번호 22-31), 또는 서열 번호 22-31 중 어느 하나와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95% 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0186] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, L5, L8, 또는 L5 및 L8은 절단형 링커이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1, VL1, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 TAA에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합한다.
- [0187] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, L4, L7, 또는 L4 및 L7은 절단형 링커이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1, VL1, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VL1은 TAA에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합한다.
- [0188] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, L9, L12, 또는 L9 및 L12는 절단형 링커이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1, VL1, VH2, VL2, VH3 및 VL3은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 TAA에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 TAA에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD19에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD19에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD19에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합한다.
- [0189] 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, L1, L3, 또는 L1 L3은 절단형 링커이거나, L5, L7, 또는 L5 및 L7은 절단형 링커이다. 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 일부 양태에서, L9, L11, 또는 L9 및 L11은 절단형 링커이거나, L13, L15, 또는 L13 및 L15는 절단형 링커이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및 VH4 및 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합한다.
- [0190] 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VH2는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH1 및 VL2는 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부

리펩티드 복합체의 VH4 및 VL3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VH4는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VH3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VL4는 절단형 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VH3은 GS 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VL3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH3 및 VL4는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VL3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL3 및 VH4는 GS 링커에 의해 연결되고, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VL4 및 VH3은 절단형 링커에 의해 연결된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 VH4 및 VH3은 절단형 링커에 의해 연결된다.

[0196] 검출가능 표지 및 약물 접합체

[0197] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 하나 이상의 검출가능 표지를 포함한다. 검출가능 표지를 함유하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 치료, 진단, 영상화(예를 들어, 방사선 영상화) 또는 기본 연구 적용에 유용하다.

[0198] 일부 양태에서, 검출가능 표지는 방사성 표지이다. 방사성 표지의 예에는 동위원소 ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{59}Fe , ^{90}Y , ^{121}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{111}In , ^{117}Lu , ^{211}At , ^{198}Au , ^{67}Cu , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{99}Tc , ^{186}Re 및 ^{89}Zr 이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0199] 일부 양태에서, 검출가능 표지는 화학발광 표지, 형광 표지, 효소, 비오틴 또는 이들의 조합이다.

[0200] 일부 양태에서, 검출가능 표지는 펩티드 태그이다. 일부 양태에서, 펩티드 태그는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체의 N-말단에 위치한다. 일부 양태에서, 펩티드 태그는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체의 C-말단에 위치한다. 일부 양태에서, 펩티드 태그는 친화성 태그 또는 융합 태그이다.

[0201] 일부 양태에서, 검출가능 표지는 폴리히스티딘 태그, 폴리아르기닌 태그, 글루타티온-S-전달효소(glutathione-S-transferase, GST), 말토스 결합 단백질[maltose binding protein, MBP], 키틴 결합 단백질[chitin binding protein, CBP], 스트랩-태그, 티오레독신(thioredoxin, TRX), 폴리(NANP), FLAG 태그, ALFA-태그, V5-태그, Myc-태그, 혈구응집소[hemagglutinin, HA] 태그, 스팟 태그, T7 태그, NE 태그, 또는 녹색 형광 단백질[green fluorescence protein, GFP], 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 폴리히스티딘 태그는 약 4개 내지 약 10개의 히스티딘 잔기로 구성된다. 일부 양태에서, 폴리히스티딘 태그는 약 4개, 약 5개, 약 6개, 약 7개, 약 8개, 약 9개, 또는 약 10개의 히스티딘 잔기로 구성된다.

[0202] 검출가능 표지 및 검출가능 표지를 폴리펩티드에 도입하는 방법의 추가 예는 공지되어 있고 일상적인 화학, 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Hnatowich et al., Science, 220(4597):613-615, 1983], 문헌[Yao et al., Int. J. Mol. Sci., 17(2):194, 2016], 문헌[Kimple et al., Curr. Protoc. Protein Sci., 73:Unit 9.9, 2013], 문헌[Sambrook J, Fritsch EF. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N.Y.: 1989], 문헌[Molecular Cell Biology, 4th edition, Section 3.5, Purifying, Detecting and Characterizing Proteins], 및 문헌[Mahmoodi et al., Cogent Biology, 5(1):DOI: 10/1080/23312025.2019.1665406]을 참조한다.

[0203] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 제제[agent]에 접합되는 항체-약물 접합체[antibody-drug conjugate, ADC]이다. 본 발명의 ADC는 치료, 진단, 영상화(예를 들어, 방사선 영상화) 또는 기본 연구 적용에 유용하다.

[0204] 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 전형적으로 링커를 통해 세포독성제, 면역조절제, 영상화제 또는 치료 단백질에 접합된다. 링커는 절단형 단위를 포함할 수 있거나 비절단형일 수 있다. 절단형 단위에는 예를 들어, 이황화물 교환을 통해 절단 가능한 이황화물 함유 링커, 산성 pH에서 절단 가능한 산 불안정성 링커, 및 가수분해효소, 에스테라제, 펩티다제 및 글루코코니다제에 의해 절단 가능한 링커(예를 들어, 펩티드 링커 및 글루코코나이드 링커)가 포함된다. 비절단형 링커는 단백질 용해성 항체 분해 기전을 통해 약물을 방출하는 것으로 여겨진다.

- [0205] ADC를 제조하는 방법은 알려져 있고, 방법에는 티올, 아마이드, 알데히드 또는 아지드를 통한 접합뿐만 아니라 다른 일상적인 화학, 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Yao et al., Int. J. Mol. Sci., 17(2):194, 2016], 문헌[Sambrook J, Fritsch EF. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N.Y.: 1989], 문헌[Molecular Cell Biology, 4th edition, Section 3.5, Purifying, Detecting and Characterizing Proteins]; 및 문헌[Mahmoodi et al., Cogent Biology, 5(1):DOI: 10/1080/23312025.2019.1665406]을 참조한다.
- [0206] **변형**
- [0207] 일부 양태에서, 본 발명은 효과기 기능 돌연변이 또는 반감기 연장 돌연변이를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)에 관한 것이다.
- [0208] 효과기 기능은 체액성 면역 반응의 중요한 부분이고, 선천성 면역 및 적응성 면역 사이의 연결을 형성한다. 대부분의 효과기 기능은 보체 단백질 및 특수 Fc 수용체와 상호작용할 수 있는 항체의 Fc 영역을 통해 유도된다. 본원에 사용된 바와 같이, '효과기 기능 돌연변이'는 전형적으로 Fc 영역에서 아미노산 서열의 변화를 지칭하고, 이는 효과기 기능을 증가 또는 감소시키는데 예를 들어, 특이적 Fc 수용체에 대한 Fc의 결합 친화성을 증가시키거나 항체 의존성 세포 독성[ADCC] 활성을 증가시킨다.
- [0209] 약학적 활성 물질의 '반감기'는 신체에 투입된 물질의 양이 절반으로 감소하는 데 걸리는 시간이다. 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 '반감기 연장 돌연변이'는 (예를 들어, Fc 수용체 결합 친화성을 증가시키고, Fc 및 Fc 수용체에 대한 오프 속도[off-rate]를 늦추고/늦추거나 시알틸화를 증가시킴으로써) 항원 결합 폴리펩티드 복합체의 반감기를 증가시키는, 전형적으로 Fc 영역에서의 아미노산 서열의 변화를 지칭한다.
- [0210] 기능을 증가시키는 효과기 기능 돌연변이의 예에는 EU 번호 체계를 기반으로 하는, Fc 영역에서의 다음의 치환이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. S298A/E333A/K334A, S239D/I332E, S239D/A330L/I332E, 및 G236A/S239D/I332E. 기능을 감소시키는 효과기 기능 돌연변이의 예에는 EU 번호 체계를 기반으로 하는, Fc 영역에서의 다음의 치환이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. N297A 및 L234A/L235A. 효과기 기능 돌연변이, 반감기 연장 돌연변이 및 이를 아미노산 서열에 포함하는 방법의 추가 예는, 예를 들어, 문헌[Saunders, "Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life," Front. Immunol. June 7, 2019]에 공지 및 기재된다.
- [0211] 일부 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 낚-인트루-홀 변형을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)에 관한 것이다.
- [0212] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '낚-인트루-홀 변형'은 이중이량체화를 촉진하기 위해 두 개의 폴리펩티드의 쌍에 관한 유전적 변형을 지칭한다. 일부 양태에서, 변형은 두 폴리펩티드가 상호작용하는 경계면에서 하나의 폴리펩티드에 돌기(낚)를 도입하고 다른 폴리펩티드에 공동(홀)을 도입한다. 일부 양태에서, 낚-인트루-홀 변형은 홀 변형만을 도입함으로써, 예를 들어, 아미노산 잔기를 원래의 아미노산 잔기보다 더 작은 측쇄로 대체(예를 들어, 하나 이상의 세린, 트레오닌, 발린 또는 알라닌 잔기, 또는 이들의 조합의 치환)함으로써 생성될 수 있다. 또 다른 양태에서, 낚-인트루-홀 변형은 낚 변형만을 도입함으로써, 예를 들어, 아미노산 잔기를 원래의 아미노산 잔기보다 더 큰 측쇄로 대체(예를 들어, 하나 이상의 트립토판 또는 티로신 잔기, 또는 이들의 조합의 치환)함으로써 생성될 수 있다.
- [0213] 일부 양태에서, 낚-인트루-홀 변형은 두 개의 Fc 영역의 결합 경계면, 두 개의 CH2 영역의 결합 경계면, 두 개의 CH3 영역의 결합 경계면, CL 영역 및 CH1 영역의 결합 경계면, 또는 VH 영역 및 VL 영역의 결합 경계면에 존재한다. 예를 들어, 미국 공개 제2007/0178552호, 국제 공개 제WO 96/027011호, 국제 공개 제WO 98/050431호 및 문헌[Zhu et al., Protein Science 6:781-788, 1987]을 참조한다.
- [0214] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 일곱 개, 여덟 개, 아홉 개, 열 개 이상의 낚-인트루-홀 변형을 포함한다.
- [0215] 낚-인트루-홀 변형은 주지되어 있고, 일상적인 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술을 사용하여 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체에 포함될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 제2003/0078385호, 국제 공개 제WO 96/027011호, 문헌[Ridgway et al., Protein Eng., 9:617-621, 1996], 및 문헌[Merchant et al., Nat. Biotechnol., 16:677-681, 1998]을 참조한다.
- [0216] 일부 양태에서, 낚-인트루-홀 변형은 아미노산 치환이다. 본원에 사용된 바와 같이, 이러한 치환은 단백질 데이터

은행[Protein Data Bank, PDB]의 번호에 상응하는 카바트의 EU 번호 체계를 기반으로 하여 기재된다.

- [0217] 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, S354C 및/또는 T366W의 눅 치환이다.
- [0218] 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는 Y349C, T366S, L368A, Y407V, L234A, L235A, P329A, M428L, N433S, M252Y, S254T, T256E, 또는 이들의 임의의 조합의 홀 치환이다.
- [0219] 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, Y349C, T366S, L368A 및 Y407V의 홀 치환이다. 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, L234A, L235A 및 P329A의 홀 치환이다. 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, L234A 및 L235A의 홀 치환이다. 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, M428L 및 N433S의 홀 치환이다. 일부 양태에서, 눅-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는, M252Y, S254T 및 T256E의 홀 치환이다.
- [0220] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 눅-인투-홀 변형은 S354C 및 T366W의 눅 치환 및 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V의 홀 치환이다.
- [0221] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 눅-인투-홀 변형은 L234A, L235A 및 P329A의 홀 치환이다.
- [0222] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 눅-인투-홀 변형은 L234A 및 L235A의 홀 치환이다.
- [0223] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 눅-인투-홀 변형은 M428L 및 N433S의 홀 치환이다.
- [0224] 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 눅-인투-홀 변형은 M252Y, S254T 및 T256E의 홀 치환이다.
- [0225] **폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포, 및 단백질 생성 방법**
- [0226] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)의 부분을 암호화하는 폴리펩티드에 관한 것이다.
- [0227] 일부 양태에서, 본 발명은 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상과 적어도 90% 동일성 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열에 관한 것이다. 예를 들어, 폴리펩티드는 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254,

256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상과 적어도 90%(예컨대 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0228]

일부 양태에서, 본 발명은 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상의, 폴리뉴클레오티드 서열이 암호화하는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상과 적어도 90% 동일성 또는 적어도 95% 동일성을 갖는, 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 관한 것이다. 예를 들어, 폴리펩티드는 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상과 적어도 90%(예컨대 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 또는 99%) 동일성을 갖는, 폴리뉴클레오티드가 암호화하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상의, 폴리뉴클레오티드 서열이 암호화하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0229] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)의 부분을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, '폴리뉴클레오티드'는 DNA 및 RNA(예를 들어, mRNA)를 포함한다.

[0230] 일부 양태에서, 본 발명은 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상과 적어도 90% 동일성 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상과 적어도 90%(예컨대 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239,

241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 235, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 401, 413, 425, 427, 437, 439, 450, 460, 470, 480, 482, 484, 494, 512, 514, 516, 518, 530, 532, 534, 546, 558, 560, 562, 564, 566, 569, 571, 573, 575, 578, 580, 582, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 629, 631, 633, 635, 653, 671, 689, 707, 725, 743, 761, 779, 797, 815 및 833 중 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다.

[0231]

일부 양태에서, 본 발명은 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상의 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상과 적어도 90% 동일성 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상과 적어도 90%(예컨대 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 암호화할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 234, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 399, 412, 424, 426, 436, 438, 449, 459, 469, 479, 481, 483, 493, 511, 513, 515, 517, 529, 531, 533, 545, 557, 559, 561, 563, 565, 568, 570, 572, 574, 577, 579, 581, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 628, 630, 632, 634, 652, 670, 688, 706, 724, 742, 760, 778, 796, 814 및 832 중 하나 이상의 아미노산 서

열을 포함하는 폴리펩티드를 암호화할 수 있다.

[0232] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0233] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 및/또는 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다. 예를 들어, 숙주 세포는 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 본원에 기재된 하나 이상의 벡터를 포함할 수 있다.

[0234] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '숙주 세포'는 임의의 유형의 세포, 예를 들어, 일차 세포, 배양 중인 세포, 또는 세포주에서부터의 세포일 수 있다. 일부 양태에서, 용어 '숙주 세포'는 외래 유전자를 함유하는 세포[예를 들어, 유전자 전달을 받거나 유전자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드(예를 들어, DNA 또는 mRNA)로 형질감염된 세포] 및 이러한 세포의 자손 또는 잠재적 자손을 지칭한다. 이러한 세포의 자손은 예를 들어, 다음 세대에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경 영향 또는 숙주 세포 계놈으로의 핵산 분자의 혼입으로 인해 핵산 분자로 형질감염된 모 세포와 동일하지 않을 수 있다.

[0235] 당업자에게 주지된 방법(예를 들어, CDR, VH, VL, 중쇄 및/또는 경쇄 코딩 서열 및 적절한 전사 및 번역 조절 신호)을 사용하여 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 암호화하는 벡터를 작제할 수 있다. 이러한 방법에는 예를 들어, 시험관 내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체 내 유전자 재조합이 포함된다.

[0236] 벡터는 통상적인 기술에 의해 숙주 세포로 전달될 수 있고, 그런 다음 생성된 세포는 통상적인 기술에 의해 배양되어 예를 들어, 여섯 개의 CDR, VH, VL, VH 및 VL, 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄, 또는 이의 도메인(예를 들어, 하나 이상의 CDR, VH, VL, VH 및 VL, 중쇄, 또는 경쇄)을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 생성할 수 있다. 따라서, 숙주 세포에서 이러한 서열의 발현을 위해 프로모터에 작동가능한 상태로 연결된, 예를 들어, 여섯 개의 CDR, VH, VL, VH 및 VL, 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄, 또는 이의 도메인(예를 들어, 하나 이상의 CDR, VH, VL, VH 및 VL, 중쇄, 또는 경쇄)을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 숙주 세포가 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 중쇄 및 경쇄 둘 다 또는 이의 도메인을 개별적으로 암호화하는 벡터는 발현을 위해 숙주 세포에서 공동 발현될 수 있다. 일부 양태에서, 숙주 세포는 중쇄 및 경쇄 둘 다 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 함유한다. 일부 양태에서, 숙주 세포는 두 개의 상이한 벡터, 즉 중쇄 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터, 및 경쇄 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 함유한다. 일부 양태에서, 제1 숙주 세포는 중쇄 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주 세포는 경쇄 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 제1 숙주 세포 및 이러한 제2 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포의 집단이 본원에 제공된다.

[0237] 일부 양태에서, 경쇄 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터, 및 중쇄 또는 이의 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 집단이 본원에 제공된다. 또는, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다 또는 이의 도메인을 암호화하고, 발현시킬 수 있는 단일 벡터가 사용될 수 있다.

[0238] 다양한 숙주-벡터 시스템을 활용하여 본원에 기재된 폴리펩티드 및 폴리펩티드 복합체를 발현할 수 있다. 이러한 숙주-벡터 시스템은 관심 코딩 서열이 생성되고 후속적으로 정제될 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열로 형질전환 또는 형질감염될 때, 제자리[in situ]에서 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 발현할 수 있는 세포 또한 나타낸다. 이들은 미생물, 예컨대, 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아[예를 들어, 대장균(*E. coli*), 및 바실러스 서브틸리스(*B. subtilis*)], 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모[예를 들어, 사카로마이세스 피치아(*Saccharomyces Pichia*)], 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터[예를 들어, 배큘로바이러스(*baculovirus*)]로 감염된 곤충 세포계, 재조합 바이러스 발현 벡터[예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스(*cauliflower mosaic virus*, CaMV), 담배 모자이크 바이러스(*tobacco mosaic virus*, TMV)]로 감염되거나 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포계[예를 들어, 클라미도모나스 라인하르티(*Chlamydomonas reinhardtii*)와 같은 녹조류], 또는 포유동물 세포의 계놈에서 유래한 프로모터(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스에서 유래한 프로모터[예를 들어, 아데노바이러스(*adenovirus*) 후기 프로모터, 백신시아바이러스(*vaccinia virus*) 7.5K 프로모터]를 함유하는 재조합 발현 작제물을 포함하는 포유동물 세포계[예를 들어, COS(예를 들어, COS1 또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030,

HsS78Bst, HeLa, 및 NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, 및 BMT10 세포]를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 발현하기 위한 세포는 CHO 세포, 예를 들어, CHO GS 시스템™[론자(Lonza)]의 CHO 세포이다. 일부 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 발현하기 위한 세포는 인간 세포, 예를 들어, 인간 세포주이다. 일부 양태에서, 포유동물 발현 벡터는 pOptiVEC™ 또는 pcDNA3.3이다. 일부 양태에서, 박테리아 세포, 예컨대, 대장균(*Escherichia coli*) 또는 진핵 세포(예를 들어, 포유동물 세포)가 재조합 폴리펩티드의 발현을 위해 사용된다. 예를 들어, 인간 거대세포바이러스 유래의 주요 중간체 초기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, 포유동물 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소[Chinese hamster ovary, CHO] 세포는 폴리펩티드에 대한 효과적인 발현 시스템이다(문헌[Foecking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-105], 및 문헌[Cockett MI et al., (1990) Biotechnology 8: 662-667]). 일부 양태에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는 HEK-293T세포에 의해 생성된다.

[0239] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 원하는 특정 방식으로 유전자 산물을 변형 및 가공하는 숙주 세포주가 선택될 수 있다. 이러한 단백질 산물의 변형(예를 들어, 글리코실화) 및 가공(예를 들어, 절단)은 단백질의 작용에 기여할 수 있다. 이를 위해, 유전자 산물의 일차 전사물의 적절한 가공, 글리코실화, 및 인산화를 위한 세포 기계를 보유하는 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이러한 포유동물 숙주 세포에는 CHO, VERO, BHK, HeLa, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0(어떤 면역글로불린 쇄도 내생적으로 생성하지 않는 쥐과 골수종 세포주), CRL7030, COS(예를 들어, COS1 또는 COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 및 HsS78Bst 세포가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0240] 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체가 재조합 발현에 의해 생성되면, 이는 단백질을 또는 면역글로불린 분자의 정제를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화성, 특히 단백질 A 이후의 특정 항원에 대한 친화성, 및 크기 배제 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도 또는 단백질 정제를 위한 기타 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는 정제를 용이하게 하기 위해 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 이중 폴리펩티드 서열(예를 들어, 태그)에 융합될 수 있다.

