



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0071191
(43) 공개일자 2022년05월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7009547
- (22) 출원일자(국제) 2020년08월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년03월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/048618
- (87) 국제공개번호 WO 2021/041972
국제공개일자 2021년03월04일
- (30) 우선권주장
62/893,799 2019년08월29일 미국(US)
62/894,526 2019년08월30일 미국(US)

- (71) 출원인
킨드레드 바이오사이언시스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
- (72) 발명자
리 샤이르 지안
미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
웅웬 람
미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
잔 향준
미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 스위트 200,
1555 베이쇼어 하이웨이
- (74) 대리인
특허법인한얼

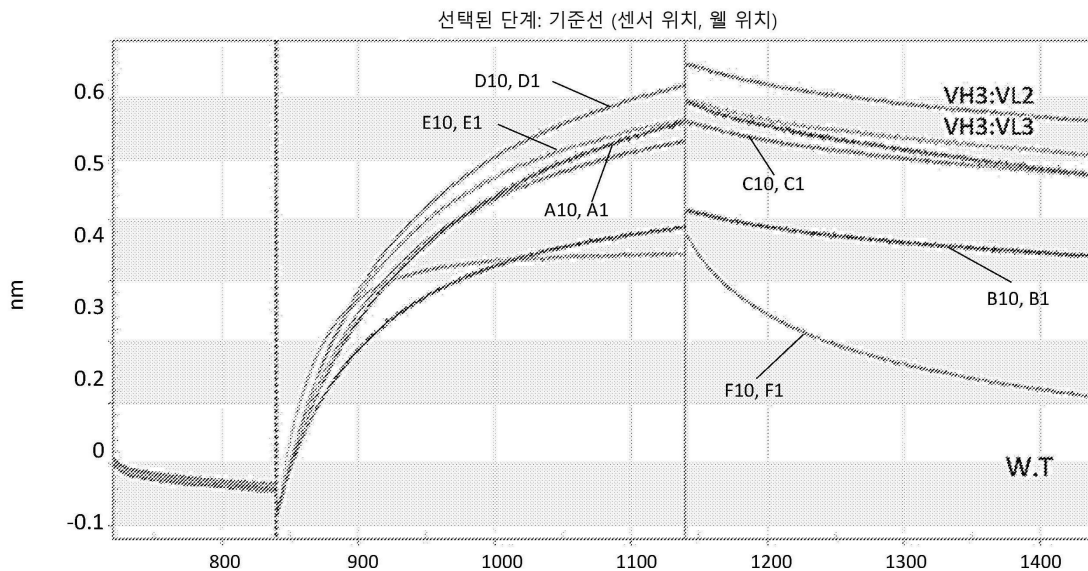
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 수의학적 용도를 위한 항-IL31 항체

(57) 요약

개 IL31 및 고양이 IL31에 대한 결합이 증진된 항-IL31 항체에 관한 다양한 실시양태가 제공된다. 이러한 항체는 반려동물, 예컨대 개 및 고양이에서 IL31-유도된 병태를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

G01N 33/6869 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

G01N 2333/54 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 서열번호: 14 또는 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는
- b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는
- c) 서열번호: 23 또는 서열번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3 서열을 포함하는 경쇄
- 를 포함하는, 개(canine) IL31 또는 고양이(feline) IL31에 결합하는 단리된 항체.

청구항 2

- a) 서열번호: 11의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1 서열, 서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2 서열, 및 서열번호: 13, 서열번호: 14, 또는 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는
- b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1 서열, 서열번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2 서열, 및 서열번호: 22, 서열번호: 23, 또는 서열번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3 서열을 포함하는 경쇄
- 를 포함하는, 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 단리된 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 생물층 간섭계(biolayer interferometry)에 의해 측정된 바와 같이, 5×10^{-8} M 미만 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수 (Kd)로 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 단리된 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, STAT-1, STAT-3, 및/또는 STAT-5 인산화의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 반려동물 중에서 IL31 신호전달 기능(signaling function)을 감소시키는 단리된 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 반려동물 종이 개 또는 고양이인 단리된 항체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 면역블롯 분석(immunoblot analysis) 및/또는 생물층 간섭계에 의해 결정된 바와 같이 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 단리된 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 개 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁하는 단리된 항체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 고양이 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁하는 단리된 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 면역블롯 분석 및/또는 생물층 간섭계에 의해 결정된 바와 같이 인

간 IL31에 결합하지 않는 단리된 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 모노클로날 항체인 단리된 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 개화(caninized), 고양이화(felinized), 또는 키메라 항체인 단리된 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 서열번호: 16의 가변 영역 중쇄 프레임워크(framework) 1 (HC-FR1) 서열; (b) 서열번호: 17의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호: 18의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호: 19의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호: 25의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1 (LC-FR1) 서열; (f) 서열번호: 26의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호: 27의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호: 28의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 추가로 포함하는 단리된 항체.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 서열번호: 55 또는 서열번호: 56의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1 (HC-FR1) 서열; (b) 서열번호: 57, 서열번호: 58, 서열번호: 59의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호: 60 또는 서열번호: 61의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호: 62 또는 서열번호: 63의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호: 64 또는 서열번호: 65의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1 (LC-FR1) 서열; (f) 서열번호: 66, 서열번호: 67, 또는 서열번호: 68의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호: 69 또는 서열번호: 70의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호: 71 또는 서열번호: 72의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 추가로 포함하는 단리된 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

a) (i) 서열번호: 5, 서열번호: 6, 또는 서열번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; (ii) 서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열; 또는

b) (i) 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; (ii) 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 경쇄 서열

을 포함하는 단리된 항체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호: 5, 서열번호: 6, 서열번호: 7, 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 가변 중쇄 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호: 8, 서열번호: 9, 서열번호: 10, 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 서열번호: 5, 서열번호: 7, 또는 서열번호: 8의 가변 중쇄 서열; 및 서열번호: 9, 서열번호: 10, 또는 서열번호: 11의 가변 경쇄 서열; 또는

b) 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 가변 중쇄 서열; 및 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 서열

을 포함하는 단리된 항체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 개 또는 고양이 불변 중쇄 영역 및/또는 개 또는 고양이 불변 경쇄 영역을 포함하는 단리된 항체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, (a) IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D 불변 영역으로부터 선택된 개 중쇄 불변 영역; 또는 (b) IgG1, IgG2a, 및 IgG2b 불변 영역으로부터 선택된 고양이 중쇄 불변 영역을 포함하는 단리된 항체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

a) (i) 서열번호: 34, 서열번호: 35, 서열번호: 36, 서열번호: 37, 서열번호: 38, 서열번호: 39, 서열번호: 40, 서열번호: 41, 서열번호: 42, 서열번호: 43, 서열번호: 44, 또는 서열번호: 45의 중쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호: 46, 서열번호: 47, 또는 서열번호: 48의 경쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열; 또는

b) (i) 서열번호: 73, 서열번호: 74, 서열번호: 75, 또는 서열번호: 91의 중쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호: 76, 서열번호: 77, 또는 서열번호: 78의 경쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열

을 포함하는 단리된 항체.

청구항 21

서열번호: 3의 가변 중쇄 아미노산 서열 및/또는 서열번호: 4의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 22

서열번호: 5, 서열번호: 6, 또는 서열번호: 7의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 23

서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 24

제21항에 있어서, 서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 25

서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 26

서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fab'-SH로부터 선택된 항체 단편인 단리된 항체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 이중-특이적(bi-specific)이며, 여기서 항체가 IL31, 및 IL17, TNF α, CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α, IL6R, α4-인터그린, IL12, IL1β, 또는 BlyS로부터 선택된 1종 이상의 항원에 결합하는 단리된 항체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 항체를 코딩하는(encoding) 단리된 핵산.

청구항 31

제30항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 32

제31항의 숙주 세포를 배양하고 항체를 단리하는 것을 포함하는, 항체를 생산하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 항체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 34

IL31-유도된 병태(IL31-induced condition)를 갖는 반려동물 종에게 치료 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, IL31-유도된 병태를 갖는 반려동물 종을 치료하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 반려동물 종이 개 또는 고양이인 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, IL31-유도된 병태가 소양성(pruritic) 또는 알레르기 병태인 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, IL31-유도된 병태가 아토피 피부염, 알레르기 피부염, 소양증, 천식, 건선, 경피증 및 습진으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 제약 조성물이 비경구 투여되는 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 제약 조성물이 근육내 경로, 복강내 경로, 뇌척수내 경로, 피하 경로, 동맥내 경로, 활막내 경로, 척추강내 경로, 또는 흡입 경로에 의해 투여되는 방법.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 제약 조성물과 조합하여 Jak 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, 또는 MAPK 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 41

제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 제약 조성물과 조합하여 항-IL17 항체, 항-TNF α 항체, 항-CD20 항체, 항-CD19 항체, 항-CD25 항체, 항-IL4 항체, 항-IL13 항체, 항-IL23 항체, 항-IgE 항체, 항-CD11 α 항체, 항-IL6R 항체, 항- α 4-인테그린 항체, 항-IL12 항체, 항-IL1 β 항체, 및 항-B1yS 항체로부터 선택된 1종 이상의 항체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 42

세포의 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 제약 조성물을 세포에 노출시켜, IL31 수용체에 대한 결합을 감소시키고/시키거나 세포에 의한 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 것을 포함하는, 세포에서 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 세포가 생체외에서 항체 또는 제약 조성물에 노출되는 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 세포가 생체내에서 항체 또는 제약 조성물에 노출되는 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 개 세포 또는 고양이 세포인 방법.

청구항 46

IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 반려동물 종으로부터의 샘플을 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 제약 조성물과 접촉시키고, 샘플에서 항체와 IL31 사이에 복합체가 형성되는지 여부를 검출하는 것을 포함하는, 반려동물 종으로부터의 샘플에서 IL31을 검출하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 샘플이 개 또는 고양이로부터 수득된 생물학적 샘플인 방법.

청구항 48

조작된 세포주(engineered cell line)를 IL31 길항제 후보물(IL31 antagonist candidate)과 접촉시키는 것을 포함하는, IL31 길항제를 확인하는 방법으로서, 여기서 조작된 세포주가 개 또는 고양이로부터 유래되지 않은 포유동물 세포주이며, 여기서 조작된 세포주가 개 IL31Ra 및/또는 고양이 IL31Ra를 발현하는, IL31 길항제를 확인하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 조작된 세포주가 HeLa 세포주인 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 조작된 세포주가 개 IL31Ra 또는 고양이 IL31Ra를 발현하는 방법.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 세포주가 서열번호: 92 또는 서열번호: 93의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 발현하는 방법.

청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 세포주가 개 또는 고양이 온코스타틴 M 수용체

(Oncostatin M receptor; OSMR)를 발현하지 않는 방법.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, IL31 길항제 후보물이 IL31 항체, 가용성 IL31 수용체, IL31Ra 항체, 또는 소분자, 압타머(aptamer), 또는 펩티드인 방법.

청구항 54

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, IL31 신호전달 기능을 측정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, IL31 신호전달 기능이 STAT-1, STAT-3, 및/또는 STAT-5 인산화의 수준에 의해 측정되는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, IL31 길항제 후보물이 STAT-1, STAT-3, 및/또는 STAT-5 인산화의 감소를 검출함으로써 확인되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2019년 8월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 62/893,799, 및 2019년 8월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/894,526를 우선권 주장하며, 이들 각각은 임의의 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 발명은, 예를 들어, 개(canine) IL31 및 고양이(feline) IL31에 대한 결합이 증진된(enhanced) 단리된 항-IL31 항체, 및 이를 사용하는 방법, 예를 들어, 세포에서, 예를 들어 반려동물, 예컨대 개 및 고양이에서, IL31-유도된 병태(IL31-induced condition)를 치료하거나 IL31 신호전달 기능(signaling function)을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인터루킨 31 (IL31)은 Th2 세포에 의해 주로 생성되는 시토카인이며 피부 질환, 예컨대 소양성(pruritic) 및 다른 형태의 알레르기 질환(allergic disease) (예를 들어, 아토피 피부염(atopic dermatitis))을 촉진시키는데 관여하는 것으로 이해된다. IL31은 그의 수용체 복합체 (IL31 수용체 A (IL-31Ra)와 온코스타틴 M 수용체 (Oncostatin M receptor; OSMR) 서브유닛의 복합체)를 결합하고 하류 활성을 활성화함으로써, 예컨대 JAK 키나제의 활성화 및 STAT1, STAT3, 및 STAT5의 후속적인 인산화 및 활성화에 의해 기능한다. 이 경로의 활성화는 피부염 및 기타 장애와 연관된 많은 임상 문제를 야기하는 것으로 생각된다.

[0006] 반려동물 예컨대 고양이(cat), 개(dog), 및 말은 아토피 피부염을 포함하여 인간의 피부 질환과 유사한 많은 피부 질환을 앓고 있다. 그러나, IL31 서열은 인간, 고양이, 개, 및 말 사이에서 다르다. 따라서, IL31-유도된 병태를 치료하고 IL31 신호전달을 감소시키기 위해 반려동물 IL31에 특이적으로 결합하는데 사용할 수 있는 방법 및 화합물에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0007] 실시양태 1.

[0008] a) 서열번호: 14 또는 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는

[0009] b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는

[0010] c) 서열번호: 23 또는 서열번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3 서열을 포함하는 경쇄

[0011] 를 포함하는, 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 단리된 항체.

