(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월17일
(11) 등록번호 10-2821932
(24) 등록일자 2025년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/725* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7020514
(22) 출원일자(국제) 2021년01월06일
심사청구일자 2023년12월20일
(85) 번역문제출일자 2022년06월16일
(65) 공개번호 10-2022-0122628
(43) 공개일자 2022년09월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/012329
(87) 국제공개번호 WO 2021/142002
국제공개일자 2021년07월15일
(30) 우선권주장
62/957,758 2020년01월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
EP03431105 A1*
WO2007044756 A2*
WO2018112032 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
백시넥스 인코포레이티드
미국 뉴욕 로체스터 마운트 호프 애브뉴 1895 (우: 14620)
(72) 발명자
홀랜드, 파멜라 엠.
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
레이크, 앤드류
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

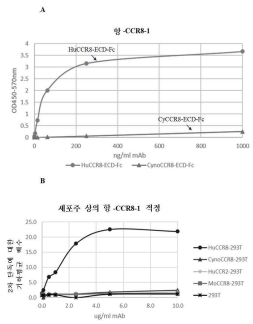
전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 **항-CCR8 항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 인간 CCR8에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 벡터 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 양상은 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 항-CCR8 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
둘락, 오스틴
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
스미스, 어니스트
미국 14620 뉴욕주 로체스터 마운트 호프 애비뉴 1895 백시넥스 인코포레이티드 내
스크리븐스, 마리아
미국 14620 뉴욕주 로체스터 마운트 호프 애비뉴 1895 백시넥스 인코포레이티드 내
하비, 캐리
미국 14620 뉴욕주 로체스터 마운트 호프 애비뉴 1895 백시넥스 인코포레이티드 내
커크, 르네
미국 14620 뉴욕주 로체스터 마운트 호프 애비뉴 1895 백시넥스 인코포레이티드 내
발치, 레슬리
미국 14620 뉴욕주 로체스터 마운트 호프 애비뉴 1895 백시넥스 인코포레이티드 내
다스, 소니아 지.
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
웰스, 크리스토퍼 컨버스
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내

(30) 우선권주장
62/985,152 2020년03월04일 미국(US)
63/198,803 2020년11월13일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 하나 이상의 아미노산에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 부분이

서열번호 45에 제시된 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호 46에 제시된 VH CDR2 아미노산 서열, 서열번호 47에 제시된 VH CDR3 아미노산 서열, 서열번호 48에 제시된 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호 49에 제시된 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 50에 제시된 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 종양에 대한 면역 반응을 향상시키거나;

(b) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시키거나;

(c) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포에서 CCR8의 내재화를 유도하거나;

(d) NK 세포를 활성화시키거나;

(e) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도하거나;

(f) 표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석을 이용한 결합 분석에 의해 측정하여 10nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합하거나;

(g) 항-CCR8 항체의 투여 후 대상체에서 항체-의존적 세포의 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)을 유도하거나;

(h) NK 세포 표면 상에서 4-1BB, ICAM-1, 또는 4-1BB와 ICAM-1 둘 다의 상향조절을 유도하거나;

(i) 대상체에서의 NK 세포 표면 상에서 CD16의 하향조절을 유도하거나; 또는

(j) 이들의 조합

일 수 있는, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 3

제1항에 있어서,

서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 4

제1항에 있어서, 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 5

제1항에 있어서, 항체의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 6

제1항에 있어서, 이중특이성 항체, 이중특이성 T 세포 관여자(BiTE), 다중특이성 항체, 이중파라토프(biparatopic) 항체, 면역접합체, 항체 약물 접합체, 또는 이들의 임의의 조합인, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 7

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 이중특이성 또는 다중특이성 항체.

청구항 8

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 이중특이성 T 세포 관여자(BiTE).

청구항 9

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 이중파라토프 항체.

청구항 10

제6항에 있어서, 이중특이성 항체, BiTe, 다중특이성 항체 또는 이중파라토프 항체가 (i) 제1 VH CDR1, 제1 VH CDR2 및 제1 VH CDR3을 포함하는 제1 VH 도메인; (ii) 제1 VL CDR1, 제1 VL CDR2 및 제1 VL CDR3을 포함하는 제1 VL 도메인; (iii) 제2 VH CDR1, 제2 VH CDR2 및 제2 VH CDR3을 포함하는 제2 VH 도메인; 및 (iv) 제2 VL CDR1, 제2 VL CDR2 및 제2 VL CDR3을 포함하는 제2 VL 도메인을 포함하되, 여기서

제1 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 45에 제시되고, 제1 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 46에 제시되고, 제1 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 47에 제시되고, 제1 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 48에 제시되고, 제1 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 49에 제시되고, 제1 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 50에 제시되고;

여기서

(a) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 5에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 6에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 7에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 8에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 9에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 10에 제시되거나;