[0241] 일부 양태에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는 분리되거나 정제된다. 일반적으로, 분리된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는 항원 특이성이 상이한 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체가 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 일부 양태에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체의 제제[preparation]에는 세포 물질 및/또는 화학적 전구체가 실질적으로 없다.

[0242] 약학적 조성물 및 키트

[0243] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 또는 세포(들)를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0244] 일부 양태에서, 본 발명은 (1) 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 세포, 및 (2) 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 용어 '약학적으로 허용되는 담체'는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 모든 용매, 공용매, 착화제, 분산 매질, 코팅, 항균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 유효 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 치료적 제형에서 이들의 사용이 고려된다. 보충적인 유효 성분이 또한 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있다. 추가로, 당업계에서 일반적으로 사용되는 다양한 부형제가 포함될 수 있다. 이들 및 기타 이러한 화합물은 예를 들어, 문헌[Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ]에 기재되어 있다. 약학적 조성물에 다양한 성분을 포함하는 것에 대한 고려사항은 예를 들어, 문헌[Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies]에 기술되어 있다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 비경구, 정맥 내 또는 피하 투여용이다.

[0245] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합을 포함하는 키트에 관한 것이다. 일단 약학적 조성물이 제형화되면, 용액, 현탁액, 겔, 에멀션, 고체, 결정성으로서

또는 탈수 또는 동결건조 분말로서 멸균 바이알에 저장될 수 있다. 이러한 제형은 바로 사용 가능한 형태로 또는 투여 전에 재구성되는(예를 들어, 동결건조된) 형태로 저장될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명은 단일 용량 투여 단위를 생산하기 위한 키트를 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명의 키트는 건조된 단백질을 함유하는 제1 용기와 수성 제형을 함유하는 제2 용기를 모두 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 단일 및 다중 체임버의 사전 충전된 주사기(예를 들어, 액체 주사기 및 동결건조주사기)를 수용하는 키트 또한 제공된다. 일부 양태에서, 키트는 비경구, 정맥 내 또는 피하 투여용 성분을 포함한다.

[0246] 사용 방법

[0247] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합의 특정한 사용 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 표적 중 하나 이상을 표적으로 하는 본원에 기재된 임의의 항원 결합 폴리펩티드 복합체 구조는 본 발명의 임의의 방법 및 용도에 사용될 수 있다.

[0248] 일부 양태에서, 본 발명은 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 발명은 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 용도의 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합을 더 제공한다. 본 발명은 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의학의 제조에서 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합의 사용을 더 제공한다.

[0249] 일부 양태에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들) 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 암은 고형암이다. 일부 양태에서, 암은 유방암, 폐암, 위암, 전립선암, 자궁경부암, 요로상피암, 또는 췌장암이다. 일부 양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일부 양태에서, 백혈병 또는 림프종은 B세포 백혈병, B세포 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종[DLBCL], 소포림프종, 만성 림프구성 백혈병[CLL]/소림프구 림프종[SLL], 외투세포림프종(MCL), 버킷 림프종, 림프형질세포림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 전림프구성 백혈병[PLL], 또는 털세포 백혈병[HCL]이다.

[0250] 본 발명은 대상에서 암을 치료 또는 예방하기 위한 용도의 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합을 더 제공한다. 본 발명은 대상에서 암을 치료 또는 예방하기 위한 의학의 제조에서 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합의 사용을 더 제공한다.

[0251] 일부 양태에서, 본 발명은 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들) 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 발명은 대상에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 용도의 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합에 관한 것이다. 본 발명은 대상에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의학의 제조에서 본원에 기재된 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편), 폴리펩티드(들), 폴리뉴클레오티드(들), 벡터(들), 세포(들), 또는 약학적 조성물, 또는 이들의 조합의 사용을 더 제공한다.

[0252] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '대상'은 인간 또는 비인간 포유동물, 예를 들어, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 양, 돼지, 염소, 비인간 영장류 또는 조류, 예를 들어, 닭뿐만 아니라 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물

물을 의미한다. 일부 양태에서, 대상은 인간이다. 일부 양태에서, 대상은 수의학적 동물이다. 일부 양태에서, 대상은 포유동물이다.

[0253] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 ‘치료하다’ 또는 ‘치료’는 치료적 또는 고식적 조치를 지칭한다. 유익한 또는 원하는 임상 결과는, 검출가능하든 혹은 검출불가능하든지 간에, 질환 또는 장애 또는 병태와 연관된 증상의 전체적인 혹은 부분적인 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화가 아닌) 상태, 질환 진행의 지연 혹은 느려짐, 질환 상태(예를 들어, 질환의 하나 이상의 증상)의 개선 혹은 일시적 완화, 및 (부분적이든 전체적이든) 차도를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. ‘치료’는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다.

[0254] 본원에 사용된 바와 같이, ‘치료 유효량’은 원하는 효과를 달성하기에 충분하고 질환 병태의 성질 및 중증도, 및 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체의 효력에 따라 달라질 수 있는 항원 결합 폴리펩티드 복합체(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)의 양이다. 일부 양태에서, 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포를 투여함으로써 전달될 수 있다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 함유하는 약학적 조성물을 투여함으로써 전달될 수 있다. 치료 효과는 질환의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하는 것이고, 질환 치유를 포함할 수 있다. ‘치유’는 활동성 질환의 증상이 제거되는 것을 의미한다. 그러나 치유된 후에도 질병의 특정한 장기간 또는 영구적 영향이 존재할 수 있다.

[0255] 본 발명의 양태와 관련한 항목:

[0256] 1. 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 및 제3 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,

[0257] (a) 제1 폴리펩티드는

[0258] VL1-L1-VH1-L2-Fc;

[0259] VH1-L3-VL1-L4-Fc;

[0260] VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는

[0261] VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

[0262] 제2 폴리펩티드는

[0263] VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc; 또는

[0264] VH3-L5-VH2-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

[0265] 제3 폴리펩티드는

[0266] VL2-L8-VL3-L9-CL; 또는

[0267] VL3-L8-VL2-L9-CL로 표시되는 구조를 갖거나,

[0268] 제1 폴리펩티드는

[0269] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

[0270] VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc;

[0271] VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는

[0272] VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

[0273] 제2 폴리펩티드는

[0274] VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc 또는

[0275] VH4-L9-VH3-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

[0276] 제3 폴리펩티드는

[0277] VL3-L12-VL4-L13-CL; 또는

[0278] VL4-L12-VL3-L13-CL로 표시되는 구조를 갖되,

- [0279] VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L13은 아미노산 링커이거나,
- [0280] (b) 제1 폴리펩티드는
- [0281] VL1-L1-VH1-L2-Fc;
- [0282] VH1-L3-VL1-L4-Fc;
- [0283] VH1-L1-VL1-L2-Fc; 또는
- [0284] VL1-L3-VH1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0285] 제2 폴리펩티드는
- [0286] VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc; 또는
- [0287] VH3-L5-VH2-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0288] 제3 폴리펩티드는
- [0289] VL2-L8-VL3-L9-CL; 또는
- [0290] VL3-L8-VL2-L9-CL로 표시되는 구조를 갖거나,
- [0291] 제1 폴리펩티드는
- [0292] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;
- [0293] VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc;
- [0294] VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc; 또는
- [0295] VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0296] 제2 폴리펩티드는
- [0297] VH3-L9-VH4-CH1-Fc; 또는
- [0298] VH4-L9-VH3-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0299] 제3 폴리펩티드는
- [0300] VL3-L10-VL4-CL; 또는
- [0301] VL4-L10-VL3-CL로 표시되는 구조를 갖되,
- [0302] VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L10은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0303] 2. 항목 1에 있어서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VH1-L2-Fc; 또는 VH1-L3-VL1-L4-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH2-L5-VH3-L6-CH1-L7-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL2-L8-VL3-L9-CL로 표시되는 구조를 갖는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0304] 3. 항목 1에 있어서, (a) 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖거나,

- [0305] (b) 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc 또는 VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0306] 4. 항목 1에 있어서, (a) 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-L10-CH1-L11-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L12-VL4-L13-CL로 표시되는 구조를 갖거나,
- [0307] (b) 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH3-L9-VH4-CH1-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VL3-L10-VL4-CL로 표시되는 구조를 갖는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0308] 5. 제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드, 제3 폴리펩티드, 및 제4 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,
- [0309] 제1 폴리펩티드는
- [0310] VL1-L1-CL 또는
- [0311] VH1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고,
- [0312] 2 폴리펩티드는
- [0313] VH1-L2-CH1-L3-Fc 또는
- [0314] VL1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0315] 제3 폴리펩티드는
- [0316] VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc 또는
- [0317] VH3-L4-VH2-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0318] 제4 폴리펩티드는
- [0319] VL2-L7-VL3-L8-CL 또는
- [0320] VL3-L7-VL2-L8-CL로 표시되는 구조를 갖되,
- [0321] VL1은 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L8은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0322] 6. 항목 5에 있어서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-CL로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VH1-L2-CH1-L3-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제3 폴리펩티드는 VH2-L4-VH3-L5-CH1-L6-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제4 폴리펩티드는 VL2-L7-VL3-L8-CL로 표시되는 구조를 갖는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0323] 7. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드 복합체로서,
- [0324] 제1 폴리펩티드는
- [0325] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;
- [0326] VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-Fc;
- [0327] VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc;
- [0328] VH1-L5-VL2-L6-VH2-L7-VL1-L8-Fc;
- [0329] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;
- [0330] VL1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

- [0331] VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc;
- [0332] VH1-L6-VL2-L7-VH2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc;
- [0333] VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc;
- [0334] VL1-L11-VH2-L12-VL2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc;
- [0335] VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc;
- [0336] VH1-L16-VL2-L17-VH2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc;
- [0337] VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;
- [0338] VL1-L21-VH2-L22-VL2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;
- [0339] VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc;
- [0340] VH1-L27-VL2-L28-VH2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc;
- [0341] VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc;
- [0342] VL1-L33-VH2-L34-VL2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc;
- [0343] VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc; 또는
- [0344] VH1-L39-VL2-L40-VH2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0345] 제2 폴리펩티드는
- [0346] VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc;
- [0347] VL3-L9-VH4-L10-VL4-L11-VH3-L12-Fc;
- [0348] VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc;
- [0349] VH3-L13-VL4-L14-VH4-L15-VL3-L16-Fc
- [0350] VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc;
- [0351] VL3-L45-VH4-L46-VL4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc;
- [0352] VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc;
- [0353] VH3-L50-VL4-L51-VH4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc;
- [0354] VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc;
- [0355] VL3-L55-VH4-L56-VL4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc;
- [0356] VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc;
- [0357] VH3-L60-VL4-L61-VH4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc;
- [0358] VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc;
- [0359] VL3-L65-VH4-L66-VL4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc;
- [0360] VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc;
- [0361] VH3-L71-VL4-L72-VH4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc;
- [0362] VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc;
- [0363] VL3-L77-VH4-L78-VL4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc;
- [0364] VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc; 또는
- [0365] VH3-L83-VL4-L84-VH4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖고,
- [0366] VL1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL2는 종양 관련 항원에

특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VL4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 경쇄 가변 영역이고, VH1은 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제1 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH2는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제2 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH3은 CD3에 특이적으로 결합하는 제3 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, VH4는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 제4 면역글로불린 중쇄 가변 영역이고, Fc는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2[CH2], 면역글로불린 중쇄 불변 영역 3[CH3], 및 임의로, 면역글로불린 경첩을 포함하는 영역이고, CH1은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 1이고, CL은 면역글로불린 경쇄 불변 영역이고, L1-L88은 아미노산 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

8. 항목 7에 있어서, 제1 폴리펩티드는 VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc; 또는 VH1-L5-VH2-L6-VL2-L7-VL1-L8-Fc로 표시되는 구조를 갖고, 제2 폴리펩티드는 VL3-L9-VL4-L10-VH4-L11-VH3-L12-Fc; 또는 VH3-L13-VH4-L14-VL4-L15-VL3-L16-Fc로 표시되는 구조를 갖는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

9. 항목 7에 있어서, 제1 폴리펩티드는

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VH1-L6-VH2-L7-VL2-L8-VL1-L9-CH1-L10-Fc;

VL1-L11-VL2-L12-VH2-L13-VH1-L14-CL-L15-Fc;

VH1-L16-VH2-L17-VL2-L18-VL1-L19-CL-L20-Fc;

VL1-L21-VL2-L22-VH2-L23-VH1-L24-CH1-L25-CL-L26-Fc;

VH1-L27-VH2-L28-VL2-L29-VL1-L30-CH1-L31-CL-L32-Fc;

VL1-L33-VL2-L34-VH2-L35-VH1-L36-CL-L37-CH1-L38-Fc; 또는

VH1-L39-VH2-L40-VL2-L41-VL1-L42-CL-L43-CH1-L44-Fc로 표시되는 구조를 갖고,

제2 폴리펩티드는

VL3-L45-VL4-L46-VH4-L47-VH3-L48-CH1-L49-Fc;

VH3-L50-VH4-L51-VL4-L52-VL3-L53-CH1-L54-Fc;

VL3-L55-VL4-L56-VH4-L57-VH3-L58-CL-L59-Fc;

VH3-L60-VH4-L61-VL4-L62-VL3-L63-CL-L64-Fc;

VL3-L65-VL4-L66-VH4-L67-VH3-L68-CH1-L69-CL-L70-Fc;

VH3-L71-VH4-L72-VL4-L73-VL3-L74-CH1-L75-CL-L76-Fc;

VL3-L77-VL4-L78-VH4-L79-VH3-L80-CL-L81-CH1-L82-Fc; 또는

VH3-L83-VH4-L84-VL4-L85-VL3-L86-CL-L87-CH1-L88-Fc로 표시되는 구조를 갖는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

10. 항목 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 길이가 0개 아미노산 내지 약 50개 아미노산인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

11. 항목 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 비면역원성인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

12. 항목 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 공통 T 세포 에피토프를 함유하지 않는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

13. 항목 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 링커 L1-L88 중 하나 이상은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

14. 항목 13에 있어서, 절단형 링커는 기질 금속단백질분해효소[MMP], II형 막관통 세린 단백질분해효소, 또는 MMP 및 II형 막관통 세린 단백질분해효소에 의해 절단되는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

15. 항목 14에 있어서, MMP는 MMP1, MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP13, 또는 이들의 조합인, 항원 결합 폴리

을 포함하는 CDR1, 서열 번호 41과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 42와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 44와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 45와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 46과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

[0405] 임의로 CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0406] 26. 항목 24에 있어서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 32와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 33과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 34와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 35와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 37과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

[0407] 임의로 CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0408] 27. 항목 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 38, 43, 102, 423, 432, 523, 666, 702, 738, 766, 802, 838, 850 및 858 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 39, 47, 103, 422, 445, 455, 465, 475, 519, 662, 698, 734, 762, 798, 834, 854 및 862 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0409] 28. 항목 27에 있어서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 43과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 47과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0410] 29. 항목 27에 있어서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 38과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 39와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0411] 30. 항목 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0412] 31. 항목 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0413] 32. 항목 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0414] 33. 항목 30 내지 32 중 어느 하나에 있어서, TAA는 A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCR3, CCR4, CD16A, CD19, CD20, CD24, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD40, CD40L, CD47, CD52, CD70, CD80, CD86, CD123, CD133, CD137,

CD137L, CD160, CD272, CEACAM5, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL12, CXCL13, CXCR3, cMet, CTLA4, DLL3, DLL4, DNCR-1, E-카드헤린, EGFR, ENTPD1, EpCAM, FCER1, FCER1A, FCER2, FGFR, FLAP, FOLH1, Gi24, GTR, GITRL, GPR5, GP100, GPRC5D, HER2, HER3, ICOSL, ICOS, HHLA2, HMGB1, HVEM, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2R β , IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL7, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, 랩틴, LPFS2, MHC 클래스 II, MUC-1, MUC-16, NCR3LG1, NKG2D, Nkp46, NTPDase-1, OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, PD-L2, PROM1, S152, SIRP알파, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP1, STEAP2, Syk 인산화효소, STEAP1, TROP2, TACI, TDO, TGF β , T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNF α , TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, 또는 WUCAM인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0415] 34. 항목 33에 있어서, TAA는 cMet, Trop2, CD20, 또는 CD19인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0416] 35. 항목 30 내지 34 중 어느 하나에 있어서, TAA에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 64, 72, 80, 88, 104, 112, 120, 128, 389, 409, 419, 429, 659, 695, 731, 397, 508, 540, 552, 757, 793, 829, 875, 500, 749, 785, 821, 649, 685, 775, 847, 625, 641, 677 및 713 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 65, 73, 81, 89, 105, 113, 121, 129, 390, 410, 420, 430, 660, 696, 732, 398, 509, 541, 553, 758, 794, 830, 876, 501, 750, 786, 822, 650, 686, 776, 848, 626, 642, 678 및 714 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 66, 74, 82, 90, 106, 114, 122, 130, 391, 411, 421, 431, 661, 697, 733, 399, 510, 542, 554, 759, 795, 831, 877, 502, 751, 787, 823, 651, 687, 777, 849, 627, 643, 679 및 715 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고/하거나,

[0417] TAA에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 서열 번호 67, 75, 83, 91, 107, 115, 123, 131, 385, 405, 415, 441, 452, 462, 472, 655, 691, 727, 393, 486, 504, 536, 548, 753, 789, 825, 871, 879, 490, 496, 745, 781, 817, 645, 681, 771, 843, 621, 637, 673 및 709 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 68, 76, 84, 92, 108, 116, 124, 132, 386(YTS); 406(YTS), 416(YTS), 442(YTS), 453(YTS), 463(YTS), 473(YTS), 656, 692, 728, 394, 487(AT), 505(AT), 537, 549, 754, 790, 826, 872, 880, 491(DA), 497(DA), 746, 782, 818, 646, 682, 772, 844, 622, 638, 674 및 710 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 69, 77, 85, 93, 109, 117, 125, 133, 387, 407, 417, 443, 454, 464, 474, 657, 693, 729, 395, 488, 506, 538, 550, 755, 791, 827, 873, 881, 492, 498, 747, 783, 819, 647, 683, 773, 845, 623, 639, 675 및 711 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0418] 36. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD38에 특이적으로 결합하고 서열 번호 64와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 65와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 66과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD38에 특이적으로 결합하고 서열 번호 67과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 68과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 69와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

[0419] 임의로 CD38에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD38에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0420] 37. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 cMet에 특이적으로 결합하고 서열 번호 72와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 73과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 74와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 cMet에 특이적으로 결합하고 서열 번호 75와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 76과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고

는 CDR2, 및 서열 번호 77과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

- [0421] 임의로 cMet에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, cMet에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0422] 38. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 Trop2에 특이적으로 결합하고 서열 번호 80과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 81과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 82와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 Trop2에 특이적으로 결합하고 서열 번호 83과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 84와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 85와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,
- [0423] 임의로 Trop2에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, Trop2에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0424] 39. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 Trop2에 특이적으로 결합하고 서열 번호 88과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 89와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 90과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 Trop2에 특이적으로 결합하고 서열 번호 91과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 92와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 93과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,
- [0425] 임의로 Trop2에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, Trop2에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0426] 40. 항목 35에 있어서, CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 96과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 97과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 98과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD3에 특이적으로 결합하고 서열 번호 99와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 100과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 101과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,
- [0427] 임의로 CD3에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD3에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0428] 41. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD20에 특이적으로 결합하고 서열 번호 104와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 105와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 106과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD20에 특이적으로 결합하고 서열 번호 107과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 108과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 109와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,
- [0429] 임의로 CD20에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을

포함하고, CD20에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0430] 42. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD20에 특이적으로 결합하고 서열 번호 112와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 113과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 114와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD20에 특이적으로 결합하고 서열 번호 115와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 116과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 117과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,

[0431] 임의로 CD20에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD20에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0432] 43. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 120과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 121과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 122와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 123과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 124와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 125와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 임의로

[0433] CD19에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0434] 44. 항목 35에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 128과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 129와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 130과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 131과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 132와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 133과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 임의로