- [0012] 실시양태 2.
- [0013] a) 서열번호: 11의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1 서열, 서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2 서열, 및 서열번호: 13, 서열번호: 14, 또는 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는
- [0014] b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1 서열, 서열번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2 서열, 및 서열번호: 22, 서열번호: 23, 또는 서열번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3 서열을 포함하는 경쇄
- [0015] 를 포함하는, 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 단리된 항체.
- [0016] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 생물층 간섭계(biolayer interferometry)에 의해 측정된 바와 같이, 5×10^{-8} M 미만 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수 (Kd)로 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 항체.
- [0017] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, STAT-3 인산화의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 반려동물 중에서 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 항체.
- [0018] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 반려동물 종이 개 또는 고양이인 항체.
- [0019] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역블롯 분석(immunoblot analysis) 및/또는 생물층 간섭계에 의해 결정된 바와 같이 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합하는 항체.
- [0020] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, 개 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁하는 항체.
- [0021] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고양이 IL31에 대한 결합에서 모노클로날 M14 항체와 경쟁하는 항체.
- [0022] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역블롯 분석 및/또는 생물층 간섭계에 의해 결정된 바와 같이 인간 IL31에 결합하지 않는 항체.
- [0023] 실시양태 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.
- [0024] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 10 중 어느 한 실시양태에 있어서, 개화(caninized), 고양이화(felinized), , 또는 키메라 항체인 항체.
- [0025] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, (a) 서열번호: 16의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1(HC-FR1) 서열; (b) 서열번호: 17의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호: 18의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호: 19의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호: 25의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1(LC-FR1) 서열; (f) 서열번호: 26의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호: 27의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호: 28의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 추가로 포함하는 항체.
- [0026] 실시양태 13. 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, (a) 서열번호: 55 또는 서열번호: 56의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1(HC-FR1) 서열; (b) 서열번호: 57, 서열번호: 58, 서열번호: 59의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호: 60 또는 서열번호: 61의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호: 62 또는 서열번호: 63의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호: 64 또는 서열번호: 65의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1(LC-FR1) 서열; (f) 서열번호: 66, 서열번호: 67, 또는 서열번호: 68의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호: 69 또는 서열번호: 70의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호: 71 또는 서열번호: 72의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 추가로 포함하는 항체.
- [0027] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0028] a) (i) 서열번호: 5, 서열번호: 6, 또는 서열번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; (ii) 서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열; 또는
- [0029] b) (i) 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적

어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; (ii) 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 경쇄 서열

- [0030] 을 포함하는 항체.
- [0031] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 14 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서열번호: 5, 서열번호: 6, 서열번호: 7, 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 가변 중쇄 서열을 포함하는 항체.
- [0032] 실시양태 16. 실시양태 1 내지 15 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서열번호: 8, 서열번호: 9, 서열번호: 10, 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 서열을 포함하는 항체.
- [0033] 실시양태 17. 실시양태 1 내지 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0034] a) 서열번호: 5, 서열번호: 7, 또는 서열번호: 8의 가변 중쇄 서열; 및 서열번호: 9, 서열번호: 10, 또는 서열번호: 11의 가변 경쇄 서열; 또는
- [0035] b) 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 가변 중쇄 서열; 및 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 서열
- [0036] 을 포함하는 항체.
- [0037] 실시양태 18. 실시양태 1 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 개 또는 고양이 불변 중쇄 영역 및/또는 개 또는 고양이 불변 경쇄 영역을 포함하는 항체.
- [0038] 실시양태 19. 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, (a) IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D 불변 영역으로부터 선택된 개 중쇄 불변 영역; 또는 (b) IgG1, IgG2a, 및 IgG2b 불변 영역으로부터 선택된 고양이 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체.
- [0039] 실시양태 20. 실시양태 1 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0040] a) (i) 서열번호: 34, 서열번호: 35, 서열번호: 36, 서열번호: 37, 서열번호: 38, 서열번호: 39, 서열번호: 40, 서열번호: 41, 서열번호: 42, 서열번호: 43, 서열번호: 44, 또는 서열번호: 45의 중쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호: 46, 서열번호: 47, 또는 서열번호: 48의 경쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열; 또는
- [0041] b) (i) 서열번호: 73, 서열번호: 74, 서열번호: 75, 또는 서열번호: 91의 중쇄 아미노산 서열; (ii) 서열번호: 76, 서열번호: 77, 또는 서열번호: 78의 경쇄 아미노산 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 (ii)에서와 같은 경쇄 아미노산 서열
- [0042] 을 포함하는 항체.
- [0043] 실시양태 21. 서열번호: 3의 가변 중쇄 아미노산 서열 및/또는 서열번호: 4의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.
- [0044] 실시양태 22. 서열번호: 5, 서열번호: 6, 또는 서열번호: 7의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.
- [0045] 실시양태 23. 서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.
- [0046] 실시양태 24. 실시양태 21에 있어서, 서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.
- [0047] 실시양태 25. 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.
- [0048] 실시양태 26. 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.
- [0049] 실시양태 27. 실시양태 1 내지 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호:

54의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체.

- [0050] 실시양태 28. 실시양태 1 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fab'-SH로부터 선택된 항체 단편인 항체.
- [0051] 실시양태 29. 실시양태 1 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체가 이중-특이적(bi-specific)이며, 여기서 항체가 IL31, 및 IL17, TNF α, CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α, IL6R, α4-인테그린, IL12, IL1β, 또는 BlyS로부터 선택된 1종 이상의 항원에 결합하는 항체.
- [0052] 실시양태 30. 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태의 항체를 코딩(encoding)하는 단리된 핵산.
- [0053] 실시양태 31. 실시양태 30의 핵산을 포함하는 숙주 세포.
- [0054] 실시양태 32. 실시양태 31의 숙주 세포를 배양하고 항체를 단리하는 것을 포함하는, 항체를 생산하는 방법.
- [0055] 실시양태 33. 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태의 항체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0056] 실시양태 34. IL31-유도된 병태를 갖는 반려동물 종에게 치료 유효량의 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태의 항체 또는 실시양태 33의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, IL31-유도된 병태를 갖는 반려동물 종을 치료하는 방법.
- [0057] 실시양태 35. 실시양태 33에 있어서, 반려동물 종이 개 또는 고양이인 방법.
- [0058] 실시양태 36. 실시양태 34 또는 실시양태 35에 있어서, IL31-유도된 병태가 소양성 또는 알레르기 병태인 방법.
- [0059] 실시양태 37. 실시양태 34 내지 36 중 어느 한 실시양태에 있어서, IL31-유도된 병태가 아토피 피부염, 알레르기 피부염(allergic dermatitis), 소양증(pruritus), 천식, 건선, 경피증(scleroderma) 및 습진으로부터 선택되는 방법.
- [0060] 실시양태 38. 실시양태 34 내지 37 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 제약 조성물이 비경구 투여되는 방법
- [0061] 실시양태 39. 실시양태 34 내지 38 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 제약 조성물이 근육내 경로, 복강내 경로, 뇌척수내 경로, 피하 경로, 동맥내 경로, 활막내 경로, 척추강내 경로, 또는 흡입 경로에 의해 투여되는 방법.
- [0062] 실시양태 40. 실시양태 34 내지 39 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 제약 조성물과 조합하여 Jak 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, 또는 MAPK 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0063] 실시양태 41. 실시양태 34 내지 40 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 제약 조성물과 조합하여 항-IL17 항체, 항-TNF α 항체, 항-CD20 항체, 항-CD19 항체, 항-CD25 항체, 항-IL4 항체, 항-IL13 항체, 항-IL23 항체, 항-IgE 항체, 항-CD11 α 항체, 항-IL6R 항체, 항-α4-인테그린 항체, 항-IL12 항체, 항-IL1β 항체, 및 항-BlyS 항체로부터 선택된 1종 이상의 항체를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0064] 실시양태 42. 세포의 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태의 항체 또는 실시양태 33의 제약 조성물을 세포에 노출시켜, IL31 수용체에 대한 결합을 감소시키고/시키거나 세포에 의한 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 것을 포함하는, 세포에서 IL31 신호전달 기능을 감소시키는 방법.
- [0065] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 세포가 생체외에서 항체 또는 제약 조성물에 노출되는 방법.
- [0066] 실시양태 44. 실시양태 42에 있어서, 세포가 생체내에서 항체 또는 제약 조성물에 노출되는 방법.
- [0067] 실시양태 45. 실시양태 42 내지 44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 세포가 개 세포 또는 고양이 세포인 방법.
- [0068] 실시양태 46. IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 반려동물 종으로부터의 샘플을 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태의 항체 또는 실시양태 33의 제약 조성물과 접촉시키고, 샘플에서 항체와 IL31 사이에 복합체가 형성되는지 여부를 검출하는 것을 포함하는, 반려동물 종으로부터의 샘플에서 IL31을 검출하는 방법,
- [0069] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 샘플이 개 또는 고양이로부터 수득된 생물학적 샘플인 방법.
- [0070] 실시양태 48. 조작된 세포주(engineered cell line)를 IL31 길항제 후보물(antagonist candidate)과 접촉시키

는 것을 포함하는, IL31 길항제를 확인하는 방법으로서, 여기서 조작된 세포주가 개 또는 고양이로부터 유래되지 않은 포유동물 세포주이며, 여기서 조작된 세포주가 개 IL31Ra 및/또는 고양이 IL31Ra를 발현하는, IL31 길항제를 확인하는 방법.

- [0071] 실시양태 49. 실시양태 48에 있어서, 조작된 세포주가 HeLa 세포주인 방법.
- [0072] 실시양태 50. 실시양태 48 또는 49에 있어서, 조작된 세포주가 개 IL31Ra 또는 고양이 IL31Ra를 발현하는 방법.
- [0073] 실시양태 51. 실시양태 48 내지 50 중 어느 한 실시양태에 있어서, 조작된 세포주가 서열번호: 92 또는 서열번호: 93의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 발현하는 방법.
- [0074] 실시양태 52. 실시양태 48 내지 51 중 어느 한 실시양태에 있어서, 조작된 세포주가 개 또는 고양이 온코스타틴 M 수용체 (OSMR)를 발현하지 않는 방법.
- [0075] 실시양태 53. 실시양태 48 내지 52 중 어느 한 실시양태에 있어서, IL31 길항제 후보물이 IL31 항체, 가용성 IL31 수용체, IL31Ra 항체, 또는 소분자, 압타머(aptamer), 또는 펩티드인 방법.
- [0076] 실시양태 54. 실시양태 48 내지 53 중 어느 한 실시양태에 있어서, IL31 신호전달 기능을 측정하는 것을 포함하는 방법.
- [0077] 실시양태 55. 실시양태 54에 있어서, IL31 신호전달 기능이 STAT-1, STAT-3, 및/또는 STAT-5 인산화의 수준에 의해 측정되는 방법.
- [0078] 실시양태 56. 실시양태 48 내지 55에 있어서, IL31 길항제 후보물이 STAT-1, STAT-3, 및/또는 STAT-5 인산화의 감소를 검출함으로써 확인되는 방법.

도면의 간단한 설명

- [0079] 도 1은 실시예 2에 따른 고양이 IL-31에 대한 6개의 키메라 항체의 결합 분석이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080] 특정 서열의 설명

- [0081] 표 1은 본원에 참조된 특정 서열의 목록을 제공한다.

[0082] [표 1]

표 1: 특정 서열의 설명		
서열번호:	서열	설명
1	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNFSMHWYQQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRDFTLTIDPVEADADVATYYCQQSYEDPWFVGGGKLEIK	마우스 항체 클론 M14의 가변 경쇄 아미노산 서열
2	EVQLQESGSPSLVKPQSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPFLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVITEDTATYYCARYGNVGYAMDYWGQGSTVTVSS	마우스 항체 클론 M14의 가변 중쇄 아미노산 서열
3	EVQLVESGSPSLVKPQGSRLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPFLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVITEDTATYYCARYGNVGYAMDYWGQGSTVTVSS	마우스 항체 클론 M14의 예시적인 개화 가변 중쇄 아미노산 서열
4	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGNFSMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGDFTLTIDPQADADVATYYCQQSYEDPWFVGGGKLEIK	마우스 항체 클론 M14의 예시적인 개화 가변 경쇄 아미노산 서열
5	EVQLVESGSPSLVKPQGSRLRLTCSVTGDSITSGYWKWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPFLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVITEDTATYYCARYGNVGYAMDYWGQGSTVTVSS	예시적인 개화, 성숙(matured) 가변 중쇄 서열 "cmVH1"
		N35K
6	EVQLVESGSPSLVKPQGSRLRLTCSVTGDSITSGYWKWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPFLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVITEDTATYYCARYPNVGYAMDYWGQGSTVTVSS	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 "cmVH2"
		N35K G99P
7	EVQLVESGSPSLVKPQGSRLRLTCSVTGDSITSGYWKWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPFLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVITEDTATYYCARYANVGYAMDYWGQGSTVTVSS	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 "cmVH3"
		N35K G99A
8	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGRFSMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGDFTLTIDPQADADVATYYCQQSYEDPWFVGGGKLEIK	예시적인 개화, 성숙 가변 경쇄 서열 "cmVL1"
		N34R
9	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGRFSMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGDFTLTIDPQADADVATYYCQSYEDPWFVGGGKLEIK	예시적인 개화, 성숙 가변 경쇄 서열 "cmVL2"
		N34R Q93Y
10	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGRFSMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGDFTLTIDPQADADVATYYCHQSYEDPWFVGGGKLEIK	예시적인 개화, 성숙 가변 경쇄 서열 "cmVL3"

[0083]

		N34R Q93H
11	GDSITSGYW	cmVH1, cmVH2, 및 cmVH3 의 CDR-H1
12	YISYSGITDY	cmVH1, cmVH2, 및 cmVH3 의 CDR-H2
13	ARYGNYGYAMDY	cmVH1 의 CDR-H3
14	ARYPNYGYAMDY	cmVH2 의 CDR-H3
15	ARYANYGYAMDY	cmVH3 의 CDR-H3
16	EVQLQESGSPSLVKPSQTLSTLCSVT	cmVH1, cmVH2, 및 cmVH3 의 HC-FR1
17	KWIRKFFGNKLEYMG	cmVH1, cmVH2, 및 cmVH3 의 HC-FR2
18	NPSLKSRLSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYC	cmVH1, cmVH2, 및 cmVH3 의 HC-FR3
19	WGQGTSTVTVSS	cmVH1, cmVH2, 및 cmVH3 의 HC-FR4
20	RASESVDTYGRSFMH	cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3 의 CDR-L1
21	RASNLES	cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3 의 CDR-L2
22	QQSYEDPWT	cmVL1 의 CDR-L3
23	YQSYEDPWT	cmVL2 의 CDR-L3
24	HQSYEDPWT	cmVL3 의 CDR-L3
25	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3 의 LC-FR1
26	WYQQKSGQSPKLLIY	cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3 의 LC-FR2
27	GIPARFGGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYC	cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3 의 LC-FR3
28	FGGGTKLEIK	cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3 의 LC-FR4
29	EVQLVESGSPSLVKGSSLRRLTCSVTGDSITSGYWNWI RRFFGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDT KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQG TSVTVSSASTAPSVFPLAPSCGSGTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLHSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVHHPASNTKVDKPFVNECR TDTPCVPEPLGGPSVLIFFPKPKDILRITRTPEVTC VVDLGLREDPEVQISWFDGKRVHTAKTQSRQQFNG TYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERT ISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKD	마우스 항체 클론 M14 및 개 IgG-A 로부터의 예시적인 개화 가변 중쇄 서열

[0084]

	ISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKD FYPPDIDVEWQSNQQEPEPKHRMTPPQLDEDEGSYFL YSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHHTDLSLSH SPGK	
35	EVQLVESGPPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYKWI RKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPDLKSRITISRDTS KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNVGYAMDYWGQG TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVAHPASKTKVDRKVPKRENG RVPRPDDCPKCPAPEMLGGPSVFIFFPKPKDILLIAR TPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMOTAKTQPR EEQFNQTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALP SPIERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLT CLIKDFPPDIDVEWQSNQQEPEPKYRTTTPQLDED GSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH1 및 개 IgG-B
36	EVQLVESGPPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYKWI RKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPDLKSRITISRDTS KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNVGYAMDYWGQG TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYIPEPVTVSWNSVSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVAHPATNTKVDKPVAKCECC KCNENNCPCPGCGLLGGPSVFIFFPKPKDILLVARTP TVTCVVVDLDPENPEVQISWFDVSKVQVQANTQFREE QSNQTYRVVSVLPIGHQDWLGGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCL VKDFFPPEIDVEWQSNQQEPEPKYRMTTPQLDEDEGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQIS LSHSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH1 및 개 IgG-C
37	EVQLVESGPPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYKWI RKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPDLKSRITISRDTS KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNVGYAMDYWGQG TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS TVTVPSSRWPESETFTCNVVPASNTKVDKVPKESTC KCISPCVPPELGGPSVFIFFPKPKDILRITRTPEIT CVVLDLGRDPPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIER TISKARGQAHPQSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIK DFFPPEIDVEWQSNQQEPEPKYHTTAPQLDEDEGSYF LYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEALQNHHTDLSLS HSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH1 및 개 IgG-D
38	EVQLVESGPPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYKWI RKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPDLKSRITISRDTS KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYPNVGYAMDYWGQG TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLHSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVVPASNTKVDKVPFNECRC TDTPCVPPELGGPSVLIFFPKPKDILRITRTPEVTC VVLDLGRDPPEVQISWFDGKEVHTAKTQSRQQFNG TYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERT ISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKD FYPPDIDVEWQSNQQEPEPKHRMTPPQLDEDEGSYFL YSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHHTDLSLSH SPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH2 및 개 IgG-A

[0086]

39	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDT KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYPNYGYAMDYWGQ TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVAHEASKTKVDKPVPKRENG RVFRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFFPKPKDILLIAR TPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPR EEQFNQTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALF SPIERTISKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNVTSLT CLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPEPKYRTTTPQLDED GSYFLYSKLSVDKSRWQGDFTFCAMVHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH2 및 개 IgG-B
40	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDT KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYPNYGYAMDYWGQ TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYIPEPVTVSWNSVSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVAHEPATNTKVDKPVAKECEC KCNCNCPGCGGLGGPSVFIFFPKPKDILVARTF TVTTCVVVDLDPENPEVQISWFDGKQVQTANTQPREE QSNQTYRVVSVLPIGHQDWLGGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHPQSVYVLPSPREELSKNVTSLTCL VKDFFPEIDVEWQSNQQEPEPEPKYRTTTPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQGDFTFCAMVHEALHNHYTQIS LSHSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH2 및 개 IgG-C
41	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDT KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYPNYGYAMDYWGQ TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS TVTVPSSRWPESETFTCNVVPASNTKVDKPVKESTC KCISPCVPESLGGPSVFIFFPKPKDILRITRTPEIT CVVLDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIER TISKARGQAHPQSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIK DFFPEIDVEWQSNQQEPEPEPKYHTTAPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQGDFTFCAMVHEALQNHYTDLSSL HSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH2 및 개 IgG-D
42	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDT KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQ TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLHSLSS MVTVPSSRWPESETFTCNVVPASNTKVDKPVFNECRC TDTPCPVPEPLGGPSVLIFFPKPKDILRITRTPEVTC VVDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFN TYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIER ISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKD FYPPDIDVEWQSNQQEPEPKHRMTTPQLDEDGSYFL YSKLSVDKSRWQGDFTFCAMVHETLQNHYTDLSSL SPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH3 및 개 IgG-A
43	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRLTISRDT KNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQ TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGTSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH3 및 개 IgG-B

[0087]

	MVTVPSSRWPFSEFTTCNVVHPASKTKVDKPFVKRENG RVPRFPDCFKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDILLIAR TPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKMQTAKTQPR EEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALP SPIERTISKARGQAHPQSVYVLPFSPREELSKNTVSLT CLIKDFFFPDIDVEWQSNQOQEPESKYRTPPQLDED GSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
44	EVQLVESGPGSLVLPKGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRIITISRDTS KNQYYLQLNSVTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQG TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVS GYIPEPVTVSWNSVSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS MVTVPSSRWPFSEFTTCNVVHPATNTKVDKPFVAKECEC KCNCCNCPGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTRTP TVTCVVVDLDPENPEVQISWFDVSKQVQTANTQPREE QSNGTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEELISKTPGQAHPNVYVLPFSPRDEMSKNTVTLTCL VKDFFPEIDVEWQSNQOQEPESKYRMTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQIS LSHSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH3 및 개 IgG-C
45	EVQLVESGPGSLVLPKGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRIITISRDTS KNQYYLQLNSVTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQG TSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVS GYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSS TVTVPSRWPFSEFTTCNVVHPASNTKVDKPFVKESTC KCISPCVPFESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPFIT CVVLDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPIEHQDWLTGKFKCRVNHIGLPSPIER TISKARGQAHPQSVYVLPFSPKELSSSDTVTLTCLIK DFFPEIDVEWQSNQOQEPESKYHTTAPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALQNHHTDLSLS HSPGK	예시적인 개화, 성숙 가변 중쇄 서열 cmVH3 및 개 IgG-D
46	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGRSFM HWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGTD FTLTIIDPVQADDVATYYCQSYEDPWTFGGGTKLEIK RNDAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDI NVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYLSSTLTMS STEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	예시적인 개화, 성숙 가변 경쇄 서열 cmVL1 및 개 경쇄 불변 영역
47	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGRSFM HWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGTD FTLTIIDPVQADDVATYYCYQSYEDPWTFGGGTKLEIK RNDAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDI NVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYLSSTLTMS STEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	예시적인 개화, 성숙 가변 경쇄 서열 cmVL1 및 개 경쇄 불변 영역
48	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGRSFM HWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGTD FTLTIIDPVQADDVATYYCQSYEDPWTFGGGTKLEIK RNDAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDI NVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYLSSTLTMS STEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	예시적인 개화, 성숙 가변 경쇄 서열 cmVL1 및 개 경쇄 불변 영역
49	QLTLRESGPGSLVKPSQSLSLTCSVTGDSITSGYWKWI RQRPRGGLWLGYSYSGITDYNPSLKSRIITADTA QNQFSLQLSSMTEDTAVYYCARYANYGYAMDYWGPG ALVTVSS	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 "fmVH3a" N35K

[0088]

		G99A
50	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWV RQAPGKGLQWVAYISYSGITDYNPDLKSRFTISRDN KNTLYLQMNLSLKTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQ ALVTVSS	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 "fmVH3b" N35K G99A
51	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYISYSGITDYNPDLKSRFTISRDN KNTLYLQMNLSLKTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQ ALVTVSS	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 "fmVH3c" N35K G99A
90	QLTLRESGGPLVKPQSLSLTLCSVTGDSITSGYWKWI RQRPGNKLEYMGYISYSGITDYNPAFQGRISITADTA QNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARYPNYGYAMDYWGPG TLVTVSS	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 "fmVH2" N35K G99P
52	DIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRASESVDTYGRSFM HWYLQKPGQSPRLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEADDVGVVYCHQSYEDPWTFGPGTKLEIK	예시적인 고양이화, 성숙 가변 경쇄 서열 "fmVL3a" N34R Q93H
53	DVVMQTPLSLVTPGEPASISCRASESVDTYGRSFM HWYLQKPGQSPRLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEADDVATYYCHQSYEDPWTFGQGTLEVK	예시적인 고양이화, 성숙 가변 경쇄 서열 "fmVL3b" N34R Q93H
54	DIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRASESVDTYGRSFM HWYQKPGQSPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEADDVGVVYCHQSYEDPWTFGPGTKLEIK	예시적인 고양이화, 성숙 가변 경쇄 서열 "fmVL3c" N34R Q93H
55	QLTLRESGGPLVKPQSLSLTLCSVT	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR1
56	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVT	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR1
57	KWIRQRPGRGLEWLG	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR2
58	KWVRQAPGKGLQWVA	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR2
59	KWIRKFPNGKLEYMG	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR2
60	NPSLKSRSITADTAQNQFSLQLSSMTTEDTAVYYC	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR3
61	NPSLKSRTISRDNKNTLYLQMNLSLKTEDTATYYC	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR3
62	WGPGALVTVSS	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR4

[0089]

63	WGQGalVTVSS	예시적인 고양이화, 성숙 HC-FR4
64	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISC	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR1
65	DVVMTQTPLSLPVTTPGEPASISC	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR1
66	WYLQKPGQSPRRLLIY	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR2
67	WYLQKPGQSPRLLIY	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR2
68	WYQQKPGQSPKLLIY	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR2
69	GVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADLVGVYYC	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR3
70	GVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADLVATYYC	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR3
71	FGPGTKLEIK	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR4
72	FGQGTKLEVK	예시적인 고양이화, 성숙 LC-FR4
73	QLTLRESGPGGLVKPSQSLSLTCSVTGDSITSGYWKWI RQRFGRGLEWLGYSYSGITDYNPSLKSRSITADTA QNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARYANYGYAMDYWGPG ALVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVL GYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSS MVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKT DHP PGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TEVTCCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPR EEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLP SPIERTISKAKGQPHEPQVYVLPPEAQEELSRNKVSVT CLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSD GTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 fmVH3a 및 고양이 중쇄 불변 영역
74	DVQLVESGGDLVLPKGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWV RQAPGKGLQWVAYISYSGITDYNPSLKSRTISRDN KNTLYLQMNLSKTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQG ALVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVL GYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSS MVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKT DHP PGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TEVTCCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPR EEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLP SPIERTISKAKGQPHEPQVYVLPPEAQEELSRNKVSVT CLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSD GTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 fmVH3b 및 고양이 중쇄 불변 영역
75	DVQLVESGGDLVLPKGGSLRLTCSVTGDSITSGYWKWI RKFPNGKLEYMGYSYSGITDYNPSLKSRTISRDN KNTLYLQMNLSKTEDTATYYCARYANYGYAMDYWGQG ALVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVL GYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSS MVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKT DHP PGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 fmVH3c 및 고양이 중쇄 불변 영역

[0090]

	TPEVTCLVVDLGGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPR EEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLP SPIERTISKAKGQPHEPQVYVLPQAQEELSRNKVSVT CLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPQLDSD GTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHALSHHTQ KSLTQSPGK	
91	QTLTRESGPGLVKFSQSLSLTCSVTGDSITSGYWKWI RQRPGNKLEYMGYISYSGITDYNPAFQGRISITADTA QNQFSLQLSMTTEDTAVVYCYARYPNYGYAMYDWGPG TLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVL GYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFFPAVLQASGLYSLSS MVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDFP PGFKPCDCPKCPPEMELGGPSIFIFPPKPKDLYITR EPEVTCLVVDLGGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPR EEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLP SPIERTISKAKGQPHEPQVYVLPQAQEELSRNKVSVT CLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPQLDSD GTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHALSHHTQ KSLTQSPGK	예시적인 고양이화, 성숙 가변 중쇄 서열 fmVH2 및 고양이 중쇄 불변 영역
76	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCRASESVDTYGRSFM HWYLQKPGQSPRLLIYRASNLESVDPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEADDVGVVYCHQSYEDPWTFGPGTKLEIK RSDAQPSVFLFQPSLDELHTGASIVCILNDFYPKVEV NVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKDYSLSLTLTM SSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	예시적인 고양이화, 성숙 가변 경쇄 서열 fmVL3a 및 고양이 경쇄 불변 영역
77	DVVMQTPLSLVPVTPGEPASISCRASESVDTYGRSFM HWYLQKPGQSPRLLIYRASNLESVDPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEADDVATYCHQSYEDPWTFGQGTKEVVK RSDAQPSVFLFQPSLDELHTGASIVCILNDFYPKVEV NVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKDYSLSLTLTM SSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	예시적인 고양이화, 성숙 가변 경쇄 서열 fmVL3b 및 고양이 경쇄 불변 영역
78	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCRASESVDTYGRSFM HWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESVDPDRFSGSGSGTD FTLRISRVEADDVGVVYCHQSYEDPWTFGPGTKLEIK RSDAQPSVFLFQPSLDELHTGASIVCILNDFYPKVEV NVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKDYSLSLTLTM SSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	예시적인 고양이화, 성숙 가변 경쇄 서열 fmVL3c 및 고양이 경쇄 불변 영역
79	MLSHTGPSRFALFLLCSMETLLSSHMAPTHQLPFSV RKIILELQPLSRGLEDYQKKEGVPESNRTLLCLT SDSQPRLNSSAILPYFRAIRPLSDKNIIDKIEQLD KLFQHEPETEISVPADTFECKSFILTLILQQFSACLE SVFKSLNSGPQ	개 IL31 아미노산 서열
80	SSHMAPTHQLPFSVDRKIIILELQPLSRGLEDYQKKE TGVPESNRTLLCLTSDSQPRLNSSAILPYFRAIRP LSDKNIIDKIEQLDKLFQHEPETEISVPADTFECK SFILTLILQQFSACLESVFKSLNSGPQ	성숙한 개 IL31 아미노산 서열
81	MLSHAGPARFALFLLCCMETLLPSHMAPHRLQPSDV RKIILELRPMKGLLQDYLRKEIGLPESNHSSLPCLS SDSQLPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIEQLD KLFQREPEAKVSPADNFERKNFILAVLQQFSACLE HVLQSLNSGPQ	고양이 IL31 아미노산 서열 NCBI 참조: XP_011286140.1 [펠리스 카투스(<i>Felis catus</i>)]
82	MIFHTGTTKPTLVLLCCIGTWLTCCLSLFSGAPISKED LRTTIDLKQESQDLYNNYSIKQASGMSADESIQLPC FSLDREALTNISVIIAHLKVKVLSSENTVDTSWVIRW LTNISCFNPLNLNLSVPGNTDESVDCKVFLTVLQKQF	뮤린 IL31 전구체 아미노산 서열

[0091]