(b) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 15에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 16에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 17에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 18에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 19에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 20에 제시되거나;

(c) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 25에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 26에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 27에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 28에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 29에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 30에 제시되거나;

(d) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 35에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 36에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 37에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 38에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 39에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 40에 제시되거나;

(e) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 55에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 56에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 57에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 58에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 59에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 60에 제시되거나;

(f) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 65에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 66에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 67에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 68에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 69에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 70에 제시되거나;

(g) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 75에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 76에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 77에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 78에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 79에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 80에 제시되거나;

(h) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 85에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 86에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 87에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 88에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 89에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 90에 제시되거나;

(i) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 95에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 96에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 97에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 98에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 99에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 100에 제시되거나;

(j) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 125에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 126에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 127에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 128에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 129에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 130에 제시되거나;

(k) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 155에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 156에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 157에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 158에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 159에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 160에 제시되거나; 또는

(l) 제2 VH CDR1 아미노산 서열은 서열번호 165에 제시되고, 제2 VH CDR2 아미노산 서열은 서열번호 166에 제시되고, 제2 VH CDR3 아미노산 서열은 서열번호 167에 제시되고, 제2 VL CDR1 아미노산 서열은 서열번호 168에 제시되고, 제2 VL CDR2 아미노산 서열은 서열번호 169에 제시되고, 제2 VL CDR3 아미노산 서열은 서열번호 170에 제시된 것인,

항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 11

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 면역접합체.

청구항 12

제11항에 있어서, 항체-약물 접합체인, 면역접합체.

청구항 13

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor: CAR).

청구항 14

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, T 세포 수용체(T cell receptor: TCR).

청구항 15

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 암호화하는, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트.

청구항 16

제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 제1항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 비푸코실화된, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 19

CCR8에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 부분이 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] *관련 출원에 대한 상호 참조*

[0002] 본 PCT 출원은 2020년 1월 6일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/957,758호; 2020년 3월 4일자로 출원된 제62/985,152호; 및 2020년 11월 13일자로 출원된 제63/198,803호의 우선권 유익을 주장하며, 이들 기초출원 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0003] *서열목록에 대한 참조*

[0004] 본 출원과 함께 제출된 전자적으로 제출된 서열목록의 내용(파일명: 4416_010PC03_Seqlisting_ST25; 용량: 91,925 바이트; 생성일: 2021년 1월 4일)은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0005] *기술분야*

[0006] 본 개시내용은 인간 CCR8에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 부분을 제공한다.

배 경 기 술

[0007] 면역요법은 빠르게 진보하고 있고, 다양한 형태의 암에 대해 매우 유망한 치료이며, 최근에 다수의 성공이 있다. 그러나, 일부 환자는 현재의 면역요법에 대해 반응이 제한되지 않았고, 다른 환자는 초기 반응 후 재발을 나타낸다.

[0008] 인간 면역계는 신체 손상으로부터 과도한 면역계를 중단시키는 역할을 하는 확인 및 균형을 포함한다. 조절 T 세포("Treg")는 면역 반응을 억제함으로써 기능성 면역계를 유지하는 데 필수적인 역할을 한다. 그러나, 면역 반응을 약화시키는 Treg, 및 특히 종양 침윤성 Treg의 능력은 종양에 대한 천연 면역 반응을 차단할 수 있다.

[0009] 부분적으로는 면역 세포의 필수적 역할 때문에 Treg, 더 구체적으로는, 종양 침윤성 Treg를 특이적으로 표적화하는 요법을 생성하는 것이 매우 어려웠다. 따라서, 종양 환경에서 Treg의 활성을 특이적으로 표적화하고 저해할 수 있는 요법에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용의 특정 양상은 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 하나 이상의 아미노산에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분에 관한 것이다. 일부 양상에서, 항체는 (a) 종양에 대한 면역 반응을 향상시킬 수 있거나; (b) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시킬 수 있거나; (c) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포에서 CCR8의 내재화를 유도할 수 있거나; (d) NK 세포를 활성화할 수 있거나; (e) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도할 수 있거나; (f) 사이노몰거스 원숭이("cyno") CCR8에 결합할 수 있거나; (g) BIACORE™에 의해 측정될 때 10nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합할 수 있거나; 또는 (h) 이들의 임의의 조합이다.

[0011] 일부 양상에서, 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인은 서열번호 172에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항체는 서열번호 172에 제시된 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어

도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 아미노산에 결합한다. 일부 양상에서, 항체는 서열번호 172에 제시된 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 인접한 아미노산에 결합한다. 일부 양상에서, 항체는 서열번호 180 내지 200으로부터 선택된 아미노산 서열에 결합한다.

[0012] 일부 양상에서, 항체는 추가로 cyno CCR8에 결합한다.

[0013] 일부 양상에서, 항체는 BIACORE™에 의해 측정될 때 10nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항체는 BIACORE™에 의해 측정될 때 1nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다.