[0435] CD19에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0436] 45. 항목 30 내지 44에 있어서, TAA에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 서열 번호 70, 78, 86, 94, 102, 110, 118, 126, 134, 388, 408, 418, 428, 584, 658, 694, 730, 396, 403, 507, 539, 551, 756, 792, 828, 866, 874, 499, 544, 556, 748, 784, 820, 883, 528, 648, 684, 774, 846, 624, 640, 676 및 712 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, TAA에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 서열 번호 71, 79, 87, 95, 103, 111, 119, 127, 135, 384, 404, 414, 440, 451, 461, 471, 583, 654, 690, 726, 392, 402, 485, 503, 535, 547, 752, 788, 824, 870, 878, 489, 495, 543, 555, 744, 780, 882, 816, 527, 644, 680, 770, 842, 620, 636, 672 및 708 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

[0437] 46. 항목 45에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD38에 특이적으로 결합하고 서열 번호 70과 적어도 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD38에 특이적으로 결

또는 VL4는 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하거나,

- [0447] VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 883과 적어도 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 882와 적어도 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 임의로 CD19에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0448] 56. 항목 45에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 134와 적어도 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 CD19에 특이적으로 결합하고 서열 번호 135와 적어도 80% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 임의로 CD19에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하고, CD19에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0449] 57. 항목 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, VH1, VH2, VH3 또는 VH4 중 하나 이상은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0450] 58. 항목 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, VL1, VL2, VL3 또는 VL4 중 하나 이상은 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0451] 59. 항목 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0452] 60. 항목 57 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 면역 자극 수용체는 CD28인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0453] 61. 항목 57 내지 60 중 어느 하나에 있어서,
- [0454] 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 48, 56, 649, 685, 775 및 847 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49, 57, 650, 686, 776 및 848 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50, 58, 651, 687, 777 및 849 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고,
- [0455] 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 51, 59, 645, 681, 771 및 843 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52, 60, 646, 682, 772 및 844 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53, 61, 647, 683, 773 및 845 중 어느 하나와 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0456] 62. 항목 61에 있어서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 48과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 51과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 임의로
- [0457] 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 48의 아미노산을 포함하는 CDR1, 서열 번호 49의 아미노산을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 50의 아미노산을 포함하는 CDR3을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 51의 아미노산을 포함하는 CDR1, 서열 번호 52의 아미노산을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 53의 아미노산을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0458] 63. 항목 61에 있어서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 56과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 57과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 58과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 59와 적어도 90% 동일성을

갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열 번호 60과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 61과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, 임의로

- [0459] 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 56의 아미노산을 포함하는 CDR1, 서열 번호 57의 아미노산을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 58의 아미노산을 포함하는 CDR3을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 59의 아미노산을 포함하는 CDR1, 서열 번호 60의 아미노산을 포함하는 CDR2, 및 서열 번호 61의 아미노산을 포함하는 CDR3을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0460] 64. 항목 57 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 54, 62, 528, 648, 684, 774 및 846 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 55, 63, 527, 644, 680, 770 및 842 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0461] 65. 항목 64에 있어서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 54와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 55와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0462] 66. 항목 64에 있어서, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 62와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 63과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VH1, VH2, VH3 또는 VH4는 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하고, 면역 자극 수용체에 특이적으로 결합하는 VL1, VL2, VL3 또는 VL4는 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0463] 67. 항목 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, L5, L8, 또는 L5 및 L8은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0464] 68. 항목 67에 있어서, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0465] 69. 항목 67 또는 68에 있어서, VH1 및 VL1 및/또는 VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, 임의로 TAA는 CD19 및 CD20에서 선택되거나, TAA는 cMet 및 Trop2에서 선택되는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0466] 70. 항목 67 내지 69 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1 또는 VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0467] 71. 항목 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, L4, L7, 또는 L4 및 L7은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0468] 72. 항목 71에 있어서, VH3 및 VL3은 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0469] 73. 항목 71 또는 72에 있어서, VH1 및 VL1 및/또는 VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, 임의로 TAA는 CD19 및 CD20에서 선택되거나, TAA는 cMet 및 Trop2에서 선택되는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0470] 74. 항목 71 내지 73 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1 또는 VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0471] 75. 항목 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, L9, L12, 또는 L9 및 L12는 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0472] 76. 항목 75에 있어서, VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0473] 77. 항목 75 또는 항목 76에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, 및 VH3 및 VL3 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0474] 78. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 TAA에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA

에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

- [0475] 79. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 TAA에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 TAA에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0476] 80. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0477] 81. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0478] 82. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 cMet에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0479] 83. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 cMet에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 Trop2에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0480] 84. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0481] 85. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 Trop2에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 cMet에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0482] 86. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD19에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0483] 87. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0484] 88. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD19에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0485] 89. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD20에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD28에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD19에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0486] 90. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD19에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD20에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0487] 91. 항목 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1은 CD28에 특이적으로 결합하고, VH2 및 VL2는 CD20에 특이적으로 결합하고, VH3 및 VL3은 CD19에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0488] 92. 항목 1 내지 91 중 어느 하나에 있어서, L1, L3, 또는 L1 및 L3은 절단형 링커이거나, L5, L7, 또는 L5 및 L7은 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0489] 93. 항목 1 내지 91 중 어느 하나에 있어서, L9, L11, 또는 L9 및 L11은 절단형 링커이거나, L13, L15, 또는 L13 및 L15는 절단형 링커인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0490] 94. 항목 92 또는 항목 93에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 또는 VH4 및 VL4는 CD3에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0491] 95. 항목 92 내지 94 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및 VH4 및 VL4 중 하나 이상은 TAA에 특이적으로 결합하고, 임의로 TAA는 CD19 및 CD20에서 선택되거나, TAA는 cMet 및 Trop2에서 선택되는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0492] 96. 항목 92 내지 95 중 어느 하나에 있어서, VH1 및 VL1, VH2 및 VL2, VH3 및 VL3, 및/또는 VH4 및 VL4는 CD28에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0493] 97. 항목 1 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0494] 98. 항목 1 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 면역글로불린 경첩은 상부 경첩 영역, 중간 경첩 영역, 하부 경첩 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.

- [0495] 99. 항목 1 내지 98 중 어느 하나에 있어서, Fc 영역은 적어도 하나의 뉴-인투-홀 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0496] 100. 항목 99에 있어서, 항원 결합 폴리펩티드 복합체는 IgG1 또는 IgG4 항체이고 뉴-인투-홀 변형은 EU 번호 체계를 기반으로 하는,
- [0497] (i) S354C 및 T366W의 뉴 치환 및 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V의 홀 치환;
- [0498] (ii) L234A, L235A 및 P329A의 홀 치환;
- [0499] (iii) L234A 및 L235A의 홀 치환;
- [0500] (iv) M428L 및 N433S의 홀 치환;
- [0501] (v) M252Y, S254T 및 T256E의 홀 치환; 또는
- [0502] (vi) 이들의 조합을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드 복합체.
- [0503] 101. 항목 1 내지 100 중 어느 하나의 항원 결합 폴리펩티드 복합체를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0504] 102. 항목 1 내지 100 중 어느 하나의 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 또는 항목 101의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.
- [0505] 103. 항목 1 내지 100 중 어느 하나의 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항목 101의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항목 102의 약학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트.
- [0506] 104. 암 치료용으로 이를 필요로 하는 대상에게 사용하기 위한 항목 1 내지 100 중 어느 하나의 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항목 101의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항목 102의 약학적 조성물.
- [0507] 105. 항목 104에 있어서, 암은 유방암, 폐암, 위암, 또는 전립선암, 자궁경부암, 요로상피암, 또는 췌장암인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물.
- [0508] 106. 항목 104에 있어서, 암은 혈액암인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물.
- [0509] 107. 항목 104에 있어서, 암은 고형암인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물.
- [0510] 108. 항목 106에 있어서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물.
- [0511] 109. 항목 108에 있어서, 백혈병 또는 림프종은 B 세포 백혈병, B 세포 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종 [DLBCL], 소포림프종, 만성 림프구성 백혈병 [CLL]/소림프구 림프종 [SLL], 외투세포림프종 [MCL], 버킷 림프종, 림프형질세포림프종 (발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 전림프구성 백혈병 [PLL] 또는 털세포 백혈병 [HCL]인, 항원 결합 폴리펩티드 복합체, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물.
- [0512] 실시예
- [0513] 다음의 실시예는 본 개시의 양태를 더 설명하기 위해 제공되고, 임의의 특정한 적용 또는 작동 이론으로 본 개시를 제한하는 것을 의미하지 않는다. 서열 번호 1-866은 본원에 기재된 과정에 따라 수득하고/하거나 제조하였다.
- [0514] 실시예 1
- [0515] 차폐 다중특이적 분자의 설계
- [0516] **도 1a 내지 도 1b**는 삼중특이적 항체 구성의 비제한적 예를 나타낸다. **도 1a**는 차폐 삼중특이적 T세포 연결체의 구성을 보여준다. Fv1-Fv2는 중앙 관련 항원 [TAA] 또는 면역 공동 자극 수용체에 대항한다. 제3 Fv는 CD3을 표적화한다. 일부 구현예에서, Fv2 및 αCD3의 중쇄 또는 경쇄 사이의 링커는 하나 이상의 단백질분해효소 인식 부위를 함유한다. 일부 구현예에서, Fv1-Fv2는 인간 Trop2, cMet, 및/또는 CD28을 표적화한다. 일부 구현예에서, Fv1은 scFv의 형태이다. 일부 구현예에서, Fv1은 Fab의 형태이다. **도 1b**는 차폐 사중특이적 T세포 연결체의 구성을 보여준다. Fv1-Fv3은 중앙 관련 항원 [TAA] 또는 면역 공동 자극 수용체에 대항한다. 제4 Fv는

CD3을 표적화한다. 일부 구현예에서, Fv3 및 αCD3 사이의 링커는 하나 이상의 단백질분해효소 인식 부위를 함유한다. 일부 구현예에서, Fv1-Fv3은 인간 Trop2, cMet, 및 CD28을 표적화한다.

[0517] 인간 CD3, CD28, Trop2, 및 cMet을 표적화하는 항체 중쇄 가변 도메인[VH] 및 경쇄 가변 도메인[VL] 서열을 다양한 형식의 삼중특이적 항체 작제의 타당성을 설명하기 위해 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스(예를 들어, 젠뱅크) 또는 특허에서 선택하였다. 불변 도메인(예를 들어, CL, CH1, CH2, CH3)의 상이한 모티프가 있거나 없는 상이한 순서와 배향으로 VH 및 VL 영역을 연결하는 다양한 길이와 서열의 링커를 시험하였다. Fc 이종이량체화가 필요한 경우 '놉' 및 '홀' 돌연변이를 항체 Fc 영역의 각각의 절반으로 통합하였다. 필요한 경우 효과기 기능 또는 반감기 연장 돌연변이 또한 Fc 서열에 통합하였다. 각각의 삼중특이적 항체 분자에 대한 아미노산 서열이 조립되면, 이들 서열을 암호화하는 DNA를 코돈 최적화, 합성[캠브리지 바이오로직스(Cambridge Biologics), LLC, 브루클라인, MA], 및 진핵세포 발현 벡터에 클로닝하였다.

[0518] 실시예 2

[0519] 차폐 및 비차폐 다중특이적 분자의 발현 및 정제

[0520] 차폐 및 비차폐 항체는PEI[폴리사이언스(Polyscience)]를 사용하여 ml 당 $2.5-3.0 \times 10^6$ 의 밀도로 Expi293F 세포 내로 발현 플라스미드를 일시적으로 형질감염시켜 생성하였다. 플라스미드 DNA와 PEI를 OPTi-MEM[라이프테크(LifeTech)]에 별도로 희석하고 나중에 혼합하였다. 혼합 10분 후에 플라스미드/PEI 혼합물을 1:3(w:w) 비율로 세포 배양물에 첨가하였다. 형질감염 16-20시간 후에 발프로산 및 프로피온산소듐을 최종 농도가 각각 0.5 mM 및 5 mM이 되도록 첨가하였다. 형질감염 5일 후 상청액을 채취하고 0.45 μm 필터를 통해 여과하였다. 그런 다음 다중특이적 항체를 제조 표준 절차에 따라 배치 방식으로 단백질 A 수지를 사용하여 친화성 크로마토그래피로 먼저 정제하였다. IgG 용출 완충액[썬모 피셔 사이언티픽(Thermo Fischer Scientific)]을 사용하여 단백질 A에서부터 항체를 용출시킨 후, 10 mM 히스티딘(pH 6.0) + 25 mM NaCl에 하룻밤 동안 투석하였다. 힐로드(Hiload) 16/600 슈퍼덱스(Superdex) 200 PG 또는 슈퍼덱스 200 증가 10/300 GL[싸이티바 라이프사이언시스(Cytiva Lifesciences)]을 사용하여 크기 배제 크로마토그래피를 통해 항체를 추가로 정제하였다. 추가 특성 분석을 위해 정확한 용출 프로파일을 가진 분획을 수집하고 농축하였다.

[0521] 실시예 3

[0522] 차폐 다중특이적 분자의 시험관 내 단백질분해효소 처리

[0523] 1 ug/ml의 정제된 차폐 다중특이적 분자를 0.2 μg/ml의 활성화된 매트립타제(MTP)(R & D 시스템즈 Cat#3946-SEB) 또는 0.4 μg/ml의 MMP9(R & D 시스템, Cat#911_MP)로 37 °C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 2 μg의 소화된 단백질을 SDS-PAGE상에서 실행하였다.

[0524] **도 2**는 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자의 시험관 내 절단의 SDS-PAGE 결과를 나타낸다. 분자는 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9 단백질분해효소로 처리하였다. GS:비절단형 링커 서열은 경쇄[LC] 및 중쇄[HC] 둘 다에 있다. LC_mmp:MMP2 민감성 링커 서열은 LC상에 있고, 비절단형 링커 서열은 HC상에 있다. HC_mtp:MTP 민감성 링커 서열은 HC상에 있고, 비절단형 링커 서열은 LC상에 있다.

[0525] 실시예 4

[0526] 차폐 및 비차폐 다중특이적 분자의 ELISA 결합 분석

[0527] 다중특이적 분자의 이의 표적 항원에 대한 결합을 시험하기 위해 ELISA 결합 분석을 사용하였다. 다중특이적 분자의 각 결합 부위에 대한 표적 단백질을 96-웰(well) 면역 플레이트[Immuno Plate](썬모 피셔 사이언티픽)의 웰에 하룻밤 동안 4 °C에서 코팅하였다. 코팅된 플레이트를 PBS + 0.25% 트윈(Tween) 중 5% 탈지유 + 2% BSA를 사용하여 실온에서 1시간 동안 차단시킨 다음, PBS + 0.25% 트윈 20으로 세 번 세척하였다. 연속 희석한 다중특이적 분자 및 대조군 분자를 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS + 0.25% 트윈 20으로 세 번 세척하고, HRP 접합 검출 항체와 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였으며, 다시 세척한 다음, 퍼옥시다제 기질[KPL, 게이더스버그(Gaithersburg), MD, USA]로 현상하였다. KPL TMB BlueSTOP 용액 100 μl를 첨가하여 반응을 종료한 후, 플레이트 판독기를 사용하여 OD650에서 플레이트를 판독하고, 데이터를 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)으로 분석하였다.

[0528] **도 3**은 단백질분해효소 처리 여부와 함께, **도 2**에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)의 ELISA 결합 결과를 나타낸다. 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9에 의해 절단되거나 절단

되지 않은 분자를 Trop2 및 cMet에 대한 결합 친화성에 관하여 시험하였다. 이 두 표적에 대한 친화성은 단백질 분해효소 처리에 의해 영향을 받지 않았다.

[0529] **도 4**는 단백질분해효소 처리 여부와 함께, **도 2**에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)의 ELISA 결합 결과를 나타낸다. 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9에 의해 절단되거나 절단되지 않은 분자를 CD28에 대한 결합 친화성에 관하여 시험하였다. 이 두 표적에 대한 친화성은 단백질분해효소 처리에 의해 영향을 받지 않았다.

[0530] **도 5**는 단백질분해효소 처리 여부와 함께, **도 2**에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)의 ELISA 결합 결과를 나타낸다. 명시한 바와 같이 MTP 또는 MMP9에 의해 절단되거나 절단되지 않은 분자를 CD3에 대한 결합 친화성에 관하여 시험하였다.

[0531] **도 7**은 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3의 각각의 표적에 대한, 도시한 바와 같이 예시적인 비차폐 사중특이적 분자, 또는 음성 동종형(hIgG1LALPA) 대조군의 ELISA 결합 결과를 나타낸다.

[0532] 실시예 5

[0533] T세포 활성화 분석

[0534] 다중특이적 분자에 의한 T세포 활성화는 시험관 내 T세포 활성화 분석을 사용하여 시험하였다. 정제된 인간 PBMC[블러드 리서치 컴포넌트(Blood Research Component), 브루클라인, MA, USA]를 배양 배지(FBS 10%의 RPMI1640 포함, 페니실린 스트렙토마이신[(Penicillin Streptomycin)으로 보충함][깁코(Gibco)](2.5×10^5 세포/ml)에 재현탁시켰다. 연속 희석한 다중특이적 및 대조군 분자를 37 °C 조직 배양 인큐베이터에서 2-4 시간 동안 배양하여 96-웰 편평 바닥 배양 플레이트에 먼저 코팅하였다. 그런 다음 PBMC(200 μ L)를 분자를 함유하는 각 웰에 첨가하고, 37 °C 조직 배양 인큐베이터에서 16-24 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 스피운 다운하고, T세포 활성화 표지 CD69에 대해 형광 표지된 항체로 염색하고, 애튼(Attune) 유세포 분석기(써모 피셔 사이언티픽, USA)로 분석하였다. 데이터를 플로우조(FlowJo) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0535] **도 8**은 두 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 CD2+ T세포의 예시적인 비차폐 사중특이적 분자, 또는 음성 동종형(IgG1LALPA) 대조군에 의한 CD69+ 활성화를 나타낸다.

[0536] 실시예 6

[0537] 시험관 내 세포용해 분석

[0538] 삼중특이적 항체에 의해 매개되는 T세포에 의한 림프종 종양 세포 Z-138의 세포용해를 시험관 내 세포용해 분석을 사용하여 측정하였다. 피콜 분리를 통해 PBMC를 정상 인간 공여자에서 분리하였다. 시험관 내 세포독성 분석에서는 Agilent X CELLigence RTCA MP 시스템을 사용하여 전기 임피던스 측정으로 세포 표현형 변화를 실시간으로 모니터링하였다. 시스템은 조직 배양 E-플레이트 96의 각 웰의 바닥에 통합된 상호 맞물린 미세전극을 사용하여 임피던스를 측정한다. 간략하게, 종양 세포 HCC1954를 37 °C에서 하룻밤 동안 20 K/웰 배양에서 표적 세포(T)로서 E-플레이트 96에 분주한 후, 5배 연속 희석한 다중특이적 항체 또는 인간 IgG1 동종형 대조군의 존재 하에 200 K/웰에서 면역 효과기 세포(E)로서 인간 PBMC 세포를 첨가하였다. 효과기 세포를 첨가하고 최대 160시간의 기간 동안 30분마다 연속적으로 모니터링했을 때 세포 임피던스(세포 지수로 측정됨)를 정규화하였다. 세포독성은 용해% = $100 - (\text{실험 정규화 세포 지수} / \text{동일 농도에서 대조 항체군 정규화 세포 지수의 평균}) \times 100$ 으로 계산하였다.

[0539] **도 6**은 두 명의 공여자(KP63250 및 KP63251)의 PBMC에서 얻은, **도 2**에 도시한 바와 같이 예시적인 차폐 사중특이적 분자, 또는 음성 동종형(대조군 IgG1)에 의해 매개되는 PBMC(E:T:10:1)에 의한 HCC1954 종양 세포의 세포용해를 나타낸다.

[0540] 실시예 7

[0541] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 ELISA 결합 결과

[0542] 비차폐 사중특이적 분자 MX612(펩티드: 서열 번호 250[DNA: 서열 번호 251] 펩티드: 서열 번호 412[DNA: 서열 번호 413]) 및 MX613을 전술한 바와 같이, 인간 cMet(hcMet), 인간 Trop2(hTrop2), 인간 CD3(hCD3), 및 인간 CD28(hCD28)에 대한 결합 영역으로 제조하였다. 결합 친화성을 ELISA로 확인하였다. **도 9**는 MX612 및 MX613의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 ELISA 결합 결과(OD650)를 나타낸다. 이러한 표적에 결합하지 않는 대조군 항체(대조군 IgG)의 결과도 나타낸다. 이러한 결과는 MX612 및 MX613이 hTrop2, hcMet, hCD28 및

hCD3에 결합함을 나타낸다.