	SNCMAELQAKDNTTC	NCBI 참조: NP_083870 [무스 무스쿨루스(<i>Mus musculus</i>)]
83	ASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVSIFYFPEPV TVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLHSLSSMVTVPSS RWPSETFTCNVHPASNTKVDKVPVFNCRCTDTPCPV PEPLGGPVSILIFPPKPKDILRITRTPVTCVVDLGR EDPEVQISWFDGKEVHTAKTQSRQQFNSTYRVVSV LPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKARGR AHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDID VEWQSNQQEPEPKHRMTPPQLDEDEGSYFLYSKLSVD KSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHHTDLSLSHSPGK	예시적인 개 불변 중쇄 IgG-A
84	ASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVSIFYFPEPV TVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSS RWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPVFKRENGRVPFRPPD CPKCPAPEMLGGPSVFIFFPKPKDILLIARTPEVTCV VVDLDPEDPEVQISWFDGKQMOTAKTQPREEQFNST YRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTI SKARGQAHPQSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFP PPDIDVEWQSNQQEPEPKYRTTPPQLDEDEGSYFLYS KLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHHTQESLSHSP GK	예시적인 개 불변 중쇄 IgG-B
85	ASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVSIFYPEPV TVSWNSVSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSS RWPSETFTCNVAHPATNTKVDKVPVAKCECKCNCNCC PCPGCGLLGGPSVFIFFPKPKDILLVARTPTVTCVVV DLDPENPEVQISWFDGSKQVQANTQPREEQSNSTYR VVSVLPIGHQDWLGGKQFKCKVNNKALPSPIELISK TPGQAHPQNVYVLPSPRDEMSKNTVILTCLVKDFPPP EIDVEWQSNQQEPEPKYRMTTPPQLDEDEGSYFLYSK SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHHTQESLSHSPGK	예시적인 개 불변 중쇄 IgG-C
86	ASTTAPSVFPLAPSCGSGSTVALACLVSIFYFPEPV TVSWNSGSLTSGVHTFPPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSS RWPSETFTCNVHPASNTKVDKVPVKESTCKCISPCP VPESLGGPSVFIFFPKPKDILRITRTEITCVVDLGR REDPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSV VLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARG QAHPQSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFPPPEI DVEWQSNQQEPEPKYHTTAPQLDEDEGSYFLYSKLSV DKSRWQQGDTFICAVMHEALQNHHTDLSLSHSPGK	예시적인 개 불변 중쇄 IgG-D
87	RNDAQPAVYLFQPSFDQLHTGSASVCLLNSFVPKDI NVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSSLTMTS STEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECCQRVD	예시적인 개 불변 경쇄
88	ASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPV TVSWNSGALTSVHTFPAVLQASGLYSLSSMVTVPSS RWLSDTFTCNVAHPSPNTKVDKTVRKTDFPPGPKPCD CPKCPPEMLGGPSIFIFPPKPKDILSISRTPEVTCL VVDLGGDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNST YRVVSVLPIGHQDWLKGKQFKCKVNSKSLPSPIERTI SKAKGQPHEPQVYVLPQAQEELSRNKVSVTCLIKSFH PPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYS KLSVDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALSHHTQKSLTQSP GK	예시적인 고양이 불변 중쇄 IgG
89	RSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYKPEV NVKWKVDGVDVQNKGIQESTTEQNSKSTYSLSSLTMT SSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECCQRE	예시적인 고양이 불변 경쇄

[0092]

<p>92</p>	<p>MMWAKVLWMLLLCKLSLAVLPAKPENISCIIFYEEN FTCTWSPEKEASYTWYKVKRTYSYGYKSDICSTDNST RGNHASCFLPPTITNPDNYTIQVEAQNADGIMKSDI TWNLDAIMKIEPPEIFSVKSVLGLKRMQLQIKWIRPV LAPHSSTLKYTLRFRTINSAYWMEVNFTEKEDIDRDET YNLTELQAFTEYVMTLRCAPAESMFWSGWSQEKVGT EEEAPYGLDLWRVLPKPMVDGRRPVQLMWKATGAPV LEKALGYNIWYFPENNTNLTETVNTNQTHELYLGGK TYWVYVVSYNLGESEPVATLRIPALNEKTFQCIEAMQ ACLTQDQLVVEWQSSAPEVDTWVVEWFPDSDSEPSF SWESVSQARNWTIQKDELKPLWCYNISVYFVLRDRVG QPYSTQAYVQEGIPSAQPVQADSIGVKTVTITWKEI PKSKRNGFIKNTYIFYQAEDGKEFSKTVNSNILQYRL ESLTRRTSYSLQVMASSTNAGGTNGTKINFKTLISVVL EIFFITSLVGGGFLILMLTVAYGLKPKPNLKHLCWP DVNPAESSIATWRGDDFKDKLNLKESSDPVNMEEDQ VLKPYSAPTDFIDKLVVNFENFLEEVSTEELGKSQEN ILKEEKNHVTSPLYCLHHPPISTEIPQRKQQLCSRI PEGTCSSETKEQLFSSVQSLGPDHLCGEGEPNPLYKNS VTREFFVSGSDYKDDDDK</p>	<p>링커, 플래그 및 신호 서열을 가진 개 IL31Ra 아미노산 서열</p>
<p>93</p>	<p>MKEFALQFSSHIGRFPNGVTWARVLYCNSFQRLQCTGC TENMMWGGQLSPVRPARTSSGYHREFSPQACIDLGM MWAHALWTLKLLCKFSLAVLPAKPENISCVFYEEENF TCTWSPEKEASYTWYKVKRTYSYGYKSDICPSDNSTR GNHTFCSFLPPTITNPDNYTIQVEAQNADGIKSDIT HWSLDAITKIEPPEIFSVKPVLVGKRMVQIKWIRPVL APVSSSTLKYTLRFKTVNSAYWMEVNFTEKEDIDRDETY NLTGLQAFTEYVLLALRCATKESMFWSGWSQEKMGTE EEAFHGLDLWRVLRPATVDGRRRLVQLMWKASGAPVL EKALGYNIWYFPENSTNLTNLTNEKLELYLGGKT YWVCVVSYNLGESEPVATLRIPAIDEKSFQCIEAMQA CLTQDQLVVEWRSAPAEVDTWVVEWFPDLDSEPTFS WESVSQATNWTIQKDELKPFWCYNISVYFVLRDRVGK PFSIQAYVREGIPSAQPVQVDNIGVKTVTITWKEIF KSQRNGFITNTYIFYQAEDGKEFSKTVNSNILQYDLE SLTRKTSYSLQVMASSTAGGNGTMMNFKTLISISILE IFLIISLVGGGLLILILISVAYGLKPKPNLKHLCWPD VNPAAESSIATWRGDDFKDKLNLKESSDPVNMEEDRV LKPYSSPRDLIDKLVVNFETPLEDVSTEELGKGQENI LREEKNEYVTSPLYRFPYCFPISTEIPQRKQQLCSRI EGICLETTEQLLSSVPLGRDRICEEGEPNPLYKNSV TTREFLTSEKLPQTKREVSGSDYKDDDDK</p>	<p>링커, 플래그 및 신호 서열을 가진 고양이 IL31Ra 아미노산 서열</p> <p>고양이 IL31Ra NCBI 참조: XP_019689862.2</p>

[0093]

[0094] **특정 실시양태의 설명**

[0095] 개 IL31 및 고양이 IL31에 대한 결합이 증진된 항체가 제공된다. 개 및 고양이 IL31에 결합하는 항체를 형성할 수 있는 항체 중쇄 및 경쇄가 또한 제공된다. 게다가, 하나 이상의 특정한 상보적 결정 영역 (CDR)을 포함하는 항체, 중쇄, 및 경쇄가 제공된다. 개 및 고양이 IL31에 대한 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 개 및 고양이 IL31에 대한 항체를 생산하거나 정제하는 방법이 또한 제공된다. 개 및 고양이 IL31에 대한 항체를 사용한 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 반려동물 중에서 IL31-유도된 병태를 치료하는 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반려동물 종의 샘플에서 IL31을 검출하는 방법이 제공된다.

[0096] 독자의 편의를 위해, 본원에 사용되는 용어의 하기 정의가 제공된다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같이, Kd와 같은 수치적 용어는 과학적 측정에 기초하여 계산되고, 따라서, 적절한 측정 오차의 대상이 된다. 일부 경우에, 수치적 용어는 가장 가까운 유효 숫자로 반올림된 수치 값을 포함할 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이, "a" 또는 "an"은 달리 명시되지 않는 한 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 다중 중쇄 청구항의 맥락에서, 다른 청구항을 다시 인용하는 경우의 "또는"의 사용은 단지 대안적 청구항을 지칭한다.

[0099] **예시적인 항-IL31 항체**

[0100] 개 IL31 및 고양이 IL31에 대한 친화도가 증진된 항체가 제공된다. 본원에 제공되는 항-IL31 항체는 모노클로날 항체, 키메라 항체, 개화 항체, 및 고양이화 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0101] 또한, 개 및 고양이 IL-31에 대한 결합이 증진된 친화도 성숙 항체의 아미노산 서열이 본원에서 제공된다. 예를 들어, 예시적인 성숙 항체 (개화 및 고양이화)에 대한 가변 중쇄 CDR (서열번호: 11-15), 가변 경쇄 CDR (서열번호: 20-24), 가변 영역 중쇄 프레임워크 서열 (서열번호: 16-19, 25-28, 55-72), 및 가변 영역 경쇄 프레임워크 서열 (서열 11-14)이 제공된다. 예시적인 성숙 항체 (개화 및 고양이화)의 가변 경쇄, 경쇄, 가변 중쇄, 및 중쇄의 예시적인 아미노산 서열이 제공된다 (예를 들어, 서열번호: 5-10, 29-54, 73-78).

- [0102] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 (예컨대 이중-특이적 T-세포 관여체(engager) 및 삼중특이성 항체), 및 항체 단편(예를 들어, Fab, F(ab')₂, ScFv, 미니바디, 디아바디, 트리아바디, 및 테트라바디)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 항체 구조를, 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 포함한다. 개, 고양이, 및 말 종은 많은 포유동물이 공유하는 상이한 종류 (클래스)의 항체를 갖는다.
- [0103] 용어 항체는 항원에 결합할 수 있는 단편, 예컨대 Fv, 단일쇄 Fv (scFv), Fab, Fab', 디-scFv, sdAb (단일 도메인 항체) 및 (Fab')₂ (화학적으로 연결된 F(ab')₂ 포함)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체의 과과인 소화는 "Fab" 단편이라고 칭해지는, 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성하며, 각각은 단일-항원 결합 부위, 및 나머지 "Fc" 단편을 가지며, 그의 명칭은 쉽게 결정화하는 능력을 반영한다. 펩신 처리는 두 개의 항원 조합 부위를 가지며 여전히 항원을 가교할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 산출한다. 용어 항체는 또한 키메라 항체, 인간화 항체, 및 다양한 종 예컨대 마우스, 인간, 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이, 개, 고양이, 말 등의 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 더욱이, 본원에 제공된 모든 항체 구축물의 경우, 다른 유기체로부터의 서열을 갖는 변이체가 또한 고려된다. 따라서, 항체의 유린 버전이 개시되는 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 유린 서열 기반 항체를 고양이, 개, 말 등의 서열로 형질전환시키는 방법을 인식할 것이다. 항체 단편은 또한 단일쇄 scFv, 탠덤 디-scFv, 디아바디, 탠덤 트리-sdcFv, 미니바디 등의 배향을 포함한다. 항체 단편은 또한 나노바디 (sdAb, 가변 경쇄가 없이, 한 쌍의 중쇄의 가변 도메인과 같은, 단일 단량체성 도메인을 갖는 항체)를 포함한다. 항체 단편은 일부 실시양태 (예를 들어, 마우스 scFv 또는 개 scFv)에서 특이적 종인 것으로 지칭될 수 있다. 이것은 구축물의 공급원이라기 보다는, 비-CDR 영역의 적어도 일부의 서열을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체는 표지를 포함하거나 제2 모이어티에 접합된다.
- [0104] 용어 "표지" 및 "검출가능한 표지"는 항체 또는 그의 분석물에 부착되어 구체적 결합 쌍의 구성원 사이의 반응 (예를 들어, 결합)을 검출가능하게 만드는 모이어티를 의미한다. 구체적 결합 쌍의 표지된 구성원은 "검출 가능하게 표지된"이라고 지칭된다. 따라서, 용어 "표지된 결합 단백질"은 결합 단백질의 확인을 제공하는 표지가 혼입된 단백질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표지는 시각적 또는 기구적(instrumental) 수단, 예를 들어 방사성 표지된 아미노산의 혼입 또는 표지된(marked) 아비딘에 의해 검출될 수 있는 비오틀린 모이어티의 폴리펩티드에 대한 부착에 의해 검출가능한 신호를 초래할 수 있는 검출가능한 마커이다 (예를 들어, 광학 또는 비색 방법에 의해 검출될 수 있는 효소 활성 또는 형광 마커를 함유하는 스트렙타비딘). 폴리펩티드에 대한 표지의 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종 (예를 들어, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu, ¹⁶⁶Ho, 또는 ¹⁵³Sm); 발색체, 형광 표지 (예를 들어, FITC, 로다민, 란타나이드 인광체), 효소 표지 (예를 들어, 호스래디시 옥시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스포타제); 화학발광 마커; 비오틀린 기; 2차 리포터(secondary reporter)에 의해 인식되는 미리 결정된 폴리펩티드 에피토프 (예를 들어, 류신 지퍼(zipper) 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그); 및 가돌리늄 킬레이트와 같은 자성체. 면역검정에 통상적으로 사용되는 표지의 대표적인 예는 빛을 생성하는 모이어티, 예를 들어, 아크리디늄 화합물, 및 형광을 생성하는 모이어티, 예를 들어, 플루오레세인을 포함한다. 이와 관련하여, 모이어티 자체는 검출가능하게 표지되지 않을 수 있으나 또 다른 모이어티와의 반응 직후 검출가능하게 될 수 있다.
- [0105] 용어 "모노클로날 항체"는 항체의 실질적으로 균질한 집단의 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연-발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원 부위를 향하게 한다. 더욱이, 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)를 향하게 하는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자를 향하게 한다. 따라서, 모노클로날 항체의 샘플은 항원의 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 수식어 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득되는 바와 같은 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler and Milstein, 1975, Nature 256:495]에 의해 처음으로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 바와 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한, 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다.
- [0106] "아미노산 서열"은 펩티드 또는 단백질에서 아미노산 잔기의 서열을 의미한다. 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용되며, 최소 길이에 제한되지는 않는다. 이러한 아미노산 잔기의 중합체는 천연 또는 비천연 아미노산 잔기를 함유할 수 있고, 아미노산 잔기의 펩티드, 올리고

펩티드, 이량체, 삼량체, 및 다량체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전장 단백질 및 그의 단편 둘 다 가정의 의해 포함된다. 용어는 또한 폴리펩티드의 발현 후 변형, 예를 들어, 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화 등을 포함한다. 더욱이, 본 개시내용의 목적을 위해, "폴리펩티드"는 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한, 천연(native) 서열에 대한, 결실, 부가, 및 치환 (일반적으로 자연적으로 보존적임)과 같은 변형을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이들 변형은 부위-지향(directed) 돌연변이유발을 통해서와 같이, 고의적일 수 있거나, 단백질을 생성하는 숙주의 돌연변이 또는 PCR 증폭으로 인한 오류를 통해서와 같이 우발적일 수도 있다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같은 "IL31"은 세포에서 IL31의 발현 및 프로세싱으로부터 생기는 임의의 천연 IL31을 지칭한다. 상기 용어는, 달리 명시되지 않는 한, 포유동물 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간 및 시노몰구스 원숭이) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트), 및 반려동물 (예를 들어, 개, 고양이, 및 말)을 포함한, 임의의 척추동물 공급원으로부터의 IL31을 포함한다. 상기 용어는 또한 IL31의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 개 IL31은 서열번호: 79 또는 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고양이 IL31은 서열번호: 81의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 뮌린 IL31은 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 용어 항체의 "IL31 결합 도메인"은 IL31에 결합하는, 항IL31 항체의 경쇄 및 중쇄에 의해 형성되는 결합 도메인을 의미한다.