[0014] 일부 양상에서, 항체는 항-CCR8 항체의 투여 후 대상체에서 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 유도한다. 일부 양상에서, ADCC는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 1㎍/㎖ 이하의 EC50를 포함한다. 일부 양상에서, ADCC는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 0.1㎍/㎖ 이하의 EC50를 포함한다.

[0015] 일부 양상에서, 항체는 NK 세포의 활성화를 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항체는 NK 세포 표면 상에서 4-1BB, ICAM-1, 또는 4-1BB와 ICAM-1 둘 다의 상향조절을 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항체는 대상체에서의 NK 세포 표면 상에서 CD16의 하향조절을 유도할 수 있다.

[0016] 일부 양상에서, 항체는 대상체에서 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항체는 투여 전에 종양 침윤성 T_{reg} 세포 수에 비해, 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 대상체에서의 종양 침윤성 T_{reg} 세포 수의 고갈을 유도한다. 일부 양상에서, 종양 침윤성 T_{reg} 세포 수는 투여 전 종양 침윤성 T_{reg} 세포 수에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼 고갈된다. 일부 양상에서, 항체는 종양 침윤성 T_{reg} 세포에 의해 CCR8의 내재화를 유도한다.

[0017] 일부 양상에서, 항체는 VH 상보성-결정 영역(CDR) 1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 가변 중(VH)쇄를 포함하되; VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0020] 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0021] 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 49, 59, 69, 79, 89, 99, 109, 119, 129, 139, 149, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88, 98, 108, 118, 128, 138, 148, 158 및 168에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 일부 양상에서, 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0024] 일부 양상에서, 항체는 VH 상보성-결정 영역(CDR) 1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 가변 중(VH)쇄를 포함하되; VH CDR3은 서열번호 47, 107, 117, 137 및 147에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 46, 106, 116, 136 및 146에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 45, 105, 115, 135 및 145에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 50, 110, 120, 140 및 150에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 49, 109, 119, 139 및 149에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산

서열을 포함한다.

[0029] 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 48, 108, 118, 138 및 148에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 일부 양상에서, 항체는 (a) 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 47에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (b) 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 108에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 110에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (c) 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (d) 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 136에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 138에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 140에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (e) 서열번호 145에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 146에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 147에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 148에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 149에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 150에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0031] 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 41, 101, 111, 131 및 141에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL 쇄는 서열번호 42, 102, 112, 132 및 142에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 양상에서, 항체는: (a) 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (b) 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 102에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (c) 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (d) 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; 또는 (e) 서열번호 141에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 142에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함한다.

[0033] 일부 양상에서, 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0034] 일부 양상에서, 항체는 VH 상보성-결정 영역(CDR) 1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 가변 중(VH)쇄를 포함하되; VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 57, 67, 77, 87, 97, 127, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 56, 66, 76, 86, 96, 126, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 5, 15, 25, 35, 55, 65, 75, 85, 95, 125, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90, 100, 130, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 59, 69, 79, 89, 99, 129, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 8, 18, 28, 38, 58, 68, 78, 88, 98, 128, 158 및 168에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 일부 양상에서, 항체는: (a) 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 10

에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (b) 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (c) 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (d) 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (e) 서열번호 55에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (f) 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (g) 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 79에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 80에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (h) 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 88에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 89에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 90에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (i) 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 96에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 98에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 100에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (j) 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 126에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; (k) 서열번호 155에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 156에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 157에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 158에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 159에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 160에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (l) 서열번호 165에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 166에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 167에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 168에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 169에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 170에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0041] 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 1, 11, 21, 31, 51, 61, 71, 81, 91, 121, 151 및 161에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL 쇄는 서열번호 2, 12, 22, 32, 52, 62, 72, 82, 92, 122, 152 및 162에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 일부 양상에서, 항체는: (a) 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (b) 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (c) 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (d) 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (e) 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (f) 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (g) 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (h) 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (i) 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (j)

서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; (k) 서열번호 151에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 152에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄; 또는 (l) 서열번호 161에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 162에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함한다.

[0043] 일부 양상에서, 항체는 인간 항체, 인간화된 항체 또는 키메라 항체이다. 일부 양상에서, 항체는 항체의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다.

[0044] 일부 양상에서, 항체는 또는 이의 항원-결합 부분은 비푸코실화(afucosylate)된다.

[0045] 일부 양상에서, 항체는 이중특이성 항체, 이중특이성 T 세포 관여자(BiTE), 다중특이성 항체, 이중파라토프(biparatopic) 항체, 면역접합체, 항체 약물 접합체 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0046] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체에 관한 것이다.

[0047] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 BiTe에 관한 것이다.

[0048] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 다중특이성 항체에 관한 것이다.

[0049] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 이중파라토프 항체에 관한 것이다.