[0543] 실시예 8

[0544] 생물층 간섭계로 측정된 MX612의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 동시 공동결합

[0545] MX612의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 동시 공동결합을 생물층 간섭계로 측정하였다. 옥텟 R8[싸토리우스(Sartorius)]상에서, 각각 평형화된 HIS1K(his-태그 캡처) 바이오센서를 60초 동안 완충액에 침지한 후, 제1 리간드로 거의 포화 상태(표시된 바와 같이 1400 또는 1200초)까지 로딩하였다. 그 후, 순차적인 분석 단계를 표시된 시간 프레임 동안 표시된 바와 같이 분석물(리간드 또는 다중특이적 시험 항체) 또는 완충액으로 수행하였다. 1000 RPM에서의 플레이트 진동; 1x 운동 완충액(1x PBS pH 7.4, 0.1% BSA, 0.02% 트윈-80); 24도. 생물층 간섭 측정을 위해, His-태그가 붙은 재조합 Trop2, cMET, CD28 또는 CD3(용액 중 100 nM)을 His 태그-캡처를 통해 고체 지지 바이오센서에 로딩하였다. MX612는 용액 분석물(52 nM)로서 존재하였다. 결합 및 분리는 각각 300초 동안 평가하였다. 결합 반응은 24도에서 1x 운동 완충액(1x PBS pH 7.4, 0.1% BSA, 0.2% 트윈-80)에서 발생하였다. 결과를 도 10에 나타낸다.

[0546] 실시예 9

[0547] 생물층 간섭계로 측정된 MX446의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 동시 공동결합

[0548] MX446(펩티드: 서열 번호 206[DNA: 서열 번호 207], 펩티드: 서열 번호 511[DNA: 서열 번호 512])의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 동시 공동결합을 상술한 바와 같이 생물층 간섭계로 측정하였다. 결과를 도 11에 나타낸다.

[0549] 실시예 10

[0550] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 CD4+ 및 CD8+ T세포 활성화

[0551] CD4+ 및 CD8+ T세포(CD69+)를 활성화하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. 인간 PBMC(블러드 리서치 컴포넌트, 브루클라인, MA, USA)를 건강한 공여자에서부터 정제하고, 배양 배지(FBS 10%의 RPMI1640 포함, 페니실린/스트렙토마이신으로 보충함)(깁코)에 재현탁시키고, 연속 희석한 다중특이적 시험 항체 또는 인간 IgG1LALAPA 동종형 대조군을 함유하는 96-웰 세포 배양 플레이트상에 분주하였다. 플레이트를 37 °C 조직 배양 인큐베이터에서 16-24 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 형광 표시된 항체(항-CD2, 항-CD8, 항-CD4, 항-CD69, 및 고정성 생존력 염료)로 염색하고, T세포 부분 집합 중 T세포 활성화 마커 CD69의 백분율을 측정하기 위해 유세포 분석기(써모 피셔 사이언티픽, USA)로 분석하였다. 데이터를 플로우조 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0552] 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 12에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ctl') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ctl')의 결과도 나타낸다.

[0553] 실시예 11

[0554] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0555] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. 세포 배양 상청액을 드롭 어레이 시스템(Drop Array system)[큐리옥스바이오시스템즈(Curiox Biosystems), 싱가포르]을 채택한 MILLIPLEX® MAP 다중 분석[밀리포아 시그마(Millipore Sigma)]을 사용하여 시토킨에 대해 분석하였다. 요약하면, 인간 PBMC와 시험 항체를 종양 표적 세포와 함께 또는 종양 표적 세포 없이 공동 인큐베이션한 후 24시간 또는 48시간 후에 세포 배양 상청액을 수집하였다. 그런 다음 자성 분석물 비드 혼합물을 드롭 어레이 분석 플레이트의 웰에 첨가하였다. 그런 다음 표준, 품질 관리 및 희석된 샘플을 플레이트에 첨가하였고, 모든 표준 및 품질 관리를 이중으로 시험하였으며 샘플은 다수 반복하여 시험하였다. 플레이트를 가습 চে임버 내의 자기 스탠드상에 놓고 4 °C에서 하룻밤 동안 진탕하였다. 플레이트를 드롭어레이 LT210 세척 스테이션(큐리옥스바이오시스템즈)으로 세척하였다. 검출 항체 및 스트렙타비딘-PE 기질을 각 웰에 첨가하고 진탕하면서 인큐베이션하였다. 루미넥스(Luminex) MAGPIX 기기로 관독하기 전에 플레이트를 세척하였다. 데이터를 EMD 밀리포아 밀리플렉스 애널리스트(Millipore Milliplex Analyst) 소프트웨어 또는 써모피셔 프로카르타플렉스(Thermofisher Procartaplex) 분석 도구를 사용하여 분석하였다.

[0556] 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과

를 도 13a 내지 도 13b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0557] 실시예 12

[0558] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0559] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. HCC1954 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 14a 내지 도 14b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0560] 실시예 13

[0561] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0562] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. BT20 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX446 및 MX612로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 15a 내지 도 15b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0563] 실시예 14

[0564] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의해 매개되는 종양 세포주의 세포용해

[0565] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자 또는 PBMC(E:T 5:1)에서 얻은 음성 대조군으로 종양 세포주의 세포용해를 시험하였다. 표적 종양 세포를 막 염료 PKH-26[씨그마알드리치(Sigma-Aldrich)]으로 표지하고 96-웰 U 바닥 플레이트에 20 K/웰로 분주하였다. 연속 희석한 시험 다중특이적 항체 또는 인간 IgG1LALPA 동종형 대조군을 인간 PBMC 또는 농축된 범[Pan]-T세포와 함께 효과기-표적(E:T) 비율 5:1(강화된 범 T세포를 사용하여 E:T = 3:1)로 첨가하였다. 37 °C에서 24시간 동안 배양한 후, 세포를 LIVE/DEAD 고정 가능한 죽은 세포 염색 키트[라이프테크놀로지스(Life Technologies)]로 염색하고, 샘플을 애튼 기기(씨모피서)에서 실행한 후 플로우조 소프트웨어[트리스타(Tree Star)]를 사용하여 분석해 표지된 표적 세포 집단에서 살아있는 세포의 수로 측정하였다. 세포독성은 용해% = 100 - (실험의 살아있는 표적 세포/대조 항체군의 살아있는 표적 세포 평균) * 100으로 계산하였다.

[0566] HCC1954, BT-20, HCC1143 및 HCC70 유방암 세포, PC3 및 DU145 전립선암 세포, 및 Hs746T 및 N87 위암 세포를 사용하였다. MX446 및 MX612으로 처리한 후 세포 용해율 및 pM 기준 EC50 값을 도 16a 내지 도 16b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA)의 결과도 나타낸다. 도 17은 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의해 매개되는 다양한 종양 세포주의 세포용해 효력을 요약한다.

[0567] 실시예 15

[0568] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 결합

[0569] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 이의 표적 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 대한 결합을 생물층 간섭계로 측정하였다. 옥텟 R8(싸토리우스)상에서, 표시된 바와 같이 재조합 his-태그가 붙은 Trop2, cMet, CD3, CD28 또는 CD19를 his-태그 캡처를 통해 HIS1K 바이오센서에 로딩하였다(100-300 nM 리간드, 300초, 1000 RPM). 기준 단계(100초, 1000 RPM) 후, HIS1K 바이오센서(싸토리우스)에 로딩하였다(300초). 기준 단계(100초) 후, 표시된 바와 같이 분석물 다중특이적 시험 항체와의 결합(52 nM; 300초) 및 해리(300초)를 모니터링하였다. 모든 단계는 1x 운동 완충액(1x PBS pH 7.4; 0.1% BSA, 0.02% 트윈-80), 24도, 1000 RPM으로 수행하였다. 기준은 기준 단계의 마지막 5초를 기준으로 설정하였고 고주파 노이즈를 사비츠키-골레이(Savitsky-Golay) 필터로 여과하였다(옥텟 분석 스튜디오, 싸토리우스).

[0570] MX974, MX975 및 MX976 각각으로 처리한 세포에 대한 결과를 도 18a 내지 도 18c에 나타낸다. 이러한 결과는 MX974, MX975 및 MX976이 hTrop2, hcMet, hCD28, 및 hCD3에 결합했음을 나타낸다.

[0571] 실시예 16

[0572] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의해 매개되는 HCC1954 종양 세포의 시험관 내 세포용해

[0573] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 HCC1954 종양 세포주의 시험관 내 세포용해를 측정하였다. PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 MX974, MX975 및 MX976 또는 음성 대조군에 의해 매개되는 세포용해를 37 °C에서 48 및 72 시간 인큐베이션한 후 대표 공여자에게서 측정하였다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 도 19에 나타

낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

[0574] 실시예 17

[0575] 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한 CD4+ 및 CD8+ T세포 활성화(CD69+)

[0576] 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한, PBMC에서 얻은 CD4+ 및 CD8+ T세포(CD69+)의 활성화를 시험하였다. 1 nM에서 MX444(펩티드: 서열 번호 204[DNA: 서열 번호 205], 펩티드: 서열 번호 162[DNA: 서열 번호 163]), 펩티드: 서열 번호 176[DNA: 서열 번호 177]) 또는 MX634(펩티드: 서열 번호 372[DNA: 서열 번호 373], 펩티드: 서열 번호 426[DNA: 서열 번호 427], 펩티드: 서열 번호 469[DNA: 서열 번호 470])로 처리한 후 표적 종양 세포의 부재하에 여섯 명의 공여자에서부터의 CD69+ 세포의 백분율로서 결과를 도 20에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0577] 실시예 18

[0578] 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0579] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 21a 내지 도 21b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0580] 실시예 19

[0581] 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0582] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. 표적 종양 세포의 부재하에 1 nM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 22a 내지 도 22b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1') 및 양성 대조군(CD3+CD28 mAb; '+ Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0583] 실시예 20

[0584] 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0585] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. HCC1954 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 23a 내지 도 23b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1')의 결과도 나타낸다.

[0586] 실시예 21

[0587] 예시적인 차폐 사중특이적 분자에 의한 시험관 내 시토킨 방출

[0588] 시토킨 IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파의 방출을 개시하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 시험하였다. BT20 종양 세포의 존재하에 62.5 pM MX444 및 MX634로 처리한 다음 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC에서 얻은 결과를 도 24a 내지 도 24b에 나타낸다. 음성 대조군(동종형 IgG1LALPA; '- Ct1')의 결과도 나타낸다. 도 25는 여섯 명의 상이한 공여자의 PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의해 매개되는 다양한 종양 세포주의 세포용해 효력을 요약한다.

[0589] 실시예 22

[0590] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 hCD19, hCD28 및 hCD3에 대한 ELISA 결합 결과

[0591] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자 MX433, MX434, MX435 및 MX436의 이들의 표적에 대한 결합 능력을 ELISA로 시험하였다. 시험한 분자를 도 26에 나타내고, hCD19, hCD28 및 hCD3에 대한 결합 결과를 도 27에 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.

[0592] 실시예 23

[0593] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 hCD19, hCD28 및 hCD3에 대한 ELISA 결합 결과

[0594] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자 MX647, MX648, MX685 및 MX686의 이들의 표적에 대한 결합 능력을 ELISA로 시험하였다. 시험한 분자를 도 28에 나타내고, hCD19, hCD28 및 hCD3에 대한 결합 결과를 도 29에 나타낸다.

- [0595] 실시예 24
- [0596] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 표면 염색
- [0597] hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 표면 염색을 수행하였다. 결과를 도 30에 나타낸다. 시험한 분자는 MX647(펩티드: 서열 번호 513[DNA: 서열 번호 514], 펩티드: 서열 번호 563[DNA: 서열 번호 564]), MX789, MX788, MX787, MX786, MX685(펩티드: 서열 번호 513[DNA: 서열 번호 514], 펩티드: 서열 번호 591[DNA: 서열 번호 592]), MX793, MX792, MX791 및 MX790이었다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)을 사용한 염색도 나타낸다.
- [0598] 실시예 25
- [0599] 예시적인 비차폐 사중특이적 분자에 의한 T세포 활성화, 시험관 내 세포용해, 및 시험관 내 시토킨 방출
- [0600] T세포(CD69+)를 활성화하고, 시험관 내 세포용해를 유도하고, 시험관 내 시토킨 방출을 유도하는 예시적인 비차폐 사중특이적 분자의 능력을 전술한 바와 같이 시험하였다. 시험한 분자는 MX647, MX648, MX685(펩티드: 서열 번호 513[DNA: 서열 번호 514], 펩티드: 서열 번호 591[DNA: 서열 번호 592]), MX786 및 MX790(도 31)이었다.
- [0601] T세포 활성화에 대해, 중앙 세포의 부재하에 MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790으로 처리한 다음 대표 공여자의 PBMC에서 얻은 CD69+ 세포의 백분율을 도 32에 나타낸다. pM 기준 EC50 및 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.
- [0602] 시험관 내 세포용해에 대해, PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790 또는 음성 대조군(hIgG1LALPA)에 의해 매개되는 세포용해를 대표 공여자에게서 측정하였다. 항체 농도의 증가와 함께 용해율로 결과를 도 33에 나타낸다. pM 기준 EC50 및 Rmax 값도 나타낸다.
- [0603] 시험관 내 시토킨 방출에 대해, IL-2, IFN-감마, IL-6 및 TNF알파를 시험하였다. 첫째, 표적 중앙 세포의 부재하에 37 °C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후 8 pM 또는 40 pM MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790으로 처리한 다음 대표 공여자의 PBMC에서부터의 시토킨 방출을 평가하였다. 결과를 도 34에 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다. 둘째, Z-138 중앙 세포의 존재하에 37 °C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후 8 pM 또는 40 pM MX647, MX648, MX685, MX786 및 MX790으로 처리한 다음 대표 공여자의 PBMC에서부터의 시토킨 방출을 평가하였다. 결과를 도 35에 나타낸다. 음성 대조군(hIgG1LALPA)의 결과도 나타낸다.
- [0604] 실시예 26
- [0605] 예시적인 삼중특이적 분자의 표면 염색
- [0606] 예시적인 삼중특이적 분자 MX848, MX856 및 MX857을 전술한 바와 같이 제조하였고 도 36에 나타내었다. hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 분자의 표면 염색을 전술한 바와 같이 수행하였다. 결과를 도 36에 나타낸다. 음성 대조군(대조군)을 사용한 염색도 나타낸다.
- [0607] 실시예 27
- [0608] 예시적인 삼중특이적 분자의 시험관 내 세포용해
- [0609] 두 명의 대표 공여자의 PBMC(E:T: 3:1)에서 얻은 MX857 또는 음성 대조군(hIgG1LALPA)에 의해 매개되는 Z-138 중앙 세포의 시험관 내 세포용해를 측정하였다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 도 37에 나타낸다.
- [0610] 실시예 28
- [0611] 예시적인 사중특이적 분자의 표면 염색
- [0612] 예시적인 사중특이적 분자 MX846, MX854 및 MX855를 전술한 바와 같이 제조하였고 도 38에 나타내었다. hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 12.5 nM 분자의 표면 염색을 전술한 바와 같이 수행하였다. 결과를 도 38에 나타낸다. 음성 대조군(대조군)을 사용한 염색도 나타낸다.
- [0613] 실시예 29
- [0614] 예시적인 사중특이적 분자의 표면 염색
- [0615] 예시적인 사중특이적 분자 MX850, MX851, MX852 및 MX853를 전술한 바와 같이 제조하였고 도 39a 내지 도 39b에

나타내었다. hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 12.5 nM 분자의 표면 염색을 전술한 바와 같이 수행하였다. 결과를 **도 39a 내지 도 39b**에 나타낸다. 음성 대조군(대조군)을 사용한 염색도 나타낸다.

[0616] 실시예 30

[0617] 예시적인 사중특이적 분자의 시험관 내 세포용해

[0618] 두 명의 대표 공여자의 PBMC(E:T: 3:1)에서 얻은 MX855 또는 음성 대조군(hIgG1LALAPA)에 의해 매개되는 Z-138 종양 세포의 시험관 내 세포용해를 37 °C에서 40시간 후에 측정하였다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 **도 40**에 나타낸다.

[0619] 실시예 31

[0620] 생물층 간접계로 측정된 바와 같은 MX977 및 MX978의 이의 표적 CD20, CD19, CD28 및 CD3에 대한 결합

[0621] 예시적인 사중특이적 분자 MX977 및 MX978을 전술한 바와 같이 제조하였고 **도 41a 내지 도 41b**에 나타내었다. 생물층 간접 측정을 전술한 바와 같이 수행하였다. 결과를 **도 41a 내지 도 41b**에 나타낸다. 이러한 결과는 MX977 및 MX978이 이들의 예상 표적 CD20, CD19, CD28 및 CD3에 결합했음을 나타낸다.

[0622] 실시예 32

[0623] 예시적인 사중특이적 분자의 표면 염색

[0624] hCD20-발현 Epi293 세포에 대한 12.5 nM MX977 및 MX978의 표면 염색을 전술한 바와 같이 수행하였다. 결과를 **도 42**에 나타낸다. 음성 대조군(hIgGLALAPA)을 사용한 염색도 나타낸다.

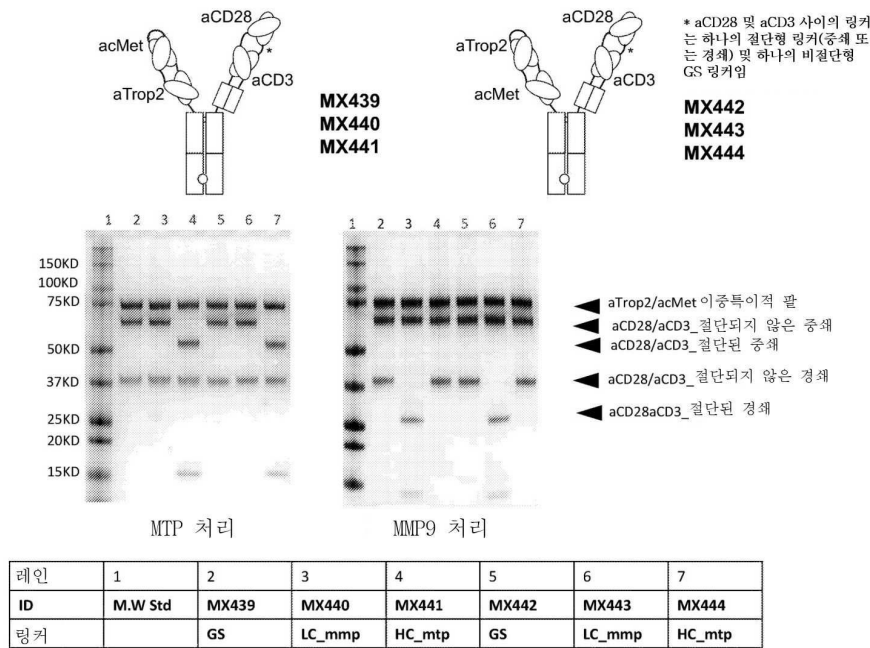
[0625] 실시예 33

[0626] 예시적인 사중특이적 분자의 시험관 내 세포용해

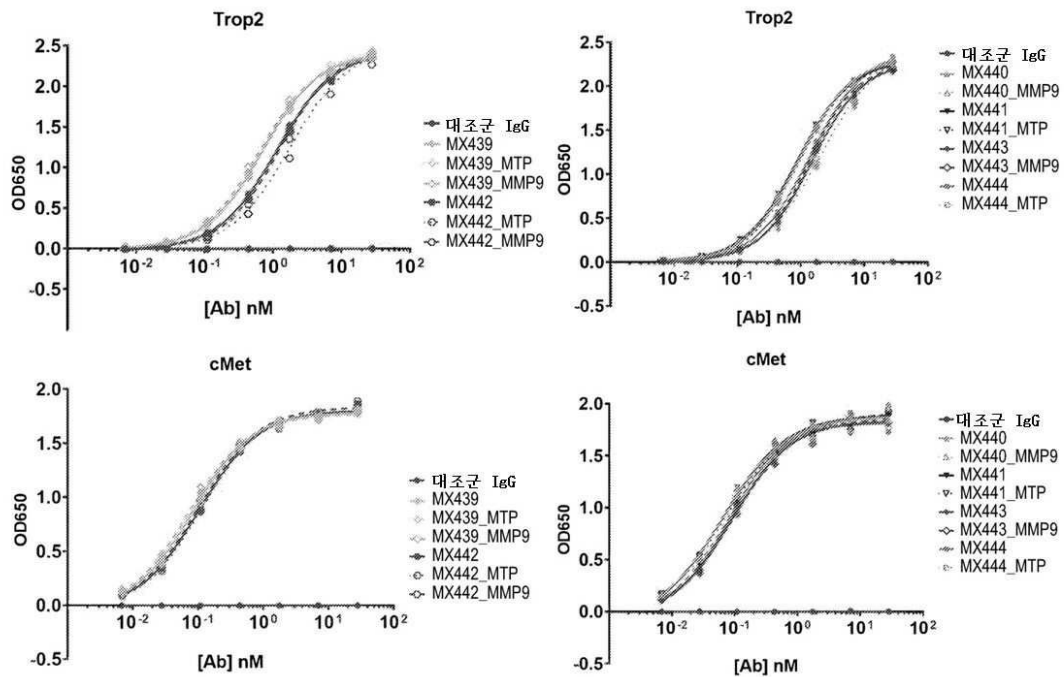
[0627] 대표 공여자의 PBMC(E:T: 5:1)에서 얻은 MX977, MX978 또는 음성 대조군(hIgG1LALAPA)에 의해 매개되는 톨레도 종양 세포의 시험관 내 세포용해를 37 °C에서 40시간 후에 측정하였다. 항체 농도의 증가와 함께 세포 용해율로 결과를 **도 43**에 나타낸다.