[0110] 일부 실시양태에서, IL31 결합 도메인은 인간 IL31에 결합하는 것보다 더 큰 친화도로 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL31 결합 도메인은 말 IL31과 같은 다른 반려동물의 IL31에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL31 결합 도메인은 인간 IL31에 결합하지 않는다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는 표적 분자 (예를 들어, 항원, 예컨대 단백질, 핵산, 탄수화물 또는 지질) 상의 항원-결합 분자 (예를 들어, 항체, 항체 단편, 또는 항체 결합 영역을 함유하는 스캐폴드 단백질)이 결합하는 부위이다. 에피토프는 종종 아미노산, 폴리펩티드 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그루핑(gouping)을 포함하며 구체적 3차원 구조적 특성뿐만 아니라 구체적 전하 특성을 갖는다. 에피토프는 표적 분자의 인접 또는 병치된 비인접 잔기 (예를 들어, 아미노산, 뉴클레오티드, 당, 지질 모이어티) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 잔기 (예를 들어, 아미노산, 뉴클레오티드, 당, 지질 부분)로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 노출시 유지되며, 한편 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매로 처리시 손실된다. 에피토프는 적어도 3개, 적어도 5개 또는 8-10개의 잔기 (예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오티드)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 일부 예에서 에피토프는 길이가 20개 미만의 잔기 (예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오티드), 15개 미만 또는 12개 미만의 잔기이다. 2개의 항체가 항원에 대해 경쟁적 결합을 나타내는 경우 항원 내에서 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 항원-결합 분자 상의 CDR 잔기까지의 특정 최소 거리에 의해 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 상기 거리에 의해 확인될 수 있고, 항체 잔기와 항원 잔기 사이의 결합 (예를 들어, 수소 결합)에 관여하는 그러한 잔기로 추가로 제한될 수 있다. 에피토프는 또한 다양한 스캔에 의해 확인될 수 있으며, 예를 들어 알라닌 또는 아르기닌 스캔은 항원-결합 분자가 상호작용할 수 있는 하나 이상의 잔기를 나타낼 수 있다. 명시적으로 표시되지 않는 한, 에피토프로서의 잔기 세트는 특정한 항체에 대한 에피토프의 일부가 되는 다른 잔기를 배제하지 않는다. 오히려, 이러한 세트의 존재는 에피토프의 최소 시리즈 (또는 중의 세트)를 나타낸다. 따라서, 일부 실시양태에서, 에피토프로서 확인된 잔기 세트는 항원 상의 에피토프에 대한 잔기의 배타적 목록보다는, 항원에 대한 관련성의 최소 에피토프를 나타낸다.

[0112] 용어 "CDR"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 적어도 하나의 식별 방식에 의해 정의되는 바와 같은 상보성 결정 영역을 의미한다. 일부 실시양태에서, CDR은 임의의 코티아(Chothia) 넘버링 체계(numbering scheme), 카바트(Kabat) 넘버링 체계, 카바트와 코티아의 조합, AbM 정의, 접촉 정의, 또는 카바트, 코티아, AbM, 또는 접촉 정의의 조합 중 어느 하나에 따라 정의될 수 있다. 항체 내의 다양한 CDR은 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적절한 수 및 쇄 유형에 의해 나타내질 수 있다. 용어 "CDR"은 또한 초가변(hypervariable) 루프를 포함한, "초가변 영역" 또는 HVR을 포함하는 것으로 본원에서 사용된다.

[0113] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는

[0114] a) 서열번호: 14 또는 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는

- [0115] b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는
- [0116] c) 서열번호: 23 또는 서열번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3 서열을 포함하는 경쇄
- [0117] 를 포함한다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는
- [0119] a) 식별번호: 11의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1 서열, 서열번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2 서열, 및 서열번호: 13, 서열번호: 14, 또는 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3 서열을 포함하는 중쇄 서열; 및/또는
- [0120] b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1 서열을 포함하는 경쇄, 서열번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2 서열, 및 서열번호: 22, 서열번호: 23, 또는 서열번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3 서열
- [0121] 을 포함한다.
- [0122] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "가변 영역"은 적어도 3개의 CDR을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 가변 영역은 3개의 CDR 및 적어도 하나의 프레임워크 영역 ("FR")을 포함한다. 용어 "중쇄 가변 영역" 또는 "가변 중쇄"는 적어도 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 용어 "경쇄 가변 영역" 또는 "가변 경쇄"는 적어도 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 가변 중쇄 또는 가변 경쇄는 적어도 하나의 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3, 및 HC-FR4로부터 선택된 적어도 하나의 중쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3, 및 LC-FR4로부터 선택된 적어도 하나의 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 프레임워크 영역은 경쇄 CDR 사이 또는 중쇄 CDR 사이에 병치될 수 있다. 예를 들어, 항체는 하기 구조를 갖는 가변 중쇄를 포함할 수 있다: (HC-FR1)-(CDR-H1)-(HC-FR2)-(CDR-H2)-(HC-FR3)-(CDR-H3)-(HC-FR4). 항체는 하기 구조를 갖는 가변 중쇄를 포함할 수 있다: (CDR-H1)-(HC-FR2)-(CDR-H2)-(HC-FR3)-(CDR-H3). 항체는 또한 하기 구조를 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다: (LC-FR1)-(CDR-L1)-(LC-FR2)-(CDR-L2)-(LC-FR3)-(CDR-L3)-(LC-FR4). 항체는 또한 하기 구조를 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다: (CDR-L1)-(LC-FR2)-(CDR-L2)-(LC-FR3)-(CDR-L3).
- [0123] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호: 16의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1 (HC-FR1) 서열; (b) 서열번호: 17의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호: 18의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호: 19의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호: 25의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1 (LC-FR1) 서열; (f) 서열번호: 26의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호: 27의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호: 28의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 포함한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호: 55 또는 서열번호: 56의 가변 영역 중쇄 프레임워크 1 (HC-FR1) 서열; (b) 서열번호: 57, 서열번호: 58, 서열번호: 59의 HC-FR2 서열; (c) 서열번호: 60 또는 서열번호: 61의 HC-FR3 서열; (d) 서열번호: 62 또는 서열번호: 63의 HC-FR4 서열; (e) 서열번호: 64 또는 서열번호: 65의 가변 영역 경쇄 프레임워크 1 (LC-FR1) 서열; (f) 서열번호: 66, 서열번호: 67, 또는 서열번호: 68의 LC-FR2 서열; (g) 서열번호: 69 또는 서열번호: 70의 LC-FR3 서열; 또는 (h) 서열번호: 71 또는 서열번호: 72의 LC-FR4 서열 중 하나 이상을 포함한다.
- [0125] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "불변 영역"은 적어도 3개의 불변 도메인을 포함하는 영역을 지칭한다. 용어 "중쇄 불변 영역" 또는 "불변 중쇄"는 적어도 3개의 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2, 및 CH3을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 비제한적인 예시적인 중쇄 불변 영역은 γ , δ , α , ϵ , 및 μ 를 포함한다. 각각의 중쇄 불변 영역은 항체 이소형에 상응한다. 예를 들어, γ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이고, δ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이고, α 불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이고, μ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이고, ϵ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이다. 특정 이소형은 서브클래스로 추가로 세분화될 수 있다. 예를 들어, IgG 항체는 IgG1 (γ 1 불변 영역 포함), IgG2 (γ 2 불변 영역 포함), IgG3 (γ 3 불변 영역 포함), 및 IgG4 (γ 4 불변 영역 포함) 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며; IgA 항체는 IgA1 (α 1 불변 영역 포함) 및 IgA2 (α 2 불변 영역 포함) 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며; IgM 항체는 IgM1 및 IgM2를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "경쇄 불변 영역" 또는 "불변 경쇄"는 경쇄 불변 도메인, CL을 포함하는 영역을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 비제한적인 예시적인 경쇄 불변 영역은 λ 및 κ 를 포함한다. 도메인 내에서 기능을 변경하지 않는 결실체 및 변경은 달리 지정되지 않는 한 용어 "불변 영역"의 범위 내에 포함된다. 개, 고양이, 및 말은 IgG, IgA, IgD, IgE, 및 IgM과 같은 항체 클

래스를 갖는다. 개의 IgG 항체 클래스 내에는 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D가 있다. 고양이 IgG 항체 클래스 내에는 IgG1a, IgG1b, 및 IgG2가 있다.

- [0126] 용어 "키메라 항체" 또는 "키메라"는 중쇄 또는 경쇄의 일부가 특정한 공급원 또는 종으로부터 유래되며, 한편 중쇄 또는 경쇄의 나머지의 적어도 일부는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 제1 종 (예를 들어, 마우스, 래트, 시노물구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 가변 영역 및 제2 종 (예를 들어, 인간, 개, 고양이, 말 등)으로부터의 적어도 하나의 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 및 IgG-D 불변 영역으로부터 선택된 개 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 (a) 서열번호: 83의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 개 IgG-A 항체; (b) 서열번호: 84의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 개 IgG-B 항체; (c) 서열번호: 85의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 개 IgG-C 항체; 또는 (d) 서열번호: 86의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 개 IgG-D 항체이다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 IgG1, IgG2a, 및 IgG2b 불변 영역으로부터 선택된 고양이 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0129] "개화 항체"는 개가 아닌(non-canine) 가변 영역의 일부에 있는 적어도 하나의 아미노산이 개 가변 영역으로부터 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 개화 항체는 적어도 하나의 개 불변 영역 (예를 들어, γ 불변 영역, α 불변 영역, δ 불변 영역, ϵ 불변 영역, μ 불변 영역 등) 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개화 항체는 항체 단편, 예컨대 Fab, scFv, (Fab')₂ 등이다. 용어 "개화"는 또한 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇄, 또는 개가 아닌 면역글로불린의 최소 서열을 함유하는 그의 단편 (예를 들어, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 서열)인 개가 아닌 (예를 들어, 무린) 항체의 형태를 나타낸다. 개화 항체는 수용자의 CDR로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 용량(capacity)을 갖는 마우스, 래트, 또는 토끼와 같은 개가 아닌 종 (공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 치환된 개 면역글로불린 (수용자 항체)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 개 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 개가 아닌 잔기에 의해 대체된다. 더욱이, 개화 항체는 수용자 항체에서도 임포트된(imported) CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있으나, 항체 성능을 추가로 개선(refinement)하고 최적화하기 위해 포함된다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 개화 가변 쇄는 개 불변 중쇄 또는 개 불변 경쇄에 융합된다.
- [0131] "고양이화 항체"는 고양이가 아닌(non-feline) 가변 영역의 일부에 있는 적어도 하나의 아미노산이 고양이 가변 영역으로부터 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 고양이화 항체는 적어도 하나의 고양이 불변 영역 (예를 들어, γ 불변 영역, α 불변 영역, δ 불변 영역, ϵ 불변 영역, μ 불변 영역 등) 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고양이화 항체는 항체 단편, 예컨대 Fab, scFv, (Fab')₂ 등이다. 용어 "고양이화"는 또한 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇄, 또는 고양이가 아닌 면역글로불린의 최소 서열을 함유하는 그의 단편 (예를 들어, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 서열)인 고양이가 아닌 (예를 들어, 무린) 항체의 형태를 나타낸다. 고양이화 항체는 수용자의 CDR로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 용량을 갖는 마우스, 래트, 또는 토끼와 같은 고양이가 아닌 종 (공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 치환된 고양이 면역글로불린 (수용자 항체)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 고양이 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 고양이가 아닌 잔기에 의해 대체된다. 더욱이, 고양이화 항체는 수용자 항체에서도 임포트된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있으나, 항체 성능을 추가로 개선하고 최적화하기 위해 포함된다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 고양이화 가변 쇄는 고양이 불변 중쇄 또는 고양이 불변 경쇄에 융합된다. 용어 "IgX Fc"는 Fc 영역이 특정한 항체 이소형 (예를 들어, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM 등)으로부터 유래됨을 의미하며, 여기서 "X"는 항체 이소형을 나타낸다. 따라서, "IgG Fc"는 γ 쇄의 Fc 영역을 나타내고, "IgA Fc"는 α 쇄의 Fc 영역을 나타내고, "IgD Fc"는 δ 쇄의 Fc 영역을 나타내고, "IgE Fc"는 ϵ 쇄의 Fc 영역을 나타낸다. "IgM Fc"는 μ 쇄의 Fc 영역 등을 나타낸다. 일부 실시양태에서, IgG Fc 영역은 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 CL1을 포함한다. "IgX-N-Fc"는 Fc 영역이 항체 이소형의 특정한 서브클래스 (예컨대 개 IgG 서브클래스 A, B, C, 또는 D; 또는 고양이 IgG 서브클래스 1, 2a 또는 2b 등)로부터 유래됨을 나타내며, 여기서 "N"은 서브클래스를 나타낸다. 일부 실시양태에서, IgX Fc 또는 IgX-N-Fc 영역은 반려동물, 예컨대 개 또는 고양이로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, IgG Fc 영역은 개 γ 중쇄, 예컨대 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 또는 IgG-D로부터 단리된다. 일부 경우에,

IgG Fc 영역은 고양이 γ 중쇄, 예컨대 IgG1, IgG2a 또는 IgG2b로부터 단리된다. IgG-A, IgG-B, IgG-C, 또는 IgG-D의 Fc 영역을 포함하는 항체는 재조합 생산 시스템에서 더 높은 발현 수준을 제공할 수 있다.