[0050] 일부 양상에서, 이중특이성 항체, BiTe, 다중특이성 항체 또는 이중파라토프 항체는 제1 VH CDR1, 제1 VH CDR2 및 제1 VH CDR3을 포함하는 제1 VH 도메인; 제1 VL CDR1, 제1 VL CDR2 및 제1 VL CDR3을 포함하는 제1 VL 도메인; 제2 VH CDR1, 제2 VH CDR2 및 제2 VH CDR3을 포함하는 제2 VH 도메인; 및 제2 VL CDR1, 제2 VL CDR2 및 제2 VL CDR3을 포함하는 제2 VL 도메인을 포함하되; (a) 제1 VH CDR1은 서열번호 45, 105, 115, 135 및 145에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제1 VH CDR2는 서열번호 46, 106, 116, 136 및 146에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) 제1 VH CDR3은 서열번호 47, 107, 117, 137 및 147에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0051] 일부 양상에서, (a) 제1 VL CDR1은 서열번호 48, 108, 118, 138 및 148에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제1 VL CDR2는 서열번호 49, 109, 119, 139 및 149에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) 제1 VL CDR3은 서열번호 50, 110, 120, 140 및 150에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, (a) 제2 VH CDR1은 서열번호 5, 15, 25, 35, 55, 65, 75, 85, 95, 125, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제2 VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 56, 66, 76, 86, 96, 126, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) 제2 VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 57, 67, 77, 87, 97, 127, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, (a) 제2 VL CDR1은 서열번호 8, 18, 28, 38, 58, 68, 78, 88, 98, 128, 158 및 168에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제2 VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 59, 69, 79, 89, 99, 129, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (c) 제2 VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90, 100, 130, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0052] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 일부 양상에서, 면역접합체는 항체-약물 접합체이다.

[0053] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)에 관한 것이다.

[0054] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 T 세포 수용체(TCR)에 관한 것이다.

[0055] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR 또는 본 명세서에 개시된 TCR을 암호화하는 핵산

분자 또는 핵산 분자의 세트에 관한 것이다.

[0056] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트를 포함하는 벡터 또는 벡터의 세트에 관한 것이다.

[0057] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 또는 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트를 포함하는 세포에 관한 것이다. 일부 양상에서, 세포는 숙주 세포이다. 일부 양상에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 양상에서, 세포는 T 세포이다.

[0058] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 또는 본 명세서에 개시된 세포 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0059] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서의 종양 치료 방법에 관한 것이며, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0060] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 침윤성 조절 T("T_{reg}") 세포를 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, Treg 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시키는 방법에 관한 것이다.

[0061] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 침윤성 조절 T("T_{reg}") 세포를 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, NK 세포를 활성화시키거나 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0062] 일부 양상에서, 접촉시키는 단계는 시험관내 또는 생체외이다. 일부 양상에서, 접촉시키는 단계는 생체내이다.

[0063] 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 NK 세포의 활성화를 유도한다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 NK 세포 표면 상에서 4-1BB, ICAM-1, 또는 4-1BB와 ICAM-1 둘 다의 상향조절을 유도한다.

[0064] 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 NK 세포 표면 상에서 CD16의 하향 조절을 유도한다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도한다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 존재하지 않을 때 종양 침윤성 T_{reg} 세포 수에 비해 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 수를 고갈시킨다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 존재하지 않을 때 종양 침윤성 T_{reg} 세포 수에 비해 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 수를 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼 고갈시킨다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 종양 침윤성 T_{reg} 세포에 의해 CCR8의 내재화를 유도한다.

[0065] 일부 양상에서, 종양은 카포시 육종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수아구 전골수구 골수단핵구 단핵구 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성(과립구) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투세포 림

프종, 원발성 중추신경계 림프종, 버킷 림프종 및 변연부 B 세포 림프종, 진성다혈구증 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 마크로글로불린혈증, 중쇄병, 고형 종양, 육종 및 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프혈관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 육종, 결장직장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 한선암종, 피지선암종, 유두모앙암종, 유두모양 선암종, 낭선암종, 수질암종, 기관지 암종, 신장세포암종, 간세포 암종(HCC), 간세포암, 담도암종, 융모막 암종, 정상피종, 배아암종, 윌름 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체부종양, 혈관아세포종, 속귀신경집종, 핍지교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 비인두 암종, 식도 암종, 기저세포암종, 담도암, 방광암, 골암, 뇌 및 중추신경계(CNS) 암, 자궁경부암, 융모막 암종, 결장직장암, 결합조직 암, 소화계의 암, 자궁내막암, 식도암, 안암, 두경부암, 위암, 상피내 신생물, 신장암, 후두암, 간암, 폐암(소세포, 거대세포), 흑색종, 신경아세포종; 구강암(예를 들어, 입술, 혀, 구강 및 인두), 난소암, 췌장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 직장암; 호흡계의 암, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 비뇨기계의 암, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 종양은 난치성 또는 재발성이다. 일부 양상에서, 종양은 진행성, 국소 진행성 또는 전이성이다.