[0628] 본 출원에 언급된 모든 공개, 특허, 특허 출원 및 생물학적 기탁물은 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원 또는 생물학적 기탁물이 본 명세서에 참조로서 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로, 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다. 또한, 본 출원에서 임의의 참조문헌의 인용 또는 확인은 이러한 참조문헌이 본 발명에 대한 선행 기술로 이용 가능하다는 인정으로서 해석되지 않아야 한다. 섹션의 표제는 이를 사용되는 정도로만 필수적으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

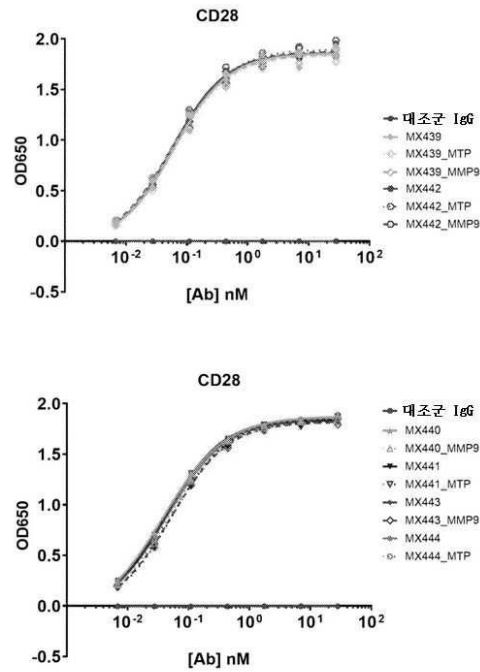
도면2



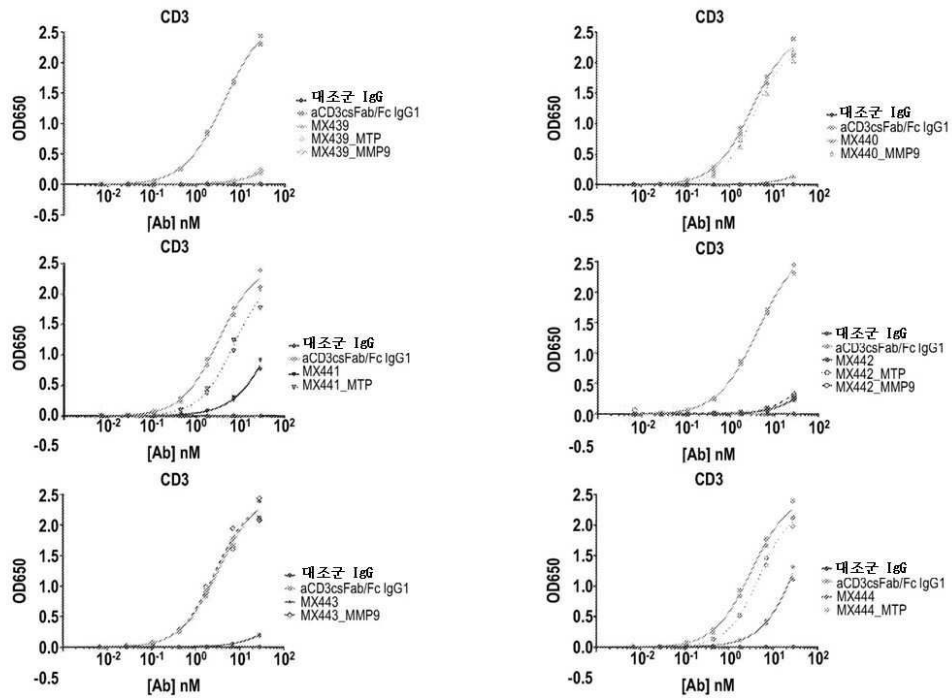
도면3



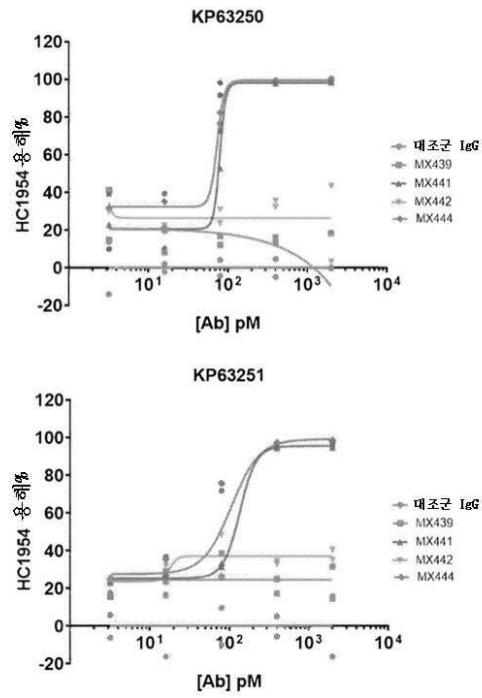
도면4



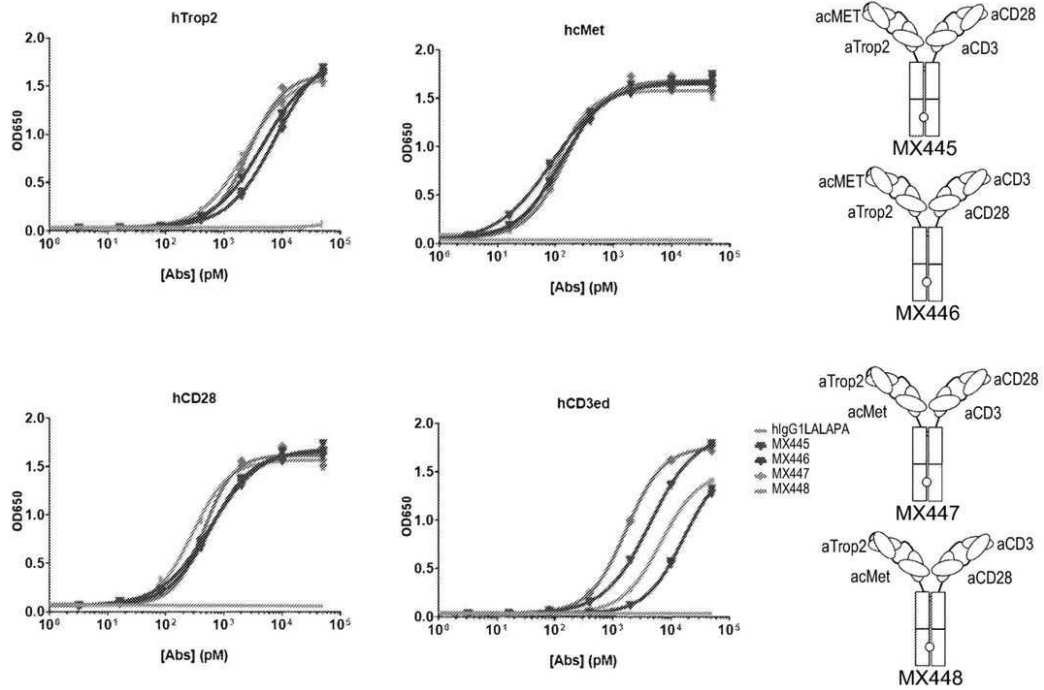
도면5



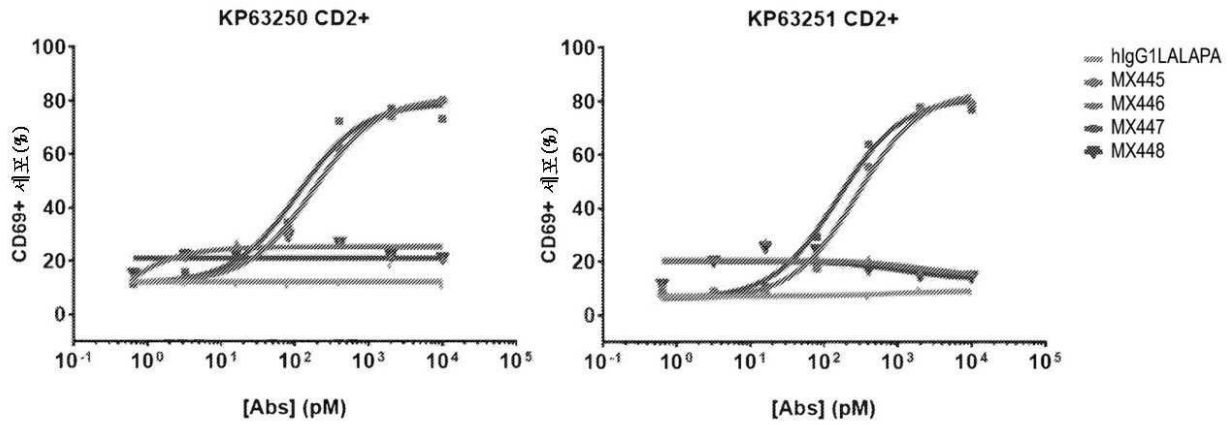
도면6



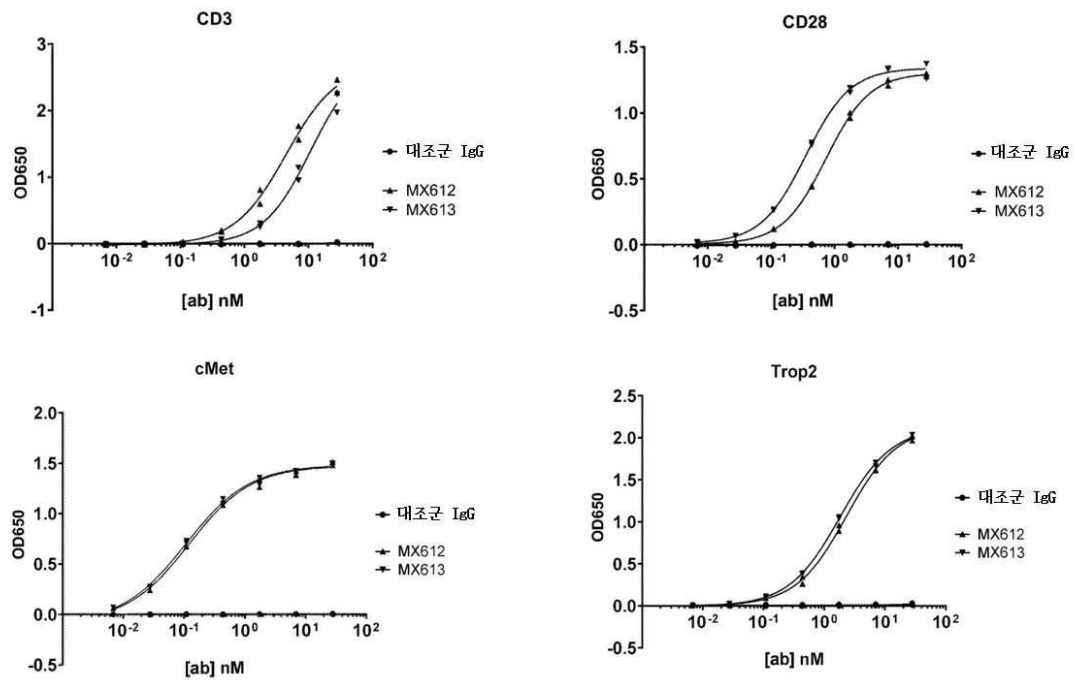
도면7



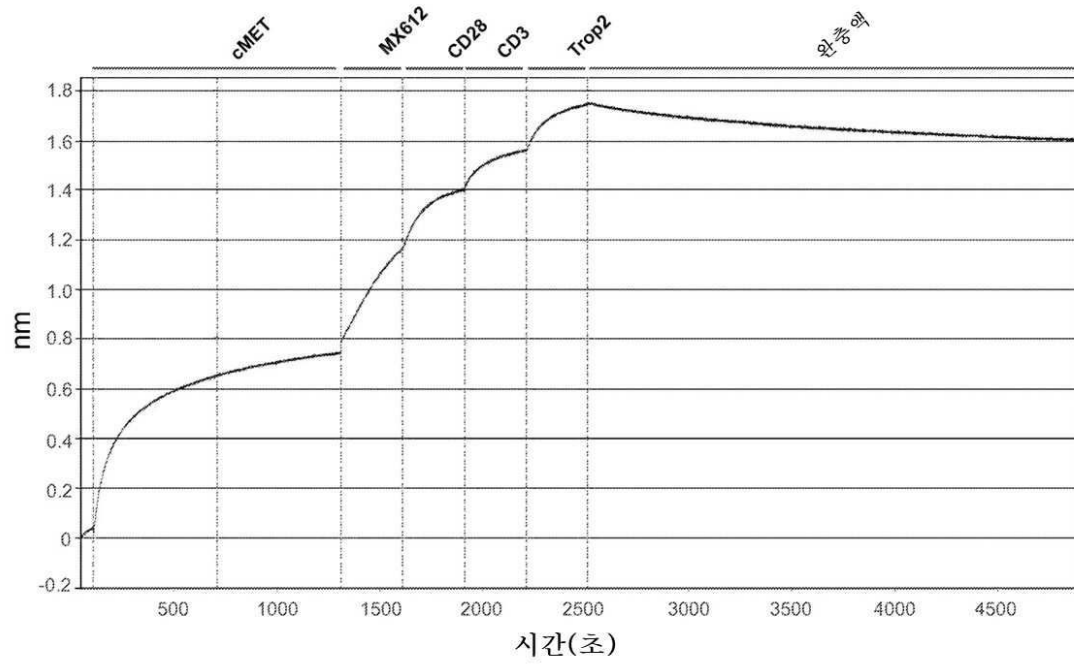
도면8



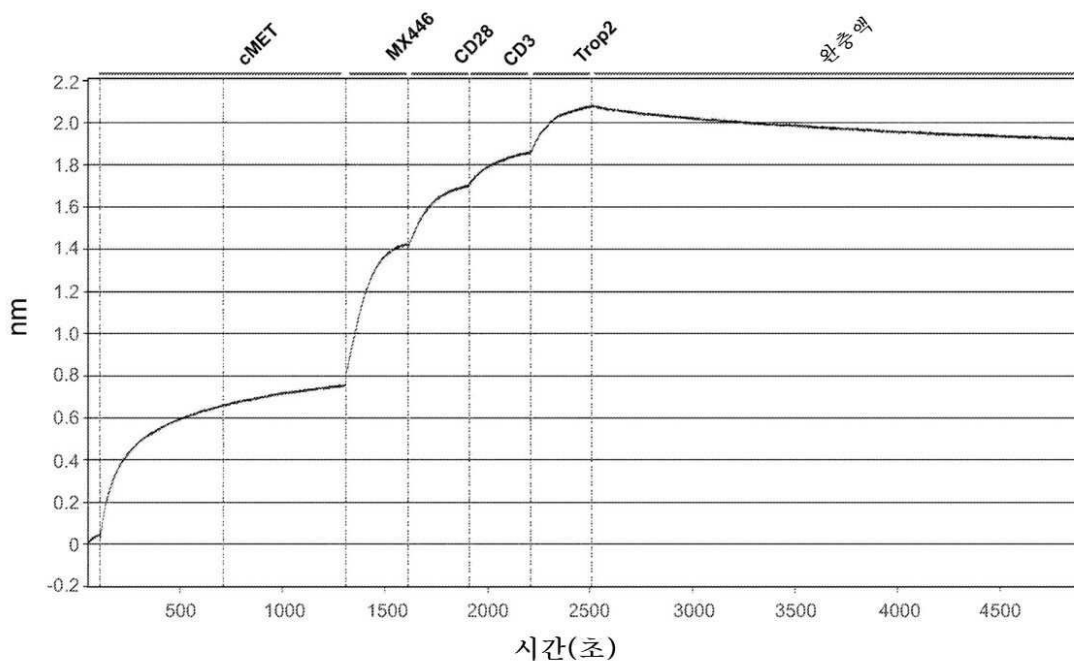
도면9



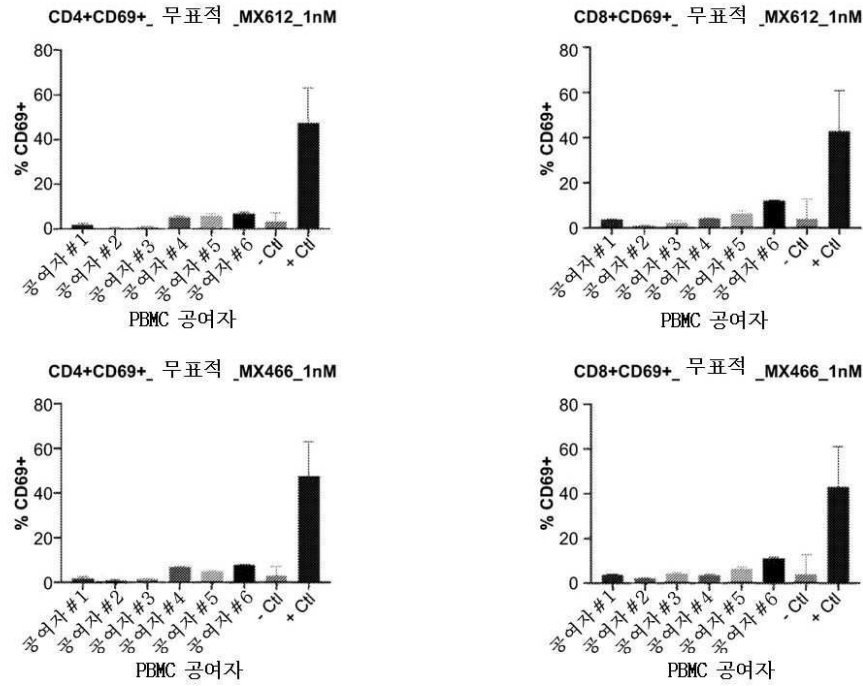
도면10



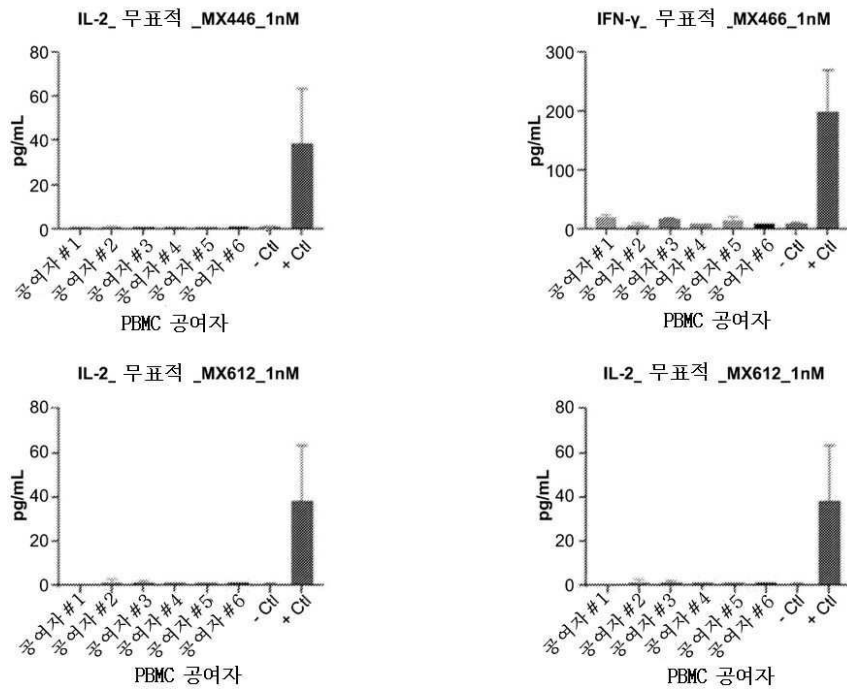
도면11



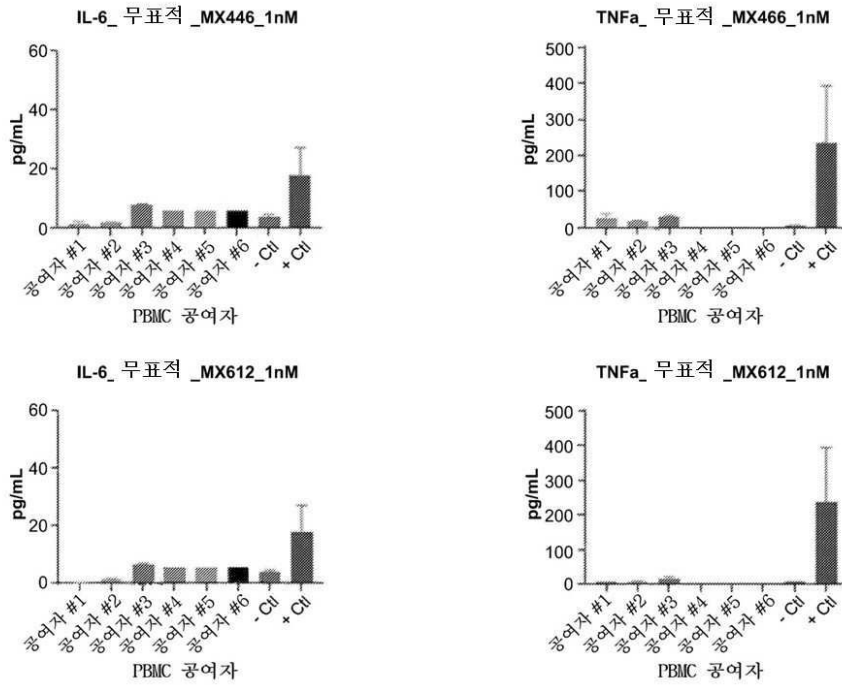
도면12