- [0133] 용어 "친화도"는 분자의 단일 결합 부위 (예를 들어, 항체)와 그의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 의미한다. 분자 X의 그의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)로 나타낼 수 있다. 친화도는, 예를 들어, 면역블롯, ELISA KD, KinEx A, 생물층 간섭계 (BLI), 또는 표면 플라즈몬 공명 장치와 같은 관련 기술분야에 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0134] 용어 " K_D ," " K_d ," " Kd " 또는 " Kd 값"은 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하기 위해 상호교환가능하게 사용된다. 일부 실시양태에서, 항체의 K_d 는 공급자의 지침에 따라 옥테트(Octet)[®] 시스템 (폴 포르테바이오 엘엘씨(Pall ForteBio LLC), 캘리포니아주 프리몬트)과 같은 바이오센서를 사용하는 생물층 간섭계 검정을 사용함으로써 측정한다. 간단히 말해서, 비오틴화된 항원은 센서 팁에 결합되고 항체의 회합은 90초 동안 모니터링하고 해리는 600초 동안 모니터링한다. 희석 및 결합 단계를 위한 완충체는 20 mM 인산염, 150 mM NaCl, pH 7.2이다. 임의의 드리프트(drift)를 보정하기 위해 완충제 단독 블랭크 곡선을 뺀다. 데이터는 회합 속도 상수 (k_{on}), 해리 속도 상수 (k_{off}), 및 K_d 를 결정하기 위해 포르테바이오 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 2:1 결합 모델에 적합하다. 평형 해리 상수 (K_d)는 k_{off}/k_{on} 의 비로서 계산한다. 용어 "kon"은 항원에 대한 항체의 회합에 대한 속도 상수를 지칭하며 용어 "koff"는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리에 대한 속도 상수를 지칭한다.
- [0135] 항원 또는 에피토프에 용어 "결합한다"는 관련 기술분야에서 널리 이해되는 용어이며, 이러한 결합을 결정하는 방법 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 분자는 그것이 특정한 세포 또는 물질과 반응하거나, 회합하거나 친화도를 갖고 반응, 회합 또는 친화도가, 예를 들어, 면역블롯, ELISA KD, KinEx A, 생물층 간섭계 (BLI), 또는 표면 플라즈몬 공명 장치 등과 같은 관련 기술분야에 공지된 하나 이상의 방법에 의해 검출 가능한 경우 "결합"을 나타낸다고 한다.
- [0136] "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어 비아코어(BIAcore)[™] 시스템 (비아코어 인터네셔널 아베(BIAcore International AB), 지이 헬스케어 컴퍼니(GE Healthcare company), 스웨덴 옘살라 및 뉴저지주 피츠카타웨이)을 사용하여, 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변경을 검출함으로써 실시간 생물특이적 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 나타낸다. 추가 설명에 대해서는, 문헌 [Jonsson et al. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51: 19-26]을 참조한다.
- [0137] "생물층 간섭계"는 바이오센서 팁 및 내부 참조 층 상에 고정된 단백질 층으로부터 반사된 빛의 간섭 패턴을 분석하는 광학 분석 기술을 지칭한다. 바이오 센서 팁에 결합된 분자 수의 변화는 실시간으로 측정할 수 있는 간섭 패턴의 변화를 야기한다. 생물층 간섭계를 위한 비제한적인 예시적인 장치는 옥테트[®] 시스템 (폴 포르테바이오 엘엘씨)이다. 예를 들어, 문헌 [Abdiche et al., 2008, *Anal. Biochem.* 377: 209-277]을 참조한다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 생물층 간섭계에 의해 측정된 바와 같이, 5×10^{-6} M 미만, 1×10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 1×10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 또는 1×10^{-12} M 미만의 해리 상수 (K_d)로 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 생물층 간섭계에 의해 측정된 바와 같이, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-6} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-7} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-7} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-8} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-8} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-9} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-6} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-6} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-7} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-7} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-8} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-8} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-9} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-9} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-6} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-7} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-8} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-8} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-9} M, 5×10^{-7} M

내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-7} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-7} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-8} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-8} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-9} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-9} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-7} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-8} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-9} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-8} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-8} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-9} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-9} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-8} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-9} M, 5×10^{-9} M 내지 5×10^{-10} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-9} M 내지 5×10^{-11} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-11} M, 5×10^{-9} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-9} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-9} M 내지 5×10^{-10} M, 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-10} M, 1×10^{-9} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-9} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-10} M 내지 1×10^{-10} M, 5×10^{-10} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-10} M 내지 5×10^{-11} M, 1×10^{-10} M 내지 1×10^{-11} M, 1×10^{-10} M 내지 5×10^{-12} M, 1×10^{-10} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-11} M 내지 1×10^{-12} M, 5×10^{-11} M 내지 5×10^{-12} M, 5×10^{-11} M 내지 1×10^{-12} M, 1×10^{-11} M 내지 5×10^{-12} M, 또는 1×10^{-11} M 내지 1×10^{-12} M의 Kd로 개 IL31, 고양이 IL31, 말 IL31에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 면역블롯 분석에 의해 결정된 바와 같이, 개 IL31 또는 고양이 IL31에 결합한다.

- [0139] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 면역블롯 분석 및/또는 생물층 간섭계에 의해 결정된 바와 같이 인간 IL31에 결합하지 않는다.
- [0140] 일부 실시양태에서, IL31에 대한 결합에 대해 M14와 경쟁하는 항-IL31 항체가 제공된다.
- [0141] "변이체"는 서열을 정렬하고, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입한 후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 어떤 보존적 치환도 고려하지 않는, 천연 서열 폴리펩티드와 적어도 약 50%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 생물학적 활성 폴리펩티드를 의미한다. 이러한 변이체는, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-또는 C-말단에서, 하나 이상의 아미노산 잔기가 부가, 결실된 폴리펩티드를 포함한다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 변이체는 천연 서열 폴리펩티드와 적어도 약 50% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 60% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 65% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 70% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 75% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 85% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 90% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 95% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 97% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 98% 아미노산 서열 동일성, 적어도 약 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는
- [0144] a) (i) 서열번호: 5, 서열번호: 6, 또는 서열번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; (ii) 서열번호: 8, 서열번호: 9, 또는 서열번호: 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (i)에서와 같은 가변 경쇄 서열; 또는
- [0145] b) (i) 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 또는 서열번호: 90의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 중쇄 서열; (ii) 서열번호: 52, 서열번호: 53, 또는 서열번호: 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 가변 경쇄 서열; 또는 (iii) (i)에서와 같은 가변 중쇄 서열 및 (ii)에서와 같은 가변 경쇄 서열
- [0146] 을 포함한다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 항체 서열에 대한 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은 서열을 정렬하고, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입한 후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환을 고려하지 않는, 구체적 펩티드 또는 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은, 예를 들어 블라스트(BLAST), 블라스트-2, 얼라인(ALIGN) 또는 메갈린(MEGALINE)TM (디엔에이스타(DNASTAR)) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여, 관련 기술분야의 기술 범위 내에 있는 다양한 방식으로 달성할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함한, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0148] 아미노산 치환은 폴리펩티드 중의 한 아미노산을 또 다른 아미노산으로 대체하는 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 치환을 표 2에 나타냈다. 아미노산 치환은 관심 항체에 도입될 수 있고 원하는 활성, 예를 들어, 유지/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 생성물을 스크리닝할 수 있다.

[0149] [표 2]

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

[0150]

[0151] 아미노산은 통상적인 측쇄 특성에 따라 분류될 수 있다:

[0152] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0153] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0154] (3) 산성: Asp, Glu;

[0155] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0156] (5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

- [0157] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0158] 비보존적 치환은 이러한 클래스 중 하나의 구성원을 또 다른 클래스와 교환하는 것을 수반할 것이다.
- [0159] 용어 "백터"는 숙주 세포에서 번식될 수 있는 클로닝된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 함유하도록 조작될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 설명하는데 사용된다. 백터는 다음 요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 복제 기점, 관심 폴리펩티드의 발현을 조절하는 하나 이상의 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 또는 인핸서), 또는 하나 이상의 선택가능한 마커 유전자 (예컨대, 예를 들어, 비색 검정에서 사용될 수 있는 유전자 및 항생제 내성 유전자, 예를 들어 β -갈락토시다제). 용어 "발현 백터"는 숙주 세포에서 관심 폴리펩티드를 발현하는데 사용되는 백터를 지칭한다.
- [0160] "숙주 세포"는 백터 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 수용자일 수 있거나 수용자였던 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 예시적인 진핵 세포는 포유동물 세포, 예컨대 영장류 또는 비-영장류 동물 세포; 진균 세포, 예컨대 효모; 식물 세포; 및 곤충 세포를 포함한다. 비제한적인 예시적인 포유동물 세포는 NSO 세포, PER.C6® 세포 (크루셀(Crucell)), 293 세포, 및 CHO 세포, 및 그의 유도체, 예컨대 293-6E, DG44, CHO-S, 및 CHO-K 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 자손은 자연적, 우발적, 또는 고의적 돌연변이로 인해 원래의 모세포와 반드시 완전히 동일할 필요는 없을 수 있다 (형태 또는 게놈 DNA 보체에서). 숙주 세포는 본원에 제공된 아미노산 서열(들)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드(들)로 생체내 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0161] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단리된"은 자연에서 전형적으로 발견되거나 생성되는 성분의 적어도 일부로부터 분리된 분자를 지칭한다. 예를 들어, 폴리펩티드는 그것이 생성된 세포의 성분 중 적어도 일부로부터 분리되는 경우 "단리된"으로서 지칭된다. 폴리펩티드가 발현 후 세포에 의해 분비되는 경우, 폴리펩티드를 함유하는 상청액을 폴리펩티드를 생성한 세포로부터 물리적으로 분리하는 것은 폴리펩티드를 "단리하는 것"으로서 간주된다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 그것이 자연에서 전형적으로 발견되거나, 또는 예를 들어 RNA 폴리뉴클레오티드의 경우에, 그것이 생성된 세포의 성분 중 적어도 일부로부터 분리되는 경우, 더 큰 폴리뉴클레오티드 (예컨대, 예를 들어, DNA 폴리뉴클레오티드의 경우에, 게놈 DNA 또는 미토콘드리아 DNA)의 일부가 아닌 경우 "단리된"으로서 지칭된다. 따라서, 숙주 세포 내부의 백터에 함유된 DNA 폴리뉴클레오티드는 "단리된"으로서 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 크로마토그래피, 예컨대 크기 배제 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 단백질 A 컬럼 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 및 CHT 크로마토그래피를 사용하여 정제된다.
- [0162] 용어 "반려동물 종"은 인간의 반려동물로 적합한 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 반려동물 종은 작은 포유동물, 예컨대 개(canine), 고양이(feline), 개(dog), 고양이(cat), 말, 토끼, 흰 족제비, 기니피그, 설치류 등이다. 일부 실시양태에서, 반려동물 종은 농장 동물, 예컨대 말, 소, 돼지 등이다.
- [0163] 용어 "IL31 신호전달 기능"은 IL31이 그의 수용체 또는 수용체 복합체에 결합할 때 발생하는 하류 활성화 중 임의의 하나 또는 그의 조합을 지칭한다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능은 야누스(Janus) 키나제 (Jak) 1 또는 Jak 2 신호전달 분자의 활성화를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능은 STAT-3 또는 STAT-5 단백질의 인산화를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능은 ERK1/2 MAP 키나제 신호전달 경로를 활성화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능은 PI3K/AKT 신호전달 경로를 활성화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능은 Jak1/2 신호전달 경로를 활성화하는 것을 포함한다.
- [0164] "STAT 인산화"는 인산화에 의한 STAT 단백질의 발현 후 변형을 의미한다. 예를 들어, "STAT-3 인산화"는 STAT-3의 인산화를 나타내고 "STAT-5 인산화"는 STAT-5의 인산화를 나타낸다. 일부 실시양태에서, STAT-3의 인산화는 면역블롯 분석에 의해 측정된다.
- [0165] 예를 들어, 세포 (예를 들어, 개 단핵구 DH82 세포, 또는 개 및/또는 고양이 IL31Ra로 형질감염된 포유동물 세포 (예를 들어, HeLa 세포))는 본원에 기재된 바와 같은 항-IL31 항체의 존재 하에 37°C에서 24시간 동안 15% 열-불활성화 소 태아 혈청, 2 mmol/L 글루타맥스(GlutaMax), 1 mmol/L 소듐 피루베이트, 및 10 ng/mL 개 인터페론-c (알앤디 시스템즈(R&D Systems), 미국 미네소타주 미니애폴리스)를 함유하는 성장 배지 (예를 들어, MEM, 라이프 테크놀로지즈(Life Technologies)®) 중 웰당 1x10⁵개 세포 밀도로 96-웰 세포 배양 플레이트에 플레이트된다. 항-포스포 STAT-3, 항-STAT-3, 항-포스포 STAT-1, 항-STAT-1, 항-포스포 STAT-5 또는 항-STAT-5 항체를 사용한 세포 용해물의 면역-블롯 분석 (알앤디 시스템즈)은 서로에 대해 그리고 베타-액틴 대조군과 비교하여 인산화된 STAT 단백질과 인산화되지 않은 STAT 단백질의 농도를 검출하는데 사용될 수 있다. 면역블롯에

의해 정성적으로 또는 정량적으로 단백질의 농도를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 일부 실시양태에서, 상대 농도는 면역블롯의 육안 검사에 의해 정성적으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 인산화된 STAT 단백질 및 인산화되지 않은 STAT 단백질의 농도는 면역블롯을 디지털 방식으로 영상화하고, 밴드의 강도를 결정하고, STAT 단백질의 알려진 농도의 선형 표준 곡선을 사용하여 샘플에서 인산화된 또는 인산화되지 않은 STAT 단백질의 농도를 역 계산함으로써 정량적으로 결정된다.

[0166] "감소시키다" 또는 "억제하다"는 참조와 비교하여 활성, 기능 또는 양을 저하(decrease), 감소 또는 정지시키는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"란, 20% 이상의 전체 저하를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시양태에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"란, 50% 이상의 전체 저하를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시양태에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"란, 75%, 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 of 전체 저하를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시양태에서, 상기 언급된 양은 동일한 기간에 걸쳐 대조군 용량 (예컨대 위약)에 비해, 일정 기간에 걸쳐 억제되거나 저하된다. 본원에 사용된 바와 같은 "참조"는 비교 목적으로 사용되는, 임의의 샘플, 표준, 또는 수준을 지칭한다. 건강하거나 병에 걸리지 않은 샘플로부터 참조를 획득할 수 있다. 일부 예에서 참조는 병에 걸리지 않았거나 처리되지 않은 반려동물의 샘플로부터 획득한다. 일부 예에서, 시험 또는 치료 중인 동물이 아닌, 특정한 종의 하나 이상의 건강한 동물로부터 참조를 획득한다.

[0167] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로 감소된"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 두 값 사이의 차이가 상기 값에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 통계적으로 유의한 것으로 간주하도록 수치 값과 참조 수치 값 사이의 충분히 높은 감소 정도를 의미한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 감소된 수치 값은 참조 값과 비교하여, 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나보다 크게 감소된다.

[0168] 일부 실시양태에서, IL31 항체는 STAT-3 인산화 감소에 의해 측정된 바와 같이, 항체의 부재 하에 IL31 신호전달 기능과 비교하여, 반려동물 중에서 IL31 신호전달 기능을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능의 감소 또는 STAT-3 인산화의 감소는 10% 내지 15%, 10% 내지 20%, 10% 내지 25%, 10% 내지 30%, 10% 내지 35%, 10% 내지 40%, 10% 내지 45%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90%, 10% 내지 100%, 15% 내지 20%, 15% 내지 25%, 15% 내지 30%, 15% 내지 35%, 15% 내지 40%, 15% 내지 45%, 15% 내지 50%, 15% 내지 60%, 15% 내지 70%, 15% 내지 80%, 15% 내지 90%, 15% 내지 100%, 20% 내지 25%, 20% 내지 30%, 20% 내지 35%, 20% 내지 40%, 20% 내지 45%, 20% 내지 50%, 20% 내지 60%, 20% 내지 70%, 20% 내지 80%, 20% 내지 90%, 20% 내지 100%, 25% 내지 30%, 25% 내지 35%, 25% 내지 40%, 25% 내지 45%, 25% 내지 50%, 25% 내지 60%, 25% 내지 70%, 25% 내지 80%, 25% 내지 90%, 25% 내지 100%, 30% 내지 35%, 30% 내지 40%, 30% 내지 45%, 30% 내지 50%, 30% 내지 60%, 30% 내지 70%, 30% 내지 80%, 30% 내지 90%, 30% 내지 100%, 35% 내지 40%, 35% 내지 45%, 35% 내지 50%, 35% 내지 60%, 35% 내지 70%, 35% 내지 80%, 35% 내지 90%, 35% 내지 100%, 40% 내지 45%, 40% 내지 50%, 40% 내지 60%, 40% 내지 70%, 40% 내지 80%, 40% 내지 90%, 40% 내지 100%, 45% 내지 50%, 45% 내지 60%, 45% 내지 70%, 45% 내지 80%, 45% 내지 90%, 45% 내지 100%, 50% 내지 60%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 50% 내지 90%, 50% 내지 100%, 60% 내지 70%, 60% 내지 80%, 60% 내지 90%, 60% 내지 100%, 70% 내지 80%, 70% 내지 90%, 70% 내지 100%, 80% 내지 90%, 80% 내지 100%, 또는 90% 내지 100%이다.