[0066] 일부 양상에서, 상기 방법은 추가적인 항암제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 소분자, 폴리펩타이드, 방사선 요법, 수술 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 화학요법을 포함한다. 일부 양상에서, 화학요법은 백금-기반 화학요법을 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 PD-1 길항제, PD-L1 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, TIGIT 저해제, CD112R 저해제, TAM 저해제, STING 작용제, 4-1BB 작용제, CCL22 저해제, NK 세포 활성화를 유도하는 제제 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 PD-1 길항제를 포함한다. 일부 양상에서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 PD-L1 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, PD-L1 저해제는 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 수니티닙(SUTENT®), 카보잔티닙(CABOMETYX®), 악시티닙(INLYTA®), 렌바티닙(LENVIMA®), 에베롤리무스(AFINITOR®), 베바시주맙(AVASTIN®), 에파카도스타트, NKTR-214 (CD-122-편향 작용제), 티보자닙(FOTIVDA®), 아벡시노스타트, 이필리무맙(YERVOY®), 트레멜리무맙, 파조파닙(VOTRIENT®), 소라페닙(NEXAVAR®), 템시롤리무스(TORISEL®), 라무시루맙(CYRAMZA®), 니라파립, 사볼리티닙, 볼로라닙(X-82), 레고라페닙(STIVARGO®), 도나페닙(멀티키나제 저해제), 캄렐리주맙(SHR-1210), 펙사스티모겐 데바시렙벡 (JX-594), 라무시루맙(CYRAMZA®), 아파티닙(YN968D1), 캡슐화된 독소루비신 (THERMODOX®), 티반티닙(ARQ197), ADI-PEG 20, 비니메티닙, 아파티닙 메실레이트, 닌테다닙, 리릴루맙, 니볼루맙(OPDIVO®), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 아벨루맙(BAVENCIO®), 두발루맙(IMFIMZI®), 세미플리맙-rwlc(LIBTAYO®), 티스렐리주맙, 스파르탈리주맙 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 항암제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 TIM-3 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022이다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 LAG-3 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 TIGIT 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 CD112R 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 TAM(Axl, Mer, Tyro) 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 4-1BB 작용제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 타이로신 키나제 저해제(TKI)를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 NK 세포 활성화를 유도하는 제제를 포함하고, 따라서 ADCC 활성을 향상시킨다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 CCL2 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 NK 세포 활성화를 유도하는 제제를 포함한다.

[0067] 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 추가적인 항암제 전에 투여된다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 추가적인 항암제 후에 투여된다. 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분과 추가적인 항암제는 공동 투여된다.

[0068] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 세포를 적합한 조건 하에 배양시키는 단계를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항체 또는 이의 항원-결합 부

분을 단리시키는 단계를 더 포함한다.

[0069] 일부 양상에서, 항체는 또는 이의 항원-결합 부분은 비푸코실화된다.

[0070] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 데 의약을 제조하기 위한 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0071] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 감소, 고갈 또는 사멸을 필요로 하는 대상체에서 종양 침윤성 T_{reg} 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시키는 데 의약을 제조하기 위한 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0072] 본 개시내용의 특정 양상은 NK 세포의 활성화 또는 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸의 유도를 필요로 하는 대상체에서 NK 세포를 활성화시키거나 또는 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도하는 데 의약을 제조하기 위한 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0073] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양의 치료 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0074] 본 개시내용의 특정 양상은 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 감소, 고갈 또는 사멸을 필요로 하는 대상체에서 종양 침윤성 T_{reg} 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시키는 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0075] 본 개시내용의 특정 양상은 NK 세포의 활성화 또는 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸의 유도를 필요로 하는 대상체에서 NK 세포를 활성화시키거나 또는 종양 침윤성 T_{reg} 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도하는 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 본 명세서에 개시된 벡터 또는 벡터의 세트, 본 명세서에 개시된 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1A 내지 도 1L은 항-CCR8-1(도 1A 내지 도 1B), 항-CCR8-1-1(도 1C 내지 도 1D), 항-CCR8-1-2(도 1E 내지

도 1F), 항-CCR8-1-3(도 1G 내지 도 1H), 항-CCR8-1-4(도 1I 내지 도 1J) 및 항-CCR8-1-5(도 1K 내지 도 1L) 항체의 결합을 도시하는, 형광 분광법에 의해 측정한 바와 같은 인간 CCR8(HuCCR8-ECD-Fc) 또는 cyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)에 대한 결합(도 1A, 도 1C, 도 1E, 도 1G, 도 1I 및 도 1K) 및 인간 CCR8, Cyno CCR8, 인간 CCR2, 마우스 CCR8을 발현시키는 293T 세포 및 음성 대조군 293T 세포에 대한 2차 항체에 대한 상대 결합(표시된 바와 같이; 도 1B, 도 1D, 도 1F, 도 1H, 도 1J 및 도 1L)의 그래프 표현을 도시한 도면.