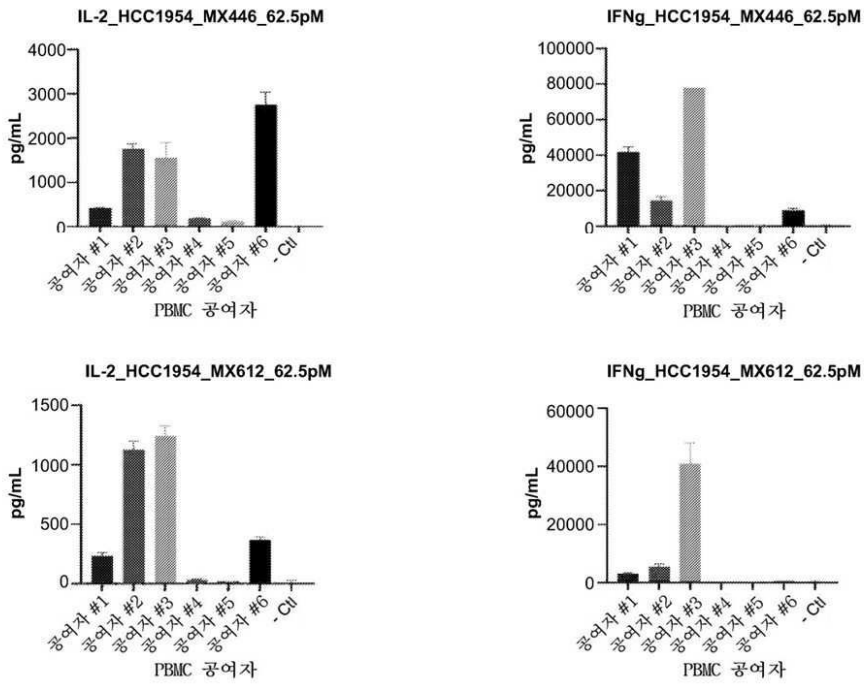
도면13a



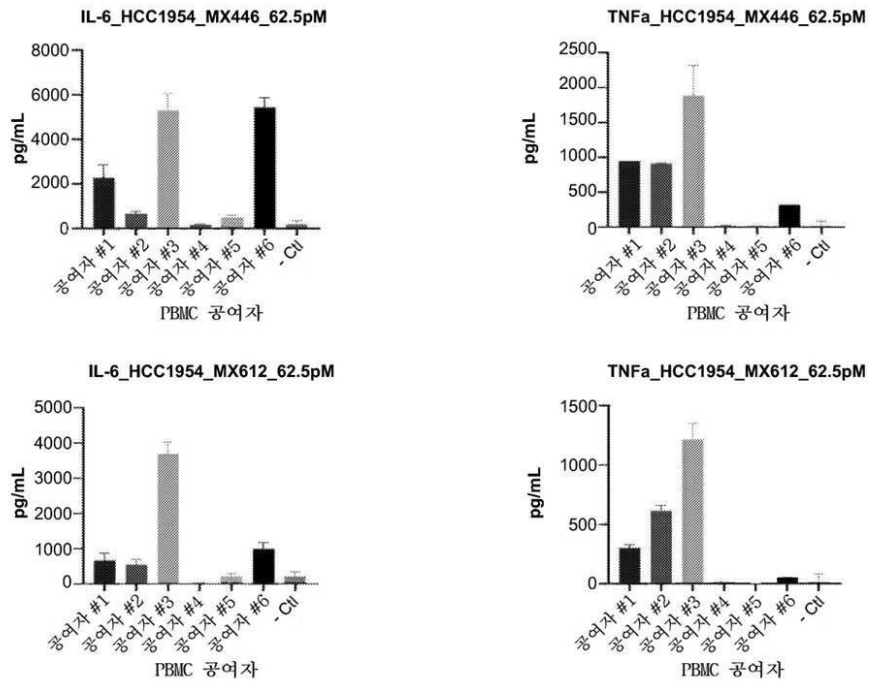
도면13b



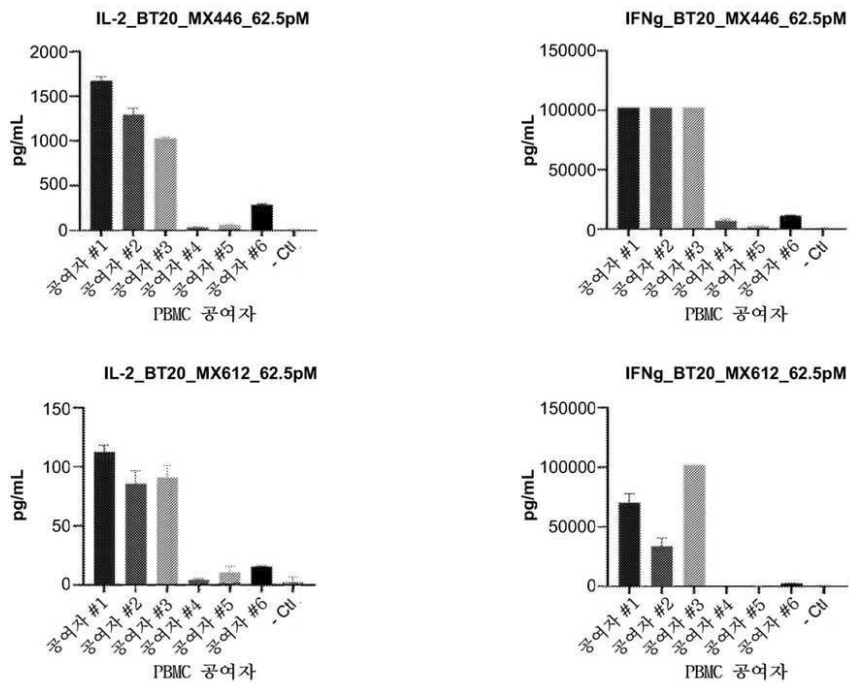
도면14a



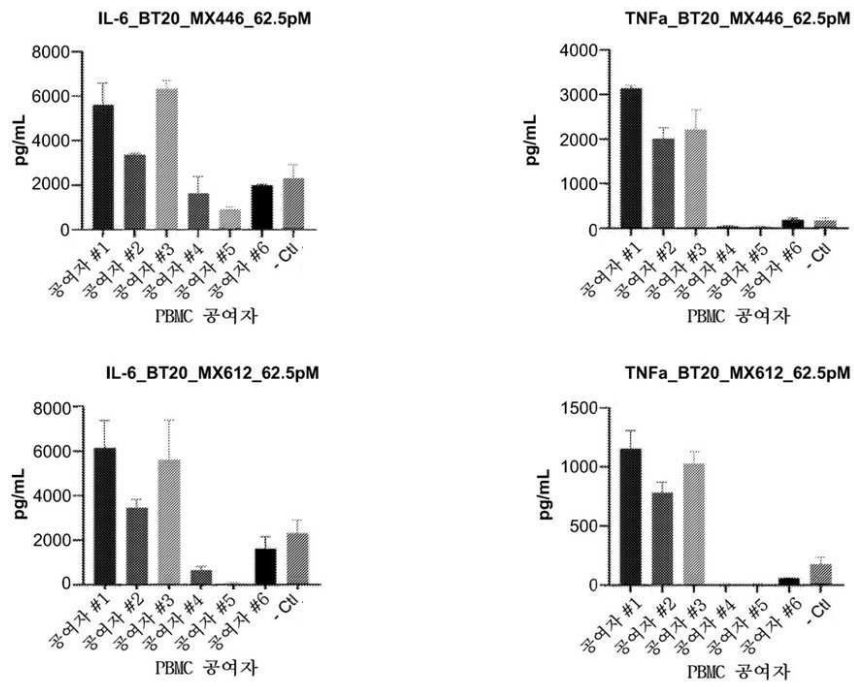
도면14b



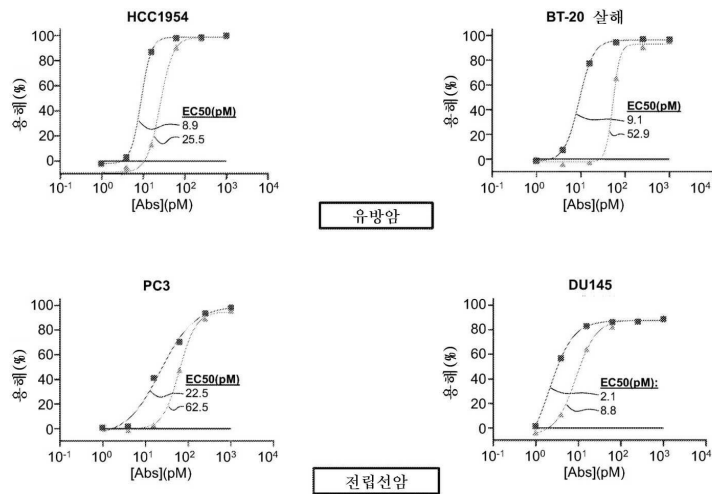
도면15a



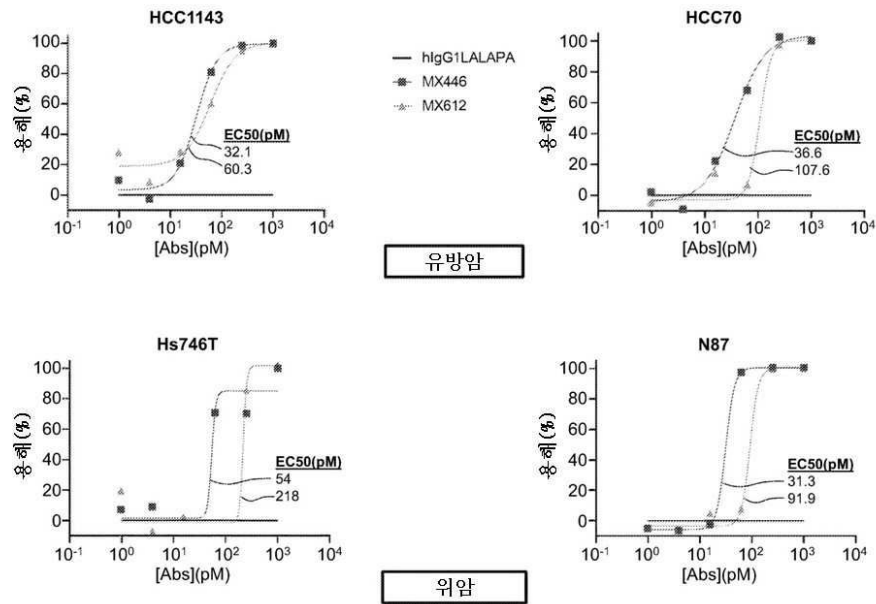
도면15b



도면16a



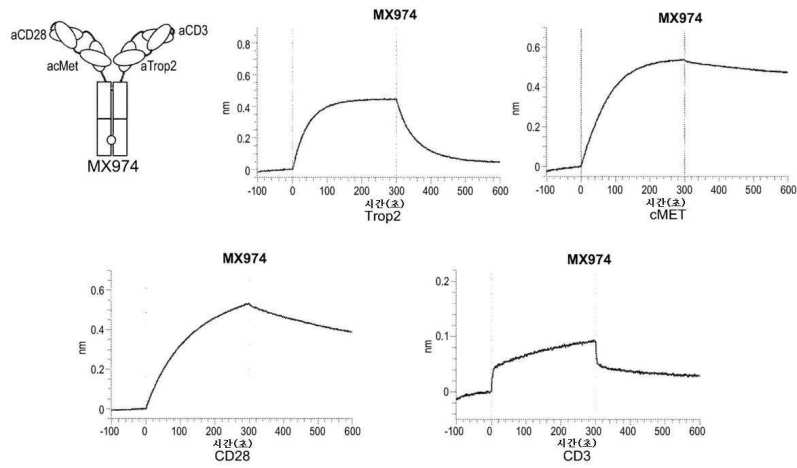
도면16b



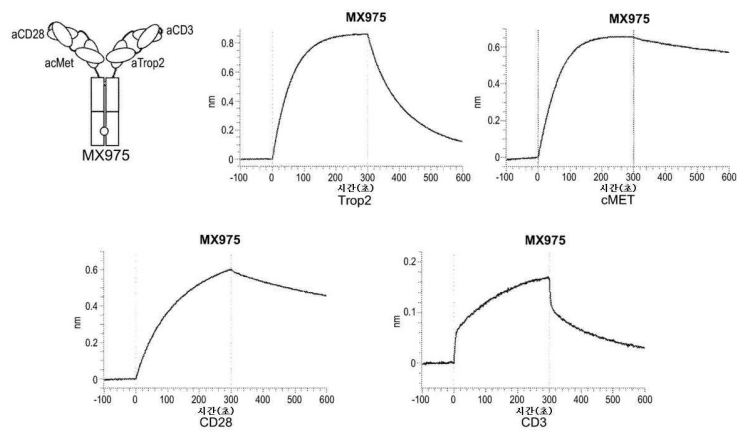
도면17

	종양 세포주	종양 항원 밀도		공여자 PBMC에 의한 사멸		EC ₅₀	
		Trop2	cMet	MX446	MX612	MX446	MX612
유방암	HCC1954	551,217	44,267	6 중 6	6 중 6	5.7-94 pM	13.5-254 pM
	HCC70	636,991	6,361	6 중 4	6 중 4	>36.6 pM	>107.6 pM
	BT-20	294,613	34,858	6 중 6	6 중 6	6.2-26.1 pM	36.5-221.2 pM
	HCC1937	466,556	34,440	6 중 6	6 중 6	4.6-62.2pM	21.5-4749 pM
전립선암	PC3	169,805	29,329	6 중 4	6 중 4	>22.5 pM	>62.5 pM
	DU145	261,555	11,464	6 중 6	6 중 6	2.1-36.8 pM	6.3-218.2 pM
위암	NCI-N87	146,257	2,220	6 중 5	6 중 4	>31.3 pM	>92 pM
	Hs-746T	8,074	325,397	6 중 3	6 중 3	>54 pM	>174 pM