[0169] **예시적인 제약 조성물**

[0170] 용어 "제약 제제" 및 "제약 조성물"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태이고 제제가 투여될 대상체에게 허용할 수 없을 정도로 독성이 있는 어떤 추가 성분도 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0171] "제약상 허용가능한 담체"는 대상체에게 투여하기 위한 "제약 조성물"을 함께 포함하는 치료제와 함께 사용하기 위한 관련 기술분야에서 통상적인 비독성 고체, 반고체, 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제제 보조제, 또는 담체를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 이용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이며 제제의 다른 성분과 상용성일 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 이용되는 제제에 적절하다. 제약상 허용되는 담체의 예는 알루미늄 스테아레이트; 레시틴; 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 개 또는 기타 동물 알부민; 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 트로메타민 또는 HEPES 완충제; 글리신; 소르브산; 소르빈산 칼륨; 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물; 물; 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이온트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 또는 마그네슘 트리실리케이트; 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질; 폴리에틸렌 글리콜; 수크로스; 만니톨; 또는 아르기닌을 포함하나 이에 제한되지는 않는

아미노산을 포함한다.

[0172] 제약 조성물은 동결건조된 형태로 보관될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 제조 공정은 동결건조 단계를 포함한다. 이어서, 동결건조된 조성물은 개, 고양이, 또는 말에 투여하기 전에, 전형적으로 비경구 투여에 적합한 수성 조성물로서 다시 제제화될 수 있다. 다른 실시양태에서, 특히 항체가 열적 및 산화적 변성에 대해 매우 안정한 경우, 제약 조성물은 액체, 즉 수성 조성물로서 보관될 수 있으며, 이는 개, 고양이, 또는 말에게 직접, 또는 적절한 희석과 함께 투여될 수 있다. 동결건조된 조성물은 멸균 주사용수 (WFI)로 재구성할 수 있다. 항박테리아제 (예를 들어, 정균 시약, 예컨대 벤질 알콜이 포함될 수 있다. 따라서, 본 발명은 고체 또는 액체 형태의 제약 조성물을 제공한다.

[0173] 제약 조성물의 pH는 투여될 때 약 pH 5 내지 약 pH 8의 범위일 수 있다. 본 발명의 조성물은 치료 목적으로 사용되는 경우 멸균된다. 멸균 상태는 멸균 여과막 (예를 들어, 0.2 마이크로미터 막)을 통한 여과를 포함하여, 관련 기술분야에 공지된 몇몇 수단 중 어느 하나에 의해 달성될 수 있다. 항박테리아제를 사용하거나 사용하지 않고 멸균 상태를 유지할 수 있다.

[0174] **항체 및 제약 조성물의 예시적인 용도**

[0175] 본 발명의 항체 또는 항체를 포함하는 제약 조성물은 IL-31-유도된 병태를 치료하는데 유용할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "IL31-유도된 병태"는 IL31 농도의 상승된 수준 또는 변경된 구배와 연관되거나, 이에 의해 야기되거나, 특징지어지는 질환을 의미한다. 이러한 IL31-유도된 병태는 소양성 또는 알레르기 질환이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, IL31-유도된 병태는 아토피 피부염, 알레르기 피부염, 소양증, 천식, 건선, 경피증, 또는 습진이다. IL31-유도된 병태는 개 또는 고양이를 포함하나 이에 제한되지 않는 반려동물에서 나타날 수 있다.

[0176] 본원에 사용된 바와 같이, "치료"는 유익하거나 원하는 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본원에 사용된 바와 같은 "치료"는 반려동물을 포함한 포유동물에서 질환 치료제의 임의의 투여 또는 적용을 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익하거나 원하는 임상 결과는 하나 이상의 증상의 완화, 질환의 정도 감소, 질환의 확산 방지 또는 지연, 질환의 재발 방지 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선, 질환 또는 질환의 진행의 억제, 질환 또는 그의 진행 억제 또는 둔화, 질환의 발달 정지, 및 관해 (부분적이든 전체적이든) 중 임의의 하나 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 "치료"에 의해 포함되는 것은 증식성 질환의 병리학적 결과의 감소이다. 본원에 제공된 방법은 이들 치료 측면 중 임의의 하나 이상을 고려한다. 상기에 따라, 용어 치료는 장애의 모든 측면을 100% 제거할 필요가 있는 것은 아니다.

[0177] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체 또는 이를 포함하는 제약 조성물은 IL31-유도된 병태를 치료하기 위해 본원의 방법에 따라 활용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체 또는 제약 조성물은 IL31-유도된 병태를 치료하기 위해 반려동물, 예컨대 개 또는 고양이에게 투여된다.

[0178] "치료 유효량"의 물질/분자, 효능제 또는 길항제는 치료할 질환의 유형, 질환 상태, 질환의 중증도 및 경과, 치료 목적의 유형, 임의의 이전 요법, 임상 이력, 이전 치료에 대한 반응, 담당 수의사의 재량, 동물의 연령, 성별 및 체중, 및 동물에서 원하는 반응을 도출하는 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 임의의 독성 또는 유해한 효과가 치료학적으로 유익한 효과보다 더 큰 양이다. 치료 유효량은 1회 이상의 투여로 전달될 수 있다. 치료 유효량은 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해, 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다.

[0179] 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 제약 조성물은 피하 투여, 정맥내 주입, 또는 근육내 주사에 의해, 비경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 제약 조성물은 볼루스 주사로서 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 제약 조성물은 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 동맥내, 활막내, 척추강내, 또는 흡입 경로에 의해 투여된다.

[0180] 본원에 기재된 항-IL31 항체는 용량당 0.01 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 용량당 0.5 mg/kg 체중 내지 50 mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 용량당 0.1 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 용량당 0.1 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 용량당 1 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 0.5 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 신체 범위, 1 mg/kg 체중 내지 100

mg/kg 체중 범위, 5 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위, 10 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위, 20 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 범위 체중, 50 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위, 1 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중 범위, 5 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중 범위, 0.5 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중 범위, 0.01 mg/kg 체중 내지 0.5 mg/kg 체중 범위, 0.01 mg/kg 체중 내지 0.1 mg/kg 체중, 또는 5 mg/kg 체중 내지 50 mg/kg 체중 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0181] 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 제약 조성물은 반려동물에게 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 제약 조성물은 적어도 1회, 1회 초과, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 또는 적어도 5회 투여될 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, 용량은 적어도 연속 2주 또는 3주 동안 주당 1회 투여되고, 일부 실시양태에서, 이러한 치료 주기는 2회 이상 반복되며, 임의로 1주 이상의 무치료 기간이 산재된다. 다른 실시양태에서, 치료 유효량은 연속 2 내지 5일 동안 1일 1회 투여되고, 일부 실시양태에서, 이러한 치료 주기는 2회 이상 반복되며, 임의로 1일 이상의 일수 또는 무치료 기간이 산재된다.

[0183] 하나 이상의 추가 치료제와 "조합하여" 투여는 동시 (공동) 및 임의의 순서로 연속적 또는 순차적 투여를 포함한다. 용어 "공동으로"는 투여의 적어도 일부가 시간상 중복되거나 한 치료제의 투여가 다른 하나의 치료제의 투여에 비해 짧은 기간 내에 속하는 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, 2종 이상의 치료제는 약 특정된 시간(분) 이하의 시간 간격으로 투여된다. 용어 "순차적으로"는 하나 이상의 다른 작용제(들)의 투여를 중단한 후 하나 이상의 작용제(들)의 투여가 계속되는 둘 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 본원에서 사용되거나, 하나 이상의 다른 작용제(들)를 투여하기 전에 하나 이상의 다른 작용제(들)의 더 많은 투여가 시작된다. 예를 들어, 2종 이상의 치료제의 투여는 약 특정된 분 이상의 시간 간격으로 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, "와 조합하여"는 다른 치료 양식에 더하여 한 치료 양식의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "함께"는 동물에 대한 다른 치료 양식의 투여 전, 동안 또는 후에 한 치료 양식의 투여를 지칭한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 방법은 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체, Jak 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, 또는 MAPK 억제제를 포함하는 제약 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체, 항-IL17 항체, 항-TNF α 항체, 항-CD20 항체, 항-CD19 항체, 항-CD25 항체, 항-IL4 항체, 항-IL13 항체, 항-IL23 항체, 항-IgE 항체, 항-CD11 α 항체, 항-IL6R 항체, 항- α 4-인테그린 항체, 항-IL12 항체, 항-IL1 β 항체, 또는 항-BlyS 항체를 포함하는 제약 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0185] IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 항-IL31 항체 또는 항-IL31 항체를 포함하는 제약 조성물을 세포에 노출시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 세포는 생체외에서 항체 또는 제약 조성물에 노출된다. 일부 실시양태에서, 세포는 생체내에서 항체 또는 제약 조성물에 노출된다. 일부 실시양태에서, 세포는 세포내 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 항-IL31 항체 또는 제약 조성물에 노출된다. 일부 실시양태에서, 세포는 세포외 IL31에 대한 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 항-IL31 항체 또는 제약 조성물에 노출된다. 일부 실시양태에서, 세포는 대상체로의 복강내, 근육내, 정맥내 주사를 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 투여 방법 중 임의의 하나 이상에 의해 항-IL31 항체 또는 제약 조성물에 생체내 노출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포를 항체 또는 제약 조성물을 포함하는 배양 배지에 노출시킴으로써 세포를 생체외에서 항-IL31 항체 또는 제약 조성물에 노출시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포막의 투과성은 세포를 항체 또는 제약 조성물을 포함하는 배양 배지에 노출시키기 전에 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 임의의 수의 방법 (예컨대 세포를 전기천공하거나 염화칼슘을 함유하는 용액에 세포를 노출시키는 것)의 사용에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0186] 일부 실시양태에서, 결합은 세포에 의한 IL31 신호전달 기능의 감소를 발생시킨다. 일부 실시양태에서, IL31 항체는 STAT-3 인산화의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 항체의 부재 하에 IL 31 신호전달 기능과 비교하여 세포에서 IL31 신호전달 기능을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, IL31 신호전달 기능의 감소 또는 STAT-3 인산화의 감소는 10% 내지 15%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 10% 내지 20%, 10% 내지 25%, 10% 내지 30%, 10% 내지 35%, 10% 내지 40%, 10% 내지 45%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90%, 10% 내지 100%, 15% 내지 20%, 15% 내지 25%, 15% 내지 30%, 15% 내지 35%, 15% 내지 40%, 15% 내지 45%, 15% 내지 50%, 15% 내지 60%, 15% 내지 70%, 15% 내지 80%, 15% 내지 90%, 15% 내지 100%, 20% 내지 25%, 20% 내지 30%, 20% 내지 35%, 20% 내지 40%, 20% 내지 45%, 20% 내지 50%, 20% 내지 60%, 20% 내지 70%, 20% 내지 80%, 20% 내지 90%, 20% 내지 100%, 25%

내지 30%, 25% 내지 35%, 25% 내지 40%, 25% 내지 45%, 25% 내지 50%, 25% 내지 60%, 25% 내지 70%, 25% 내지 80%, 25% 내지 90%, 25% 내지 100%, 30% 내지 35%, 30% 내지 40%, 30% 내지 45%, 30% 내지 50%, 30% 내지 60%, 30% 내지 70%, 30% 내지 80%, 30% 내지 90%, 30% 내지 100%, 35% 내지 40%, 35% 내지 45%, 35% 내지 50%, 35% 내지 60%, 35% 내지 70%, 35% 내지 80%, 35% 내지 90%, 35% 내지 100%, 40% 내지 45%, 40% 내지 50%, 40% 내지 60%, 40% 내지 70%, 40% 내지 80%, 40% 내지 90%, 40% 내지 100%, 45% 내지 50%, 45% 내지 60%, 45% 내지 70%, 45% 내지 80%, 45% 내지 90%, 45% 내지 100%, 50% 내지 60%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 50% 내지 90%, 50% 내지 100%, 60% 내지 70%, 60% 내지 80%, 60% 내지 90%, 60% 내지 100%, 70% 내지 80%, 70% 내지 90%, 70% 내지 100%, 80% 내지 90%, 80% 내지 100%, 또는 90% 내지 100%이다.

[0187] IL31-유도된 병태의 검출, 진단 및 모니터링을 위해 항-IL31 항체, 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 반려동물이 항-IL31 항체 요법에 반응할지 여부를 결정하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 동물이 항-IL31 항체를 사용하여 IL31을 발현하는 세포를 갖고 있는지 여부를 검출하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출 방법은 샘플을 항체, 폴리펩티드, 또는 폴리뉴클레오티드와 접촉시키고 결합의 수준이 참조 또는 비교 샘플 (예컨대 대조군)의 결합의 수준과 상이한지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 항체 또는 폴리펩티드가 대상 동물에 대한 적절한 치료인지 여부를 결정하는데 유용할 수 있다.

[0188] 일부 실시양태에서, 샘플은 생물학적 샘플이다. 용어 "생물학적 샘플"은 생물 또는 이전에 생물로부터 추출한 물질의 양을 의미한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 세포/조직 용해물이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 혈액, (예를 들어, 전혈), 혈장, 혈청, 소변, 활액, 및 상피 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0189] 일부 실시양태에서, 세포 또는 세포/조직 용해물을 항-IL31 항체와 접촉시키고 항체와 세포 사이의 결합을 결정한다. 시험 세포가 동일한 조직 유형의 참조 세포와 비교하여 결합 활성을 나타내는 경우, 이는 대상체가 항-IL31 항체를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 것임을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험 세포는 반려동물의 조직으로부터 유래한 것이다.