도 2A 내지 도 2R은 항-CCR8-2(도 2A 내지 도 2B), 항-CCR8-2-1(도 2C 내지 도 2D), 항-CCR8-2-2(도 2E 내지 도 2F), 항-CCR8-2-3(도 2G 내지 도 2H), 항-CCR8-2-4(도 2I-2J), 항-CCR8-2-5(도 2K 내지 도 2L), 항-CCR8-2-6(도 2M 내지 도 2N), 항-CCR8-2-7(도 2O 내지 도 2P), 항-CCR8-2-8(도 2Q 내지 도 2R), 항-CCR8-2-9(도 2S 내지 도 2T) 및 항-CCR8-2-10(도 2U 내지 도 2V) 항체의 결합을 도시하는, 형광 흡광도에 의해 측정한 바와 같은 인간 CCR8(HuCCR8-ECD-Fc) 또는 cyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)에 대한 결합(도 2A, 도 2C, 도 2E, 도 2G, 도 2I, 도 2K, 도 2M, 도 2O, 도 2Q, 도 2S 및 도 2U) 및 인간 CCR8, cyno CCR8, 인간 CCR2, 마우스 CCR8을 발현시키는 293T 세포 및 음성 대조군 293T 세포에 대한 2차 항체에 대한 상대 결합(표시된 바와 같이; 도 2B, 도 2D, 도 2F, 도 2H, 도 2J, 도 2L, 도 2N, 도 2P, 도 2R, 도 2T 및 도 2V)의 그래프 표현을 도시한 도면.

도 3A 내지 도 3B는 인간 CCR8, cyno CCR8 및 다양한 음성 대조군(아밀로이드 전구체- 유사 단백질 2(APLP2), 알파 1-안티키모트립신(SERPINA3), 용질 운반체 패밀리 6 구성원 9(SLC6A9) 및 인지질 포스파타제 3(PLPP3))에 대한 항-CCR8-1 항체(도 3A) 또는 항-CCR8-2 항체(도 3B)에 대한 세포 상 친화도(K_D)를 도시하는 막대 그래프를 도시한 도면.

도 4A는 유방 및 신장 종양 샘플, 정사각형 및 삼각형으로부터 각각 단리된 종양-침윤성 백혈구(TIL)에 대한 항-CCR8-1 및 항-CCR8-2 항체의 결합을 나타내는 그래프 표현을 도시한 도면. 도 4B는 나타낸 바와 같이 신장세포 암종 샘플로부터의 단리된 조절 T 세포(Treg 세포)에 대한 아이소타입 대조군, 항-CCR8-1, 항-CCR8-2, 및 양성 대조군 항-CCR8 항체의 상대 결합을 나타내는 그래프 표현을 도시한 도면.

도 5는 나타낸 바와 같이 항-CCR8-1 및 항-CCR8-2 항체 중 하나와 접촉 후 인간 또는 사이노몰거스 원숭이(cyno) CCR8의 강제된 발현을 갖는 293T 세포에서의 ADCC 신호전달을 도시하는 막대 그래프를 도시한 도면.

도 6A 내지 도 6B는 2명의 공여자(D1 및 D2)로부터의 샘플에서, 나타낸 바와 같이 항-CCR8-1 또는 항-CCR8-2 항체 중 하나와 접촉 후에 남아있는 인간 CCR8(도 6A) 또는 cyno CCR8(도 6B)을 발현시키는 293T 세포의 백분율에 의해 입증되는 바와 같은 ADCC를 도시하는 막대 그래프를 도시한 도면.

도 7A 내지 도 7B는 나타낸 바와 같이 항-CCR8-1 또는 항-CCR8-2 항체 중 하나와 접촉 후, 인간 CCR8(도 7A) 또는 빈 벡터(EV; 도 7B)를 발현시키는 사멸 표적 Raji 세포의 백분율을 도시하는 선 그래프를 도시한 도면.

도 8A는 상기 배양물을 나타낸 바와 같이 항-CCR8-1 또는 항-CCR8-2 항체 중 하나와 접촉시킨 후에, CCR8을 발현시키도록 강제된 Raji 세포가 있는 배양물에서 4-1BB$^+$/CD16$^-$ 세포(NK 세포)의 백분율을 도시하는 선 그래프를 도시한 도면. 도 8B는 아이소타입 대조군에 대해 항-CCR8-1 항체 또는 항-CCR8-2 항체 중 하나에 대한 노출 후 CCR8 표면 표적(검정 막대)을 발현시키는 Raji 세포의 수를 도시하는 막대 그래프를 도시한 도면. 도 8C는 CCR8를 발현시키도록 강제된 Raji 세포가 있는 배양물에서 CD3$^-$ NKp46$^+$ NK 세포 상의 (아이소타입 대조군에 비한) 4-1BB 발현 수준을 도시하는 막대 그래프를 도시한 도면(좌측 막대). CCR8 표면 표적을 발현시키지 않는 대조군 Raji 세포는 우측 막대로 나타낸다(도 8B 내지 도 8C).