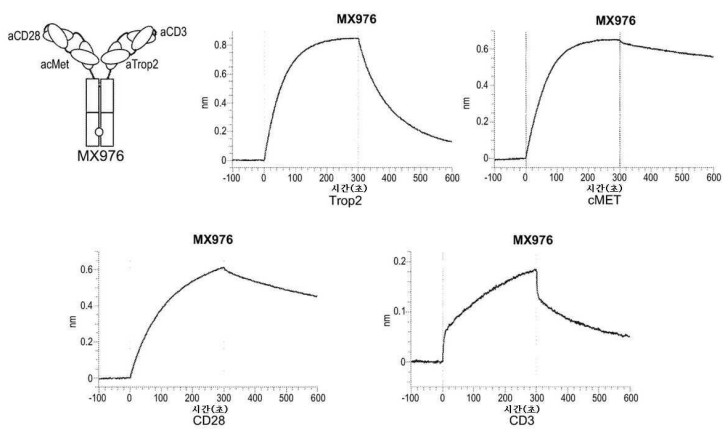
도면18a



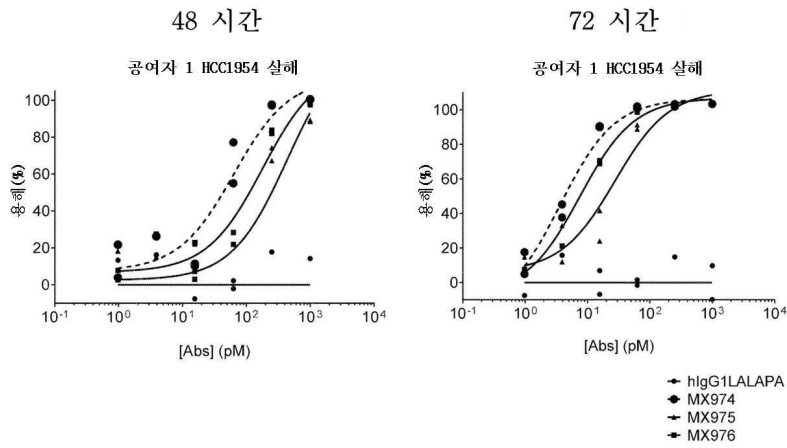
도면18b



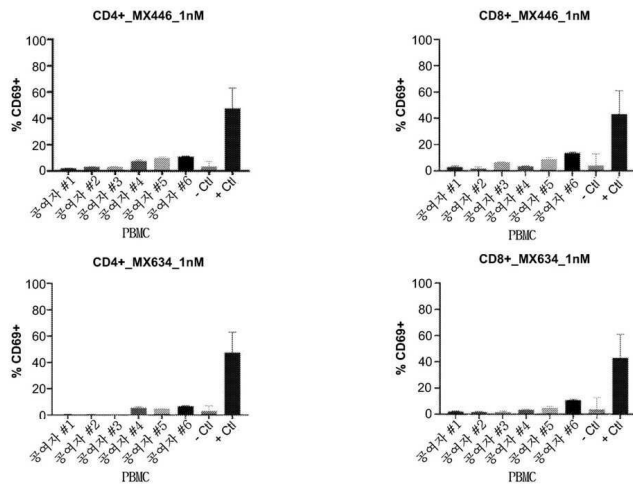
도면18c



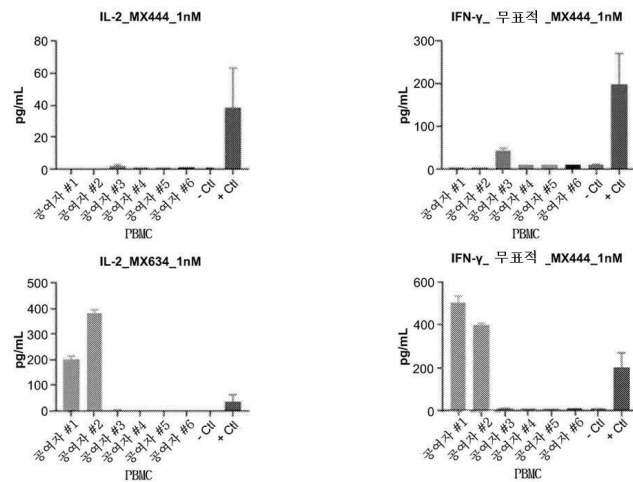
도면19



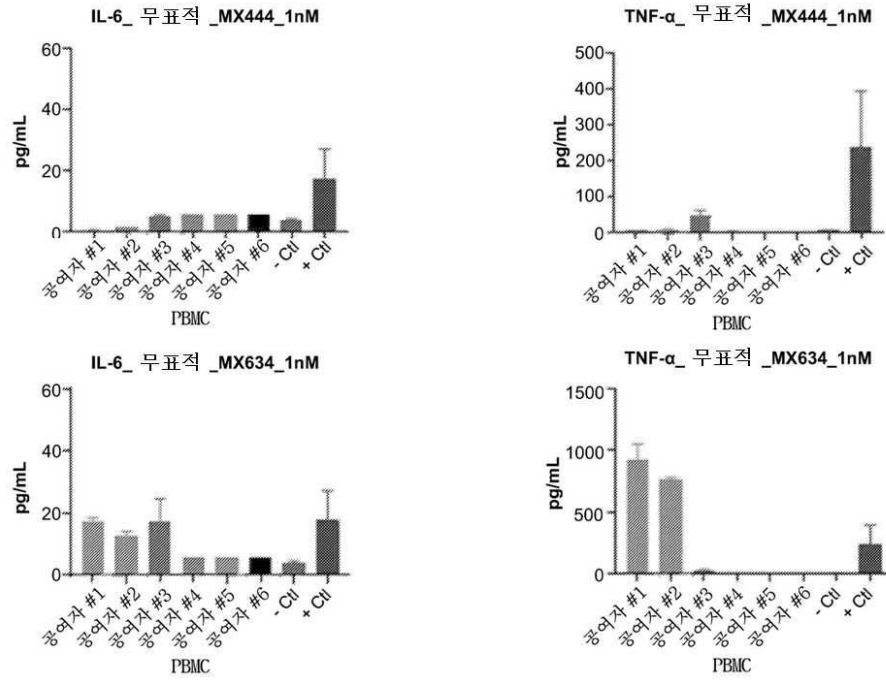
도면20



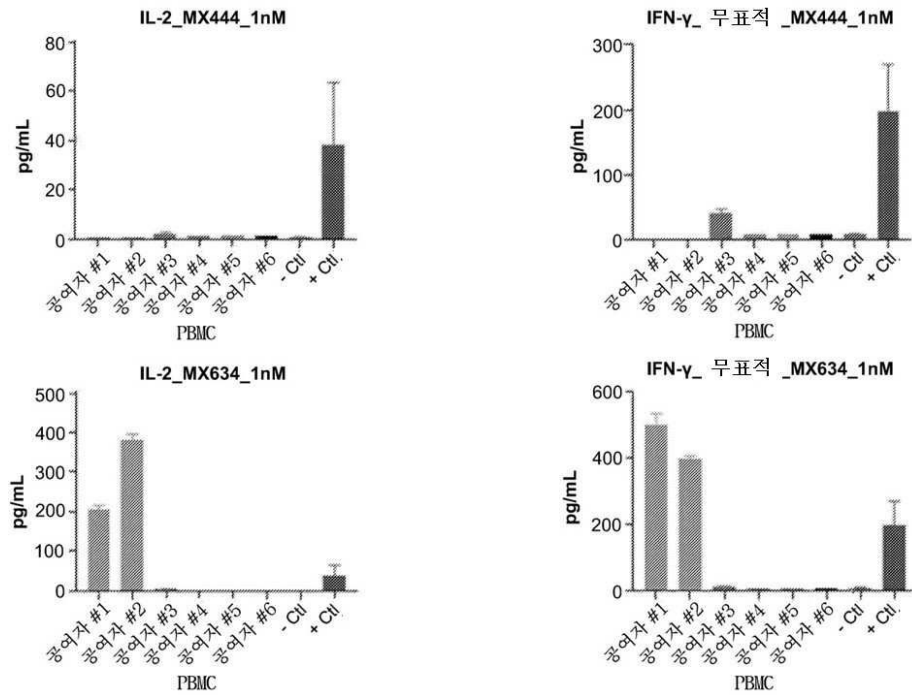
도면21a



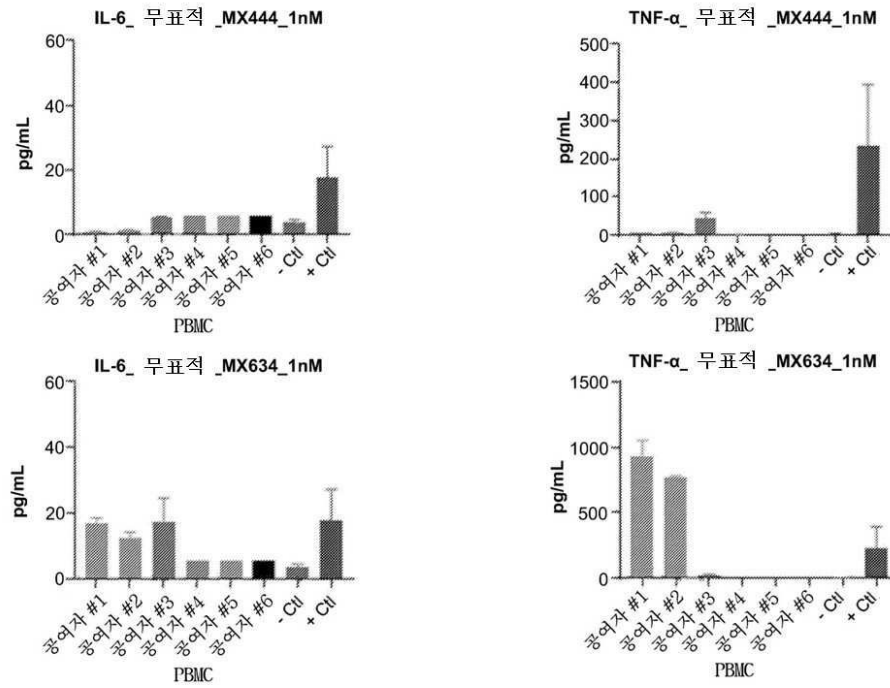
도면21b



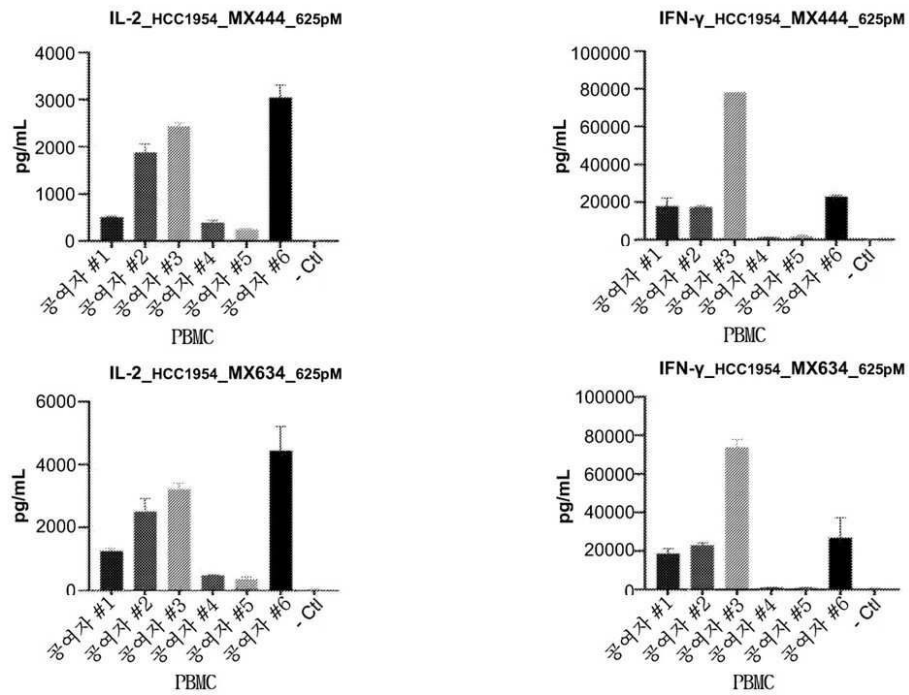
도면22a



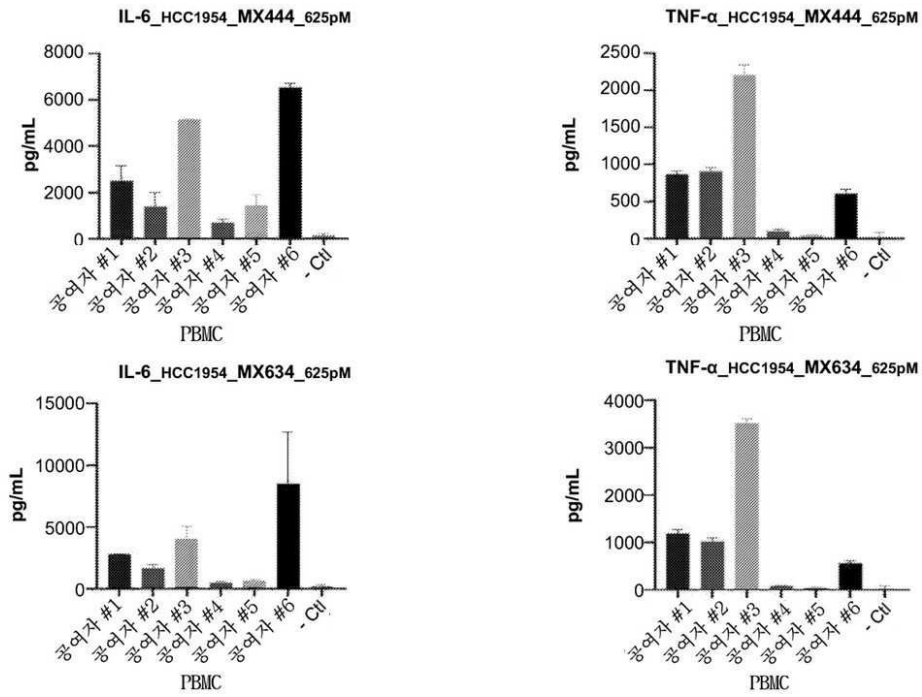
도면22b



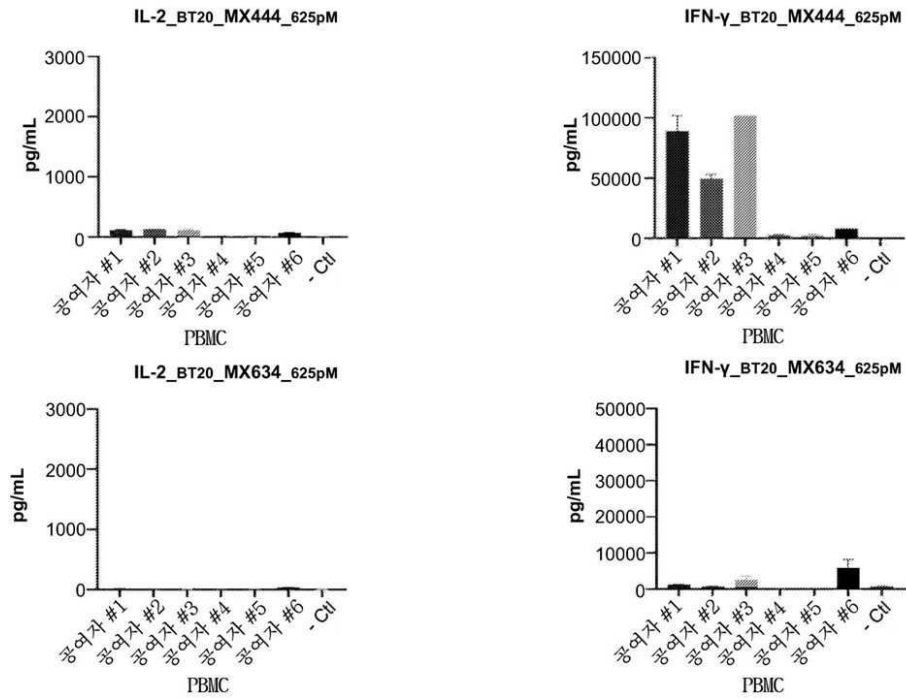
도면23a



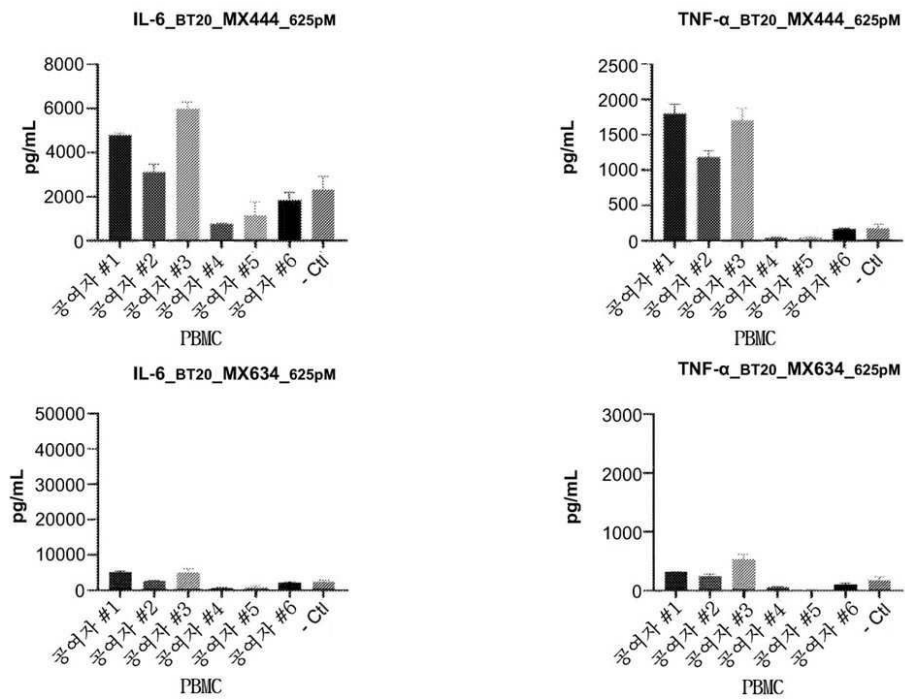
도면23b



도면24a



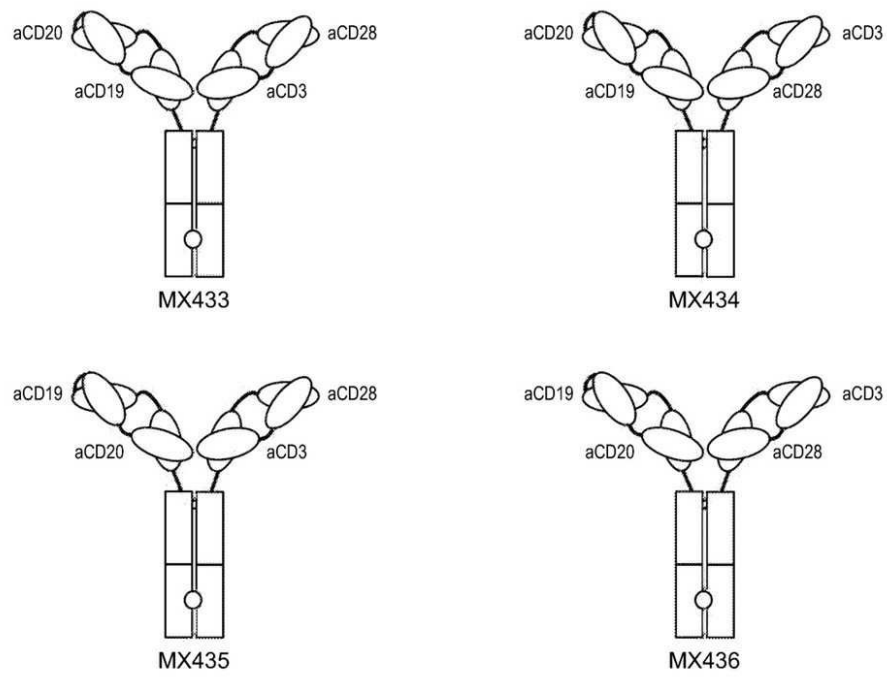
도면24b



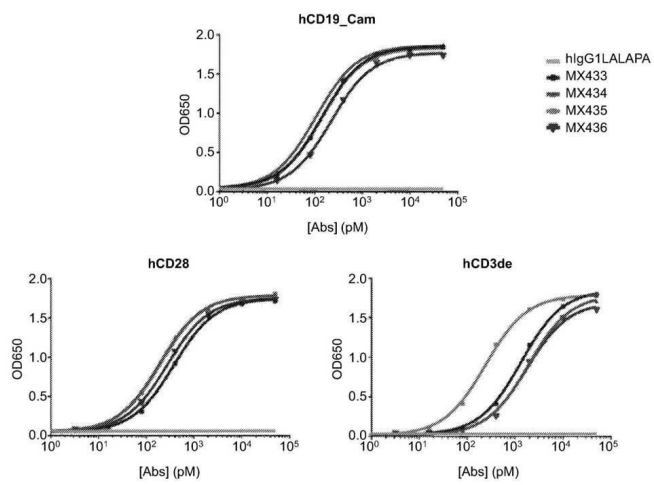
도면25

	종양 세포주	종양 항원 밀도		공여자 PBMC에 의한 사멸		EC ₅₀	
		Trop2	cMet	MX444	MX634	MX444	MX634
유방암	HCC1954	551,217	44,267	6 중 6	6 중 6	19-226 pM	19-436 pM
	HCC70	636,991	6,361	6 중 4	6 중 4	>263 pM	>67 pM
	BT-20	294,613	34,858	6 중 6	6 중 3	106-563 pM	>274 pM
	HCC1937	466,556	34,440	6 중 6	6 중 5	170.8-624 pM	>121 pM
전립선암	PC3	169,805	29,329	6 중 4	6 중 4	>134.8 pM	>71.2 pM
	DU145	261,555	11,464	6 중 6	6 중 6	57.7-246 pM	40-240 pM
위암	NCI-N87	146,257	2,220	6 중 3	6 중 3	>2.5 nM	>10 nM
	Hs-746T	8,074	325,397	6 중 5	6 중 3	>227 pM	>559 pM