[0190] 특이적 항체-항원 결합을 검출하기 위해 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법이 사용될 수 있다. 수행될 수 있는 예시적인 면역검정은 형광 편광 면역검정 (FPIA), 형광 면역검정 (FIA), 효소 면역검정 (EIA), 혼탁 억제 면역검정(nephelometric inhibition immunoassay) (NIA), 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA), 및 방사선면역검정 (RIA)을 포함한다. 지시자 모이어티, 또는 표지 균은 대상 항체에 부착될 수 있고 분석 장비 및 상용성 면역검정 절차의 이용가능성에 의해 종종 지시되는 방법의 다양한 용도의 요구를 충족하도록 선택된다. 적절한 표지는 방사성 핵종 (예를 들어, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S, ³H, 또는 ³²P), 효소 (예를 들어, 알칼리성 포스파타제, 호스래디시 퍼옥시다제, 루시페라제, 또는 p-글락토시다제), 형광 모이어티 또는 단백질 (예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 피코에리트린, GFP, 또는 BFP), 또는 발광 모이어티 (예를 들어, 퀀텀 도트 코퍼레이션(Quantum Dot Corporation), 캘리포니아주 팔로알토에 의해 공급되는 Qdot™ 나노입자)를 제한 없이 포함한다. 상기에 언급된 다양한 면역검정을 수행하는데 사용되는 일반적인 기술은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0191] 진단의 목적을 위해, 항체를 포함하는 폴리펩티드는 방사성 동위원소, 형광 표지, 및 관련 기술분야에 공지된 다양한 효소-기질 표지를 포함하나 이에 제한되지 않는 검출가능한 모이어티로 표지될 수 있다. 표지를 항체에 접합시키는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 표지될 필요가 없고, 그의 존재는 제1 항-IL31 항체에 결합하는 제2 표지된 항체를 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-IL31 항체는 경쟁적 결합 검정, 직접 및 간접 샌드위치 검정, 및 면역침전 검정과 같은 임의의 공지된 검정 방법에서 이용될 수 있다. 문헌 [Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)]. 항-IL31 항체 및 폴리펩티드는 또한 생체내 영상화와 같은 생체내 진단 검정에 사용될 수 있다. 일반적으로, 항체 또는 폴리펩티드는 관심 세포 또는 조직이 면역선광 조영술을 사용하여 국제화될 수 있도록 방사성 핵종 (예컨대 ¹¹¹In, ⁹⁹Tc, ¹⁴C, ¹³¹I, ¹²⁵I, ³H) 또는 본원에 개략된 것들을 포함하는 임의의 다른 방사성 핵종 표지)으로 표지된다. 항체는 또한 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 사용하여 병리학에서 염색 시약으로서 사용될 수 있다.

[0192] 일부 실시양태에서, 제1 항체는 진단용으로 사용되고 제2 항체는 치료제로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 항체는 상이하다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 항체는 별개의 에피토프에 결합함으로써 항원에 동시에 결합할 수 있다.

[0193] 하기 실시예는 본 개시내용의 특정한 측면을 예시하고 어떤 식으로든 본 개시내용을 제한하도록 의도되지 않는다.

[0194] 실시예

[0195] 실시예 1: IL31에 대한 증진된 결합을 위한 시험관내 친화도 성숙

[0196] IL-31에 대해 상숙된 마우스 모노클로날 항체 M14의 가변 중쇄 (VH) 및 가변 경쇄 (VL) 서열을 확인하였다 (서열번호: 1 및 2). WO 2018/156367를 참조하며, 상기 출원은 임의의 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. M14 VH 및 VL 서열은 CDR 이식(grafting)을 위한 주형으로서 적절한 개 생식계열 항체 서열을 검색 및 선택하고, 이어서 단백질 모델링에 의해 개화되었다 (서열번호: 3 및 4)되었다.

[0197] 개화 M14 VH 및 VL 서열 (서열번호: 3 및 4)의 CDR 내부 및 주위에 돌연변이를 갖는 변이체 Fab 폴리펩티드의 파지 라이브러리를 제조하고 개 IL31 해리 검정에 의해 더 느린 k_{off} 속도에 대해 스크리닝하였다. 개 IL31에 대해 파지 라이브러리를 패닝하는(panning) 3회 라운드 후, 잠재적으로 개 IL31 결합이 증진된 변이체 Fab 폴리펩티드를 발현하는 파지 콜로니가 확인되었고 폴리펩티드의 서열이 결정되었다.

[0198] SASA 태그와 함께 확인된 변이체 Fab 폴리펩티드 각각을 발현하는 단일 이. 콜라이(*E. coli*) 콜로니를 배양하고 폴리펩티드를 발현하도록 유도하였다. 변이체 Fab 폴리펩티드를 함유하는 세포 배양 배지를 플레이트 또는 비아코어 칩 상의 고정화된 BSA에 노출시켰다. 결합된 변이체 Fab 폴리펩티드가 있는 플레이트 또는 칩을 가용성 개 IL31에 노출시켜 느린 koff 속도를 스크리닝하였다.

[0199] 3개의 리드(lead) 개화 성숙 가변 중쇄 폴리펩티드 (cmVH1 (서열번호: 5), cmVH2 (서열번호: 6), 및 cmVH3 (서열번호: 7)) 및 3개의 개화 성숙 경쇄 폴리펩티드 (cmVL1 (서열번호: 8), cmVL2 (서열번호: 9), 및 cmVL3 (서열번호: 10))이 선택되었다. 리드 개화 성숙 가변 쇄의 예시적인 CDR 서열은 서열번호: 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 및 24로 표시되고, 프레임워크 영역 서열은 서열번호: 16, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 및 28로 표시된다.

[0200] 인간 IgG1 중쇄에 융합된 cmVH1, cmVH2, 또는 cmVH3 및 인간 카파 불변 경쇄에 융합된 cmVL1, cmVL2, 및 cmVL3의 상이한 조합으로 구성된 키메라 항체가 생성되었다. 인간 IgG1 중쇄에 융합된 M14의 개화 VH (서열번호: 3) 및 인간 카파 불변 경쇄에 융합된 M14의 개화 VL (서열번호: 4)가 또한 생성되었다. 상이한 키메라 항체에 대한 개 IL31의 친화도는 하기 표 3에 기재된 바와 같이 비아코어 8K를 사용하여 측정하였다:

[0201] [표 3]

물질 및 방법	
기기	BIA 코어(core) 8K
센서 칩	시리즈 S 센서 칩 단백질 A
시행 완충제	1x HBS-EP+ (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0.05% P20, pH 7.4)
리간드	개 IL31
키메라 항체 분석물	1. 개화 VH-VL M14 2. cmVH1 + cmVL1 3. cmVH2 + cmVL2 4. cmVH2 + cmVL3 5. cmVH3 + cmVL2 6. cmVH3 + cmVL3
고정화 수준(Immobilization level) (RU)	~200
회합 접촉 시간(들)	180
해리 접촉 시간(들)	600
유량 (µl/분)	30
샘플 농도 (nM)	3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100

[0202] 개 IL31에 대해 시험된 키메라 항체 각각의 친화도 및 동역학은 하기 표 4에 요약되어 있다. 시험된 친화도 성숙 항체 각각 (분석물 2-6)은 개화 VH-VL M14 항체 대조군과 비교하여 더 높은 친화도 (더 낮은 Kd 값에 의해 입증됨) 및 더 느린 오프 속도 (더 낮은 k_{off} 값으로 입증됨)를 나타냈다 (분석물 1).

[0204] [표 4]

분석물	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	Kd (M)	Rmax	Chi ² (RU ⁻²)
1. 개화 VH-VL M14	2.40×10^5	5.23×10^{-4}	2.18×10^{-9}	49.2	6.99×10^{-2}
2. cmVH1 + cmVL1	2.28×10^5	1.82×10^{-4}	8.00×10^{-10}	32	2.93×10^{-2}
3. cmVH2 + cmVL2	1.74×10^5	1.59×10^{-4}	9.14×10^{-10}	34.7	2.36×10^{-2}
4. cmVH2 + cmVL3	1.86×10^5	1.62×10^{-4}	8.68×10^{-10}	33.8	1.45×10^{-2}
5. cmVH3 + cmVL2	1.87×10^5	1.68×10^{-4}	9.00×10^{-10}	35.9	3.59×10^{-2}
6. cmVH3 + cmVL3	2.16×10^5	1.85×10^{-4}	8.58×10^{-10}	32.1	3.05×10^{-2}

[0205]

[0206] 실시예 2: 고양이 IL31에 대한 결합이 증진된 돌연변이

[0207] 표 3 및 표 4 (상기)에서 개 IL-31에 대한 친화도에 대해 시험된 6개의 키메라 항체는 또한 고양이 IL31에 대한 친화도에 대해 시험되었다. 결합 분석은 바이오센서 옥테트레드(OctetRed)를 사용하여 다음과 같이 수행하였다. 간단히 말해서, 고양이 IL31은 비오틴화되었다. 유리 미반응 비오틴은 광범위한 투석에 의해 비오틴화된 IL31로부터 제거되었다. 비오틴화된 고양이 IL31은 스트렙타비딘 센서 칩에 포착되었다. 항체 (20 ug/mL)와 고양이 IL31의 회합성을 300초 동안 모니터링하였다. 해리를 300초 동안 모니터링하였다. 희석 및 모든 결합 단계를 위한 완충제는 20 mM 인산염, 150 mM NaCl, pH 7.2였다. 결합 분석 결과는 도 2에 나타났다. 시험된 항체의 친화도는 (cmVH3 + cmVL2) 또는 (cmVH3 + cmVL3) > (cmVH2 + cmVL3) > (cmVH2 + cmVL2) > (cmVH1 + cmVL1) > (개화 VH-VL M14)로 순위가 매겨졌다.

[0208] 실시예 3: 불변 도메인을 갖는 개화 성숙 가변쇄

[0209] 개화 성숙 VH (예를 들어, 서열번호: 5, 6, 및 7) 및 VL (예를 들어, 서열번호: 8, 9, 및 10)은 개 IgG-A, IgG-B, IgG-C, 또는 IgG-D 중쇄 불변 도메인 (예를 들어, 서열번호: 83, 84, 85, 및 86) 및 개 카파 경쇄 불변 도메인(예를 들어, 서열번호: 87) 각각에 융합될 수 있다. 개 불변 도메인을 갖는 예시적인 개화 성숙 중쇄 및 경쇄 서열은 서열번호: 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 및 48을 포함한다.

[0210] 실시예 4: 친화도가 증진된 가변 중쇄 및 경쇄의 고양이화 및 발현

[0211] 친화도가 증진된 가변 중쇄 및 경쇄 (예를 들어, cmVH1-3 및 cmVL1-3)는 관련 기술분야에서 이해되는 방법을 사용하여 고양이화될 수 있다. 예를 들어, cmVH2 (서열번호: 6)는 예시적인 서열번호: 90으로 고양이화되었고; cmVH3 (서열번호: 7)은 예시적인 서열번호: 49, 50, 및 51로 고양이화되었고; cmVL3 (서열번호: 10)은 서열번호: 52, 53 및 54 중 어느 하나로 고양이화되었다. 고양이화 VH 및 VL은 고양이 IgG 중쇄 불변 도메인 (예를 들어, 서열번호: 88) 및 고양이 카파 경쇄 불변 도메인 (예를 들어, 서열번호: 89) 각각으로 발현될 수 있다. 고양이 불변 영역을 갖는 예시적인 고양이화 성숙 중쇄 및 경쇄 서열은 서열번호: 73, 74, 75, 91, 76, 77, 및 78을 포함한다.

[0212] 서열번호: 91 (VH2)의 중쇄 및 서열번호: 78 (VL3c)의 경쇄를 갖는 고양이화 IL-31 항체를 코딩하는 DNA 서열을 포유동물 세포에서 발현시키고 정제하였다. 실시예 5의 세포-기반 검정을 사용하여, 고양이화 VH2-VL3 IL31 항체는 고양이 IL31R- 및 개 IL31R-형질감염된 HeLa 세포 둘 다에서 고양이 IL31-유도된 STAT3-인산화를 정량적으로 차단하였다.

[0213] 실시예 5: 개 IL31 세포-기반 신호전달 검정의 개발

[0214] 인간 상피 세포주인 HeLa 세포주 (아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection) (ATCC), 카탈로그 번호 CCL 2)를 구매하여 10% 소태아 혈청 (FBS) (ATCC, 카탈로그 번호 30-2020)이 보충된 ATCC-제제화된 이글 최소 필수 배지(Eagle's Minimum Essential Medium) (ATCC, 카탈로그 번호 30-2033)에서 배양하였다. 개 또는 고양이 IL31Ra-FLAG 발현 플라스미드 (pcDNA3.1_canine IL31Ra_FLAG (서열번호: 92) 또는 pcDNA3.1_feline IL31Ra-FLAG (서열번호: 93))로 안정적으로 형질감염된 HeLa 세포를 리포펙타민 방법 (썬모 피셔(Thermo Fisher), 카탈로그 번호 11668027)를 사용하여 생성하고 최종 농도 400 ug/mL에서 G418을 사용하여 G418-내성 형질감염체 (썬모 피셔 카탈로그 번호 10131035)에 대해 선택하였다. G418-내성 클론을 웨스턴 블로팅에 의한 개 IL31 또는 고양이 IL31 유도에 반응하여 STAT1, STAT3, 및 STAT5 인산화에 대해 스크리닝하였다. IL31 유도에 반응한 IL31Ra 안정적으로 형질감염된 HeLa 클론을 후속 연구에 사용하였다.

[0215] 개 또는 고양이 IL31-매개 STAT 단백질 인산화는 96웰 플레이트에 웰당 10e5 세포로 HeLa/IL31Ra 세포를 시딩하여 수행하고 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다 (ATCC에 의해 권장된 바와 같은 10% FBS D-MEM 중에서).

세포의 혈청 기아는 각각의 웰의 배지를 5% CO₂, 37°C에서 1시간 동안 FBS 보충이 없는 배지로 대체함으로써 달성되었다. 연속-희석된 항-IL31 항체를 1시간 동안 IL31 시토키인과 함께 사전 인큐베이션한 후 실온에서 5분 동안 96웰 플레이트의 각각의 웰에 혈청-기아 세포를 첨가하였다. 이어서, 20 μL의 정지 용액 (써모 피셔로부터의 M-PER, 카탈로그 번호 78501)을 각각의 웰에 첨가하여 세포를 용해시켰다. 세포 용해물을 SDS-PAGE (4-12% 비스-트리스 겔(Bis-Tros Gel), 인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 번호 NP0329)에 의해 분리하였다. IL31-유도성 STAT 인산화는 항-포스포-STAT3 항체 (RnD, 카탈로그 번호 AF 4607), 항-포스포-STAT1 항체 (셀 시그널링(Cell Signaling), 카탈로그 번호 7649), 또는 항-포스포-STAT3 항체 (셀 시그널링 카탈로그 번호 9359)를 사용하여 웨스턴 블롯팅에 의해 검정되었다.

[0216] 놀랍게도, 개 또는 고양이 공-수용체 OSMR의 발현이 IL31 신호전달에 반드시필요한 것은 아니었다.

도면

도면1