도 9는 나타낸 바와 같이, 새로 절제한 인간 종양으로부터 단리시키고 항-CCR8-1 또는 항-CCR8-2 항체와 함께 인큐베이션시킨 총 CD3$^+$/CD4$^+$ TIL의 FOXP3$^+$ 세포의 상대 수(%)의 그래프 표현을 도시한 도면.

도 10은 인간 CCR8 또는 빈 벡터의 강제된 발현을 갖는 293T 세포에서의 CCR8의 내재화를 도시하는 막대 그래프를 도시한 도면.

도 11은 인간 CCR8에 결합하는 단클론성 항체(BIOLEGEND®로부터 구입; 카탈로그 번호 360603) 및 유세포 분석에 의해 측정된 바와 같은 항-CCR8-1 항체 또는 항-CCR8-2 항체의 경쟁적 결합을 도시하는 선 그래프를 도시한 도면.

도 12A 내지 도 12B는 표시된 바와 같이, 증가된 농도의 항-CCR8-1 야생형 항체, 비푸코실화된 항-CCR8-1 항체, 항-CCR8-2 야생형 항체, 비푸코실화된 항-CCR8-2 항체 및 아이소타입 대조군과 함께 인큐베이션 후에 CD16VV(도 12A) 또는 CD16FF(도 12B) Jurkat ADCC 리포터 세포에서 항체 농도에 대한 ADCC 활성을 나타내는 선 그래프를

도시한 도면.

도 13A 내지 도 13B는 종양 Treg에 대한 항-CCR8-1 항체의 결합을 도시하는 그래프 표현을 도시한 도면. CD3+/FoxP3+로서 종양으로부터 단리시킨 TIL에서 유세포분석을 이용하여 Treg를 확인하였다. APC-접합 2차 항체를 이용하여 신장 및 유방 종양으로부터 게이팅 세포 상에서의 항-CCR8-1 항체의 결합을 측정하였다. 도 13A는 항-CCR8-1 항체, 양성 대조군 및 2차 단독(음성 대조군)과 접촉시킨 Treg에 대한 항체 대 양성 대조군 결합 비를 나타내는 산점도를 도시한 도면. 도 13B는 IgG1 아이소타입 대조군(회색 트레이싱(tracing)) 또는 항-CCR8-1(검정 트레이싱)에 대한 방식에 정규화시킨 빈도로 인간 신장 종양으로부터의 게이팅 Treg 상에서의 APC-A 염색을 도시하는 2개의 히스토그램 트레이싱을 도시한 도면. 도 13C는 동종이계 자연 살해(NK) 세포와 함께 인큐베이션되고 대조군 항체, 항-CCR8-1 항체 또는 양성 대조군 항체와 접촉되는 종양으로부터의 $CD3^+$ 단리된 TIL 세포의 백분율을 나타내는 산점도를 도시한 도면. 각 항체 조건에 대해, 좌측 상의 그룹은 FoxP3- 세포인 CD3+ 세포(예를 들어, 비-Treg)의 백분율인 반면, 우측 상의 그룹화는 FoxP3+ 세포인 CD3+ 세포(예를 들어, Treg)의 정규화된 백분율이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 본 개시내용의 특정 양상은 CCR8에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분("항-CCR8 항체")에 관한 것이다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 다른 양상은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

[0078] I. 용어

[0079] 본 개시내용을 더 용이하게 이해할 수 있기 위해, 우선 특정 용어를 정의한다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본 명세서에 달리 분명하게 제공된 것을 제외하고, 다음 용어 각각은 이하에 제시되는 의미를 가질 것이다. 추가적인 정의를 출원 전체적으로 제시한다.

[0080] 단수의 용어 독립체는 해당 독립체 중 하나 이상을 지칭한다는 것을 주의할 것이며; 예를 들어, "뉴클레오타이드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 이렇게 해서 단수의 용어는, "하나 이상"과 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용될 수 있다.

[0081] 더 나아가, 본 명세서에서 사용되는 "및/또는"은 다른 것과 함께 또는 다른 것 없이 2가지의 구체화된 특징 또는 성분 각각의 구체적 개시내용으로서 취해질 것이다. 따라서, 어구에서 사용되는 용어 "및/또는", 예컨대, 본 명세서의 "A 및/또는 B"는 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독) 및 "B"(단독)를 유도하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 어구에서 사용되는 용어 "및/또는", 예컨대, "A, B 및/또는 C"는 다음의 양상 각각을 포함하는 것으로 의도된다: 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).