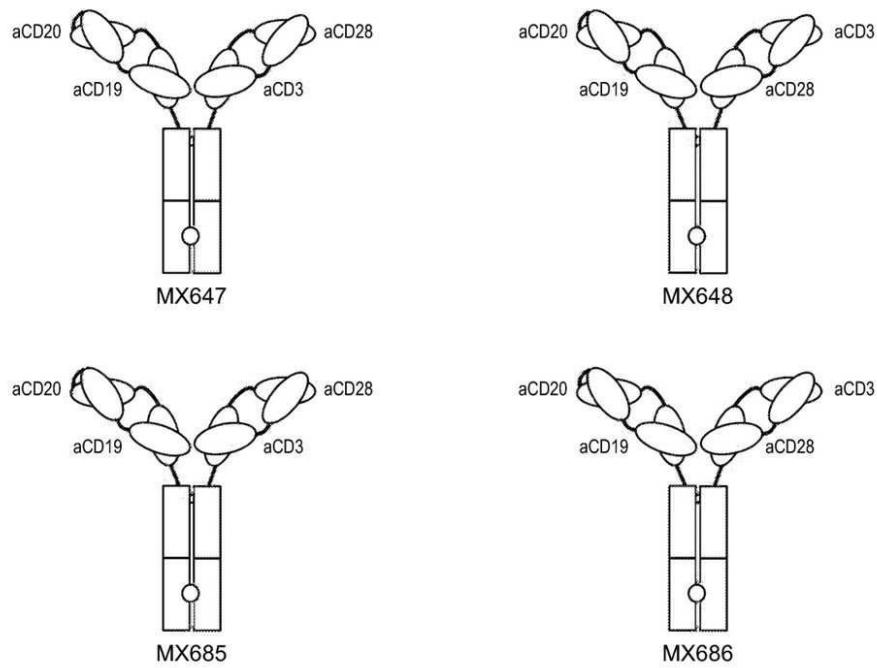
도면26



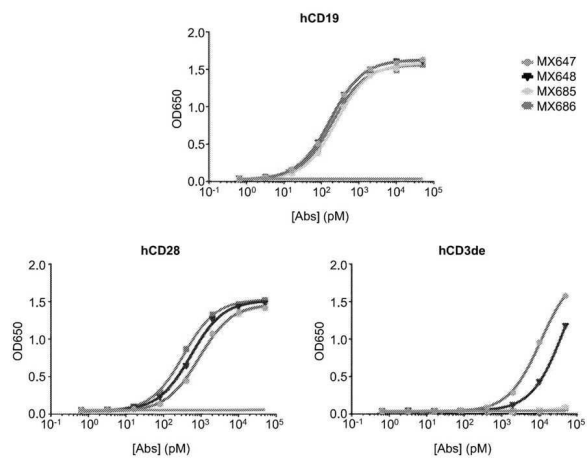
도면27



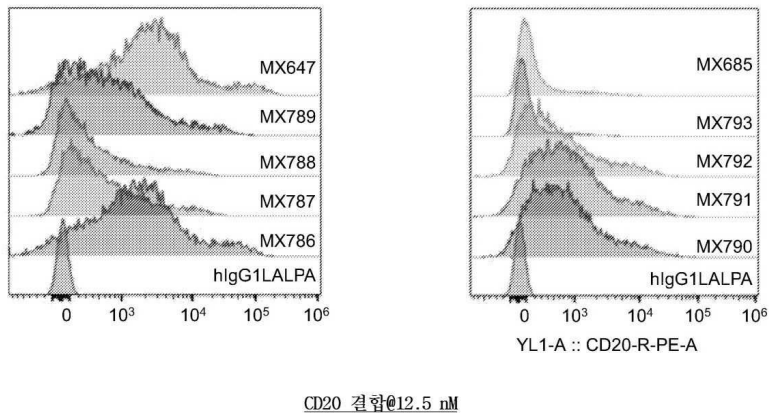
도면28



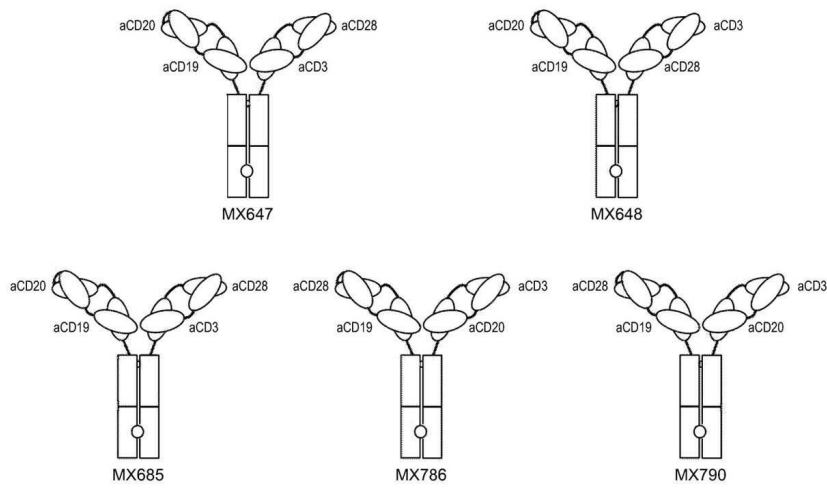
도면29



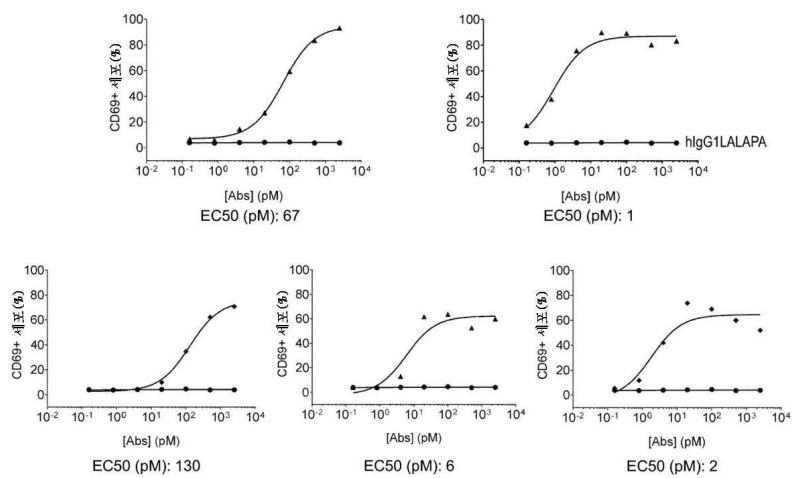
도면30



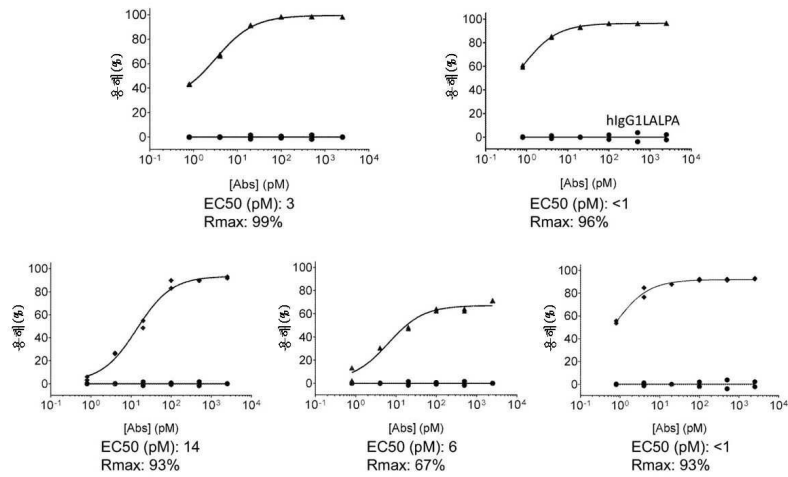
도면31



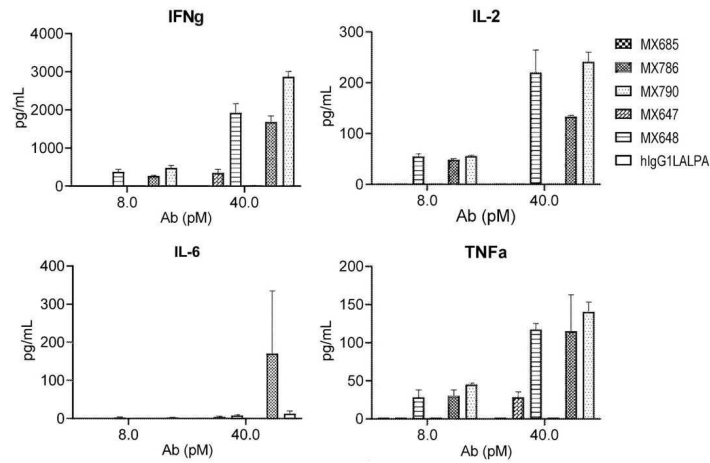
도면32



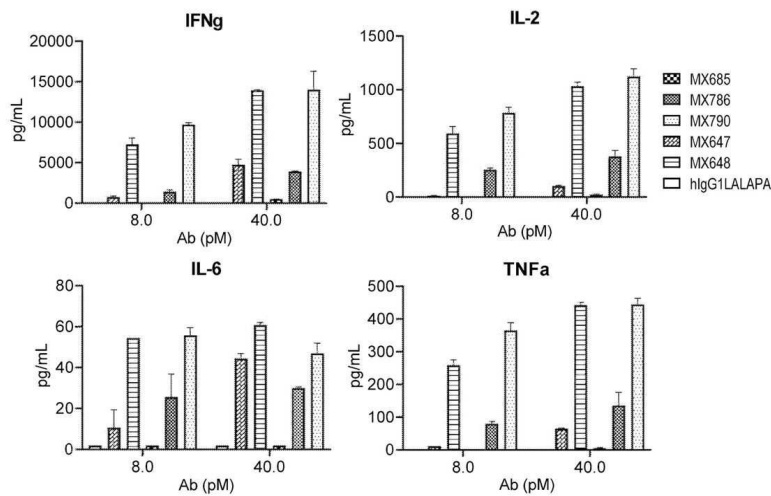
도면33



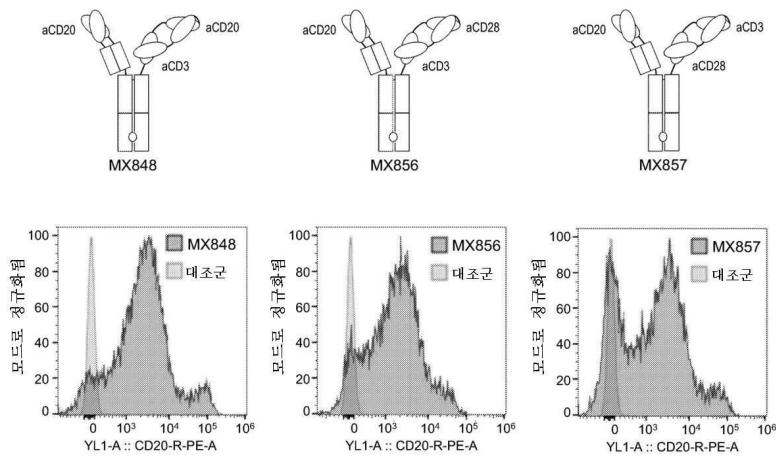
도면34



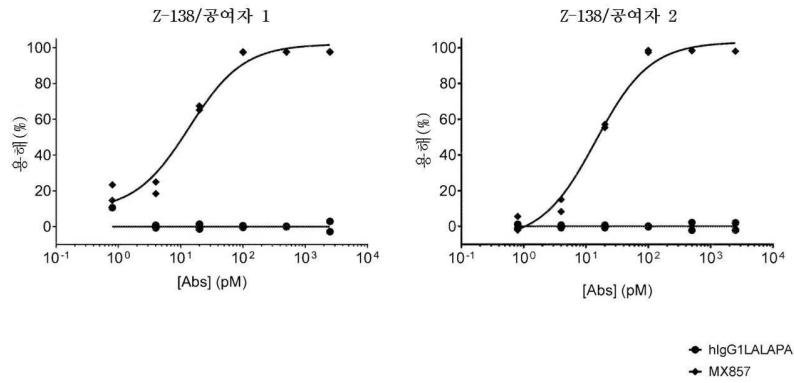
도면35



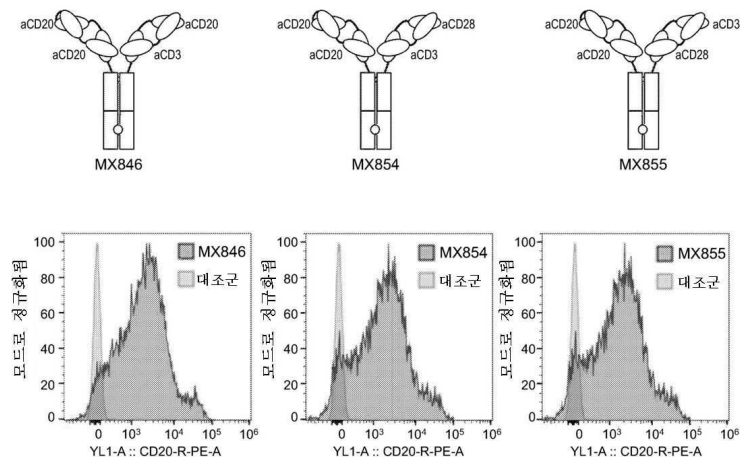
도면36



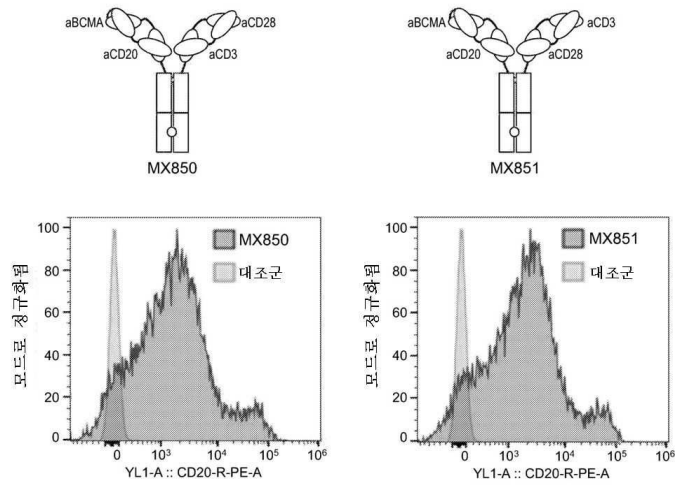
도면37



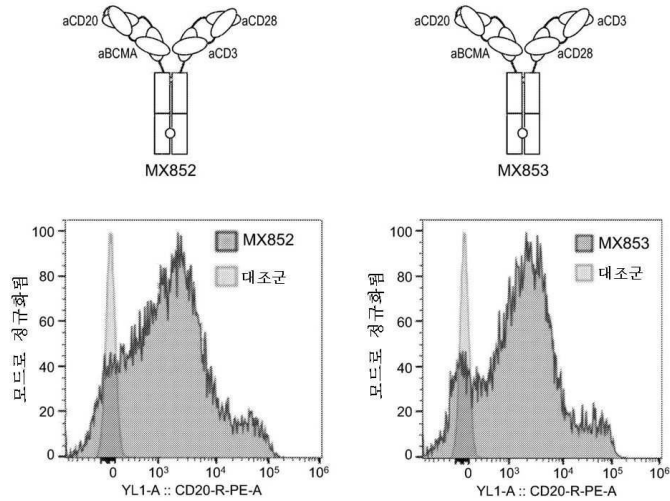
도면38



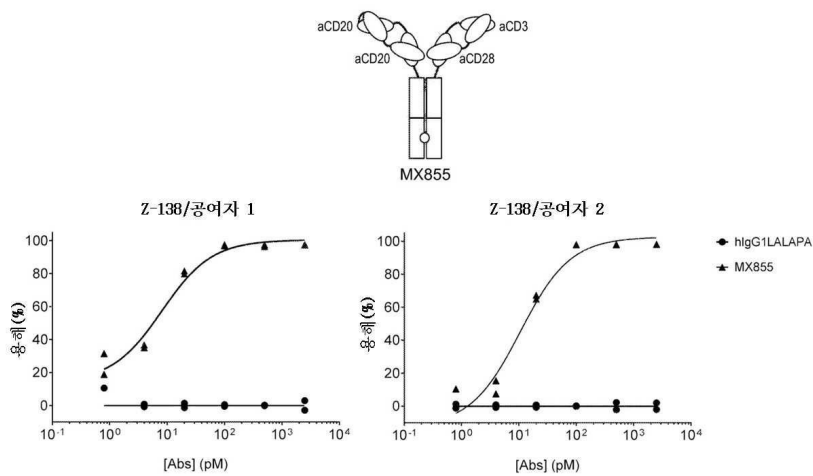
도면39a



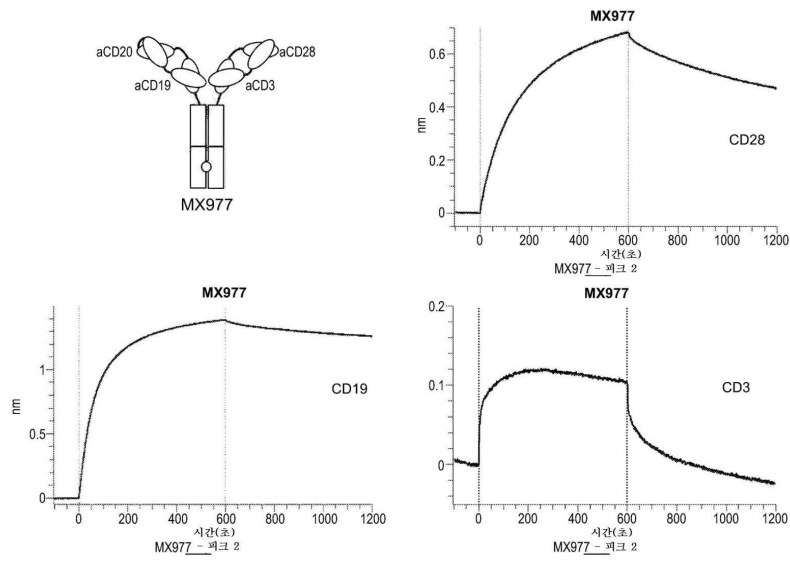
도면39b



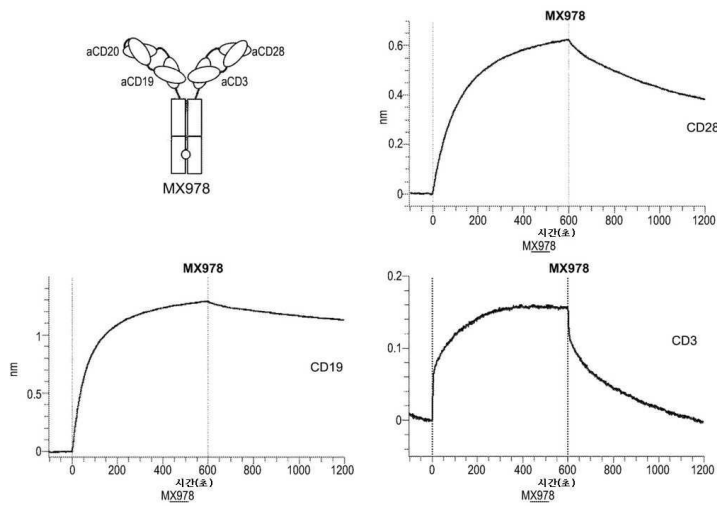
도면40



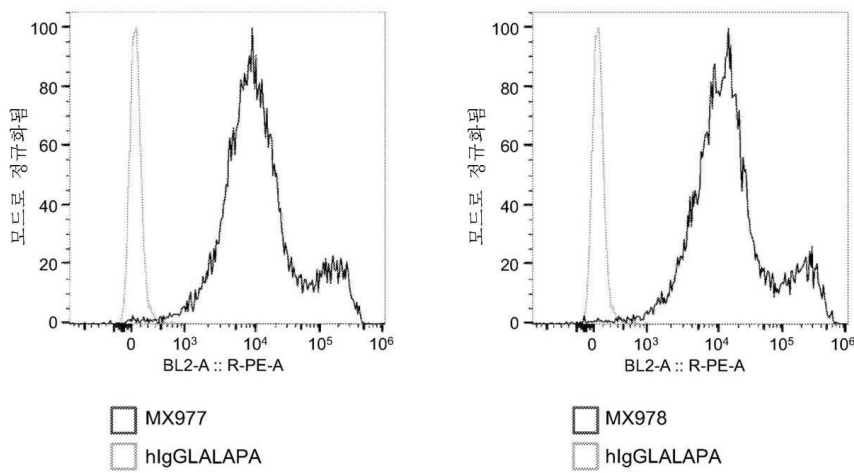
도면41a



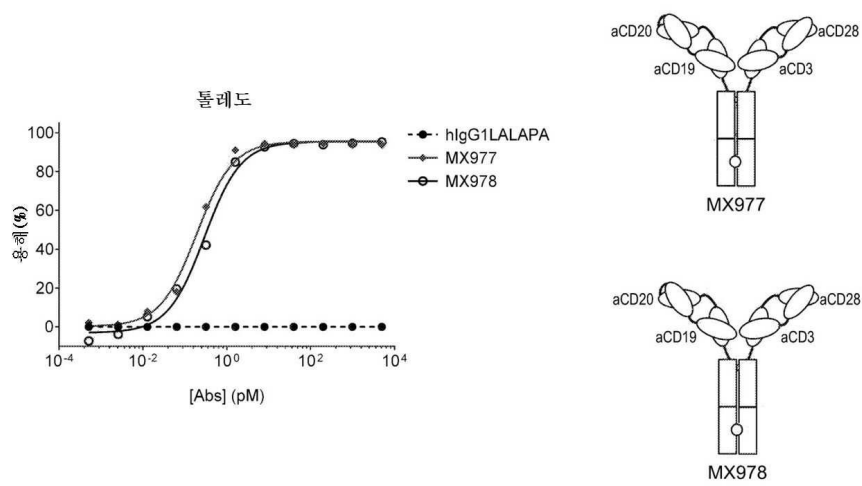
도면41b



도면42



도면43



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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