[0082] 용어 "약"은 본 명세서에서 대략, 거의, 근처 또는 ...정도를 의미하게 위해 사용된다. 용어 "약"이 수치적 범위와 함께 사용될 때, 제시된 수치적 값 초과 및 미만의 경계를 연장시킴으로써 해당 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 "약"은 10% 위 또는 아래(보다 높거나 낮음)의 변량만큼 언급된 값 초과 및 미만의 수치적 값을 변형시키도록 본 명세서에서 사용된다.

[0083] 양상이 "포함하는"이라는 언어와 함께 본 명세서에 기재되는 경우에 "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진"에 관해 기재된 달리 유사한 양상이 또한 제공된다는 것이 이해된다.

[0084] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용과 관련된 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 예를 들어, 문헌[Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 본 개시내용에서 사용되는 다수의 용어의 일반적인 사전을 당업자에게 제공한다.

[0085] 단위, 접두사 및 기호는 이들의 국제단위계(SI) 허용 형태로 나타낸다. 수치적 범위는 범위를 정하는 숫자를 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 뉴클레오타이드 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 5'에서 3' 배향으로 기재된다. 아미노산 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 아미노에서 카복시 배향으로 기재된다. 본 명세서에 제공된 표제는 전체로

서 명세서에 참조에 의해 포함될 수 있는 본 개시내용의 다양한 양상의 제한이 아니다. 따라서, 바로 아래에 정의되는 용어는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 더욱 완전하게 정의된다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 용어 "양" 또는 "수준"은 가장 넓은 의미로 사용되고, 물질(예를 들어, 대사물질, 소분자, 단백질, mRNA, 마커)의 양, 농도 또는 존재비를 지칭한다. 대사물질 또는 소분자(예를 들어, 약물)를 지칭할 때, 용어 "양", "수준" 및 "농도"는 일반적으로 상호 호환적으로 사용되고, 일반적으로 생물학적 샘플 중 검출 가능한 양을 지칭한다. "상승된 수준" 또는 "증가된 수준"은, 예컨대, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들로부터의 대조군 샘플 또는 내부 대조군에 비해 샘플 내의 양, 농도 또는 존재비의 증가를 지칭한다. 일부 양상에서, 샘플에서 물질(예를 들어, 약물)의 상승된 수준은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, HPLC)에 의해 결정할 때, 대조군 샘플 중 물질의 양에 비한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 증가를 지칭한다. "감소된 수준"은 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들로부터의 대조군 또는 내부 대조군에 비한 개체에서의 물질(예를 들어, 약물)의 양, 농도 또는 존재비의 감소를 지칭한다. 일부 양상에서, 감소된 수준은 검출 가능한 양, 농도 또는 존재비가 거의 없거나 전혀 없다. 일부 양상에서, 샘플에서 물질(예를 들어, 약물)의 감소된 수준은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, HPLC)에 의해 결정할 때, 대조군 샘플 중 물질의 양에 비한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 감소를 지칭한다.

[0087] 단백질, mRNA 또는 마커, 예컨대, 본 명세서에 기재된 것을 지칭할 때, 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 상호 호환적으로 사용되고, 일반적으로 생물학적 샘플 중의 단백질, mRNA, 또는 마커의 검출 가능한 양을 지칭한다. 일부 양상에서, 단백질, mRNA 또는 마커의 검출 가능한 양 또는 검출 가능한 수준은 본 명세서에 기재된 것과 같은 제제에 대한 반응 가능성과 관련된다. "발현"은 일반적으로 유전자 내에 포함된 정보가 세포에 존재하고 작동하는 구조(예를 들어, 단백질 마커, 예컨대, PD-L1)로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "발현"은 폴리뉴클레오타이드로의 전사, 폴리펩타이드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역 후 변형)을 지칭한다. 전사된 폴리뉴클레오타이드, 번역된 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역 후 변형)의 단편은 또한 대안의 스플라이싱 또는 분해된 전사체에 의해 생성된 전사체로부터 유래되든, 또는 예를 들어, 단백질분해에 의해 폴리펩타이드의 번역 후 가공으로부터 유래되든 발현되는 것으로 간주될 것이다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오타이드로 전사되는 것, 및 이어서, 폴리펩타이드, RNA로 전사되지만, 폴리펩타이드로 번역되지 않는 것(예를 들어, 전달 및 리보솜 RNA)을 포함한다. "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은은, 예컨대, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들과 같은 대조군 샘플 또는 내부 대조군에 비해 샘플 내의 물질의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다. 일부 양상에서, 샘플에서 물질(예를 들어, 단백질 마커, 예컨대, PD-L1)의 상승된 발현 수준은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, FACS)에 의해 결정할 때, 대조군 샘플 중 물질의 양에 비한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 증가를 지칭한다. "감소된 발현", "감소된 발현 수준" 또는 "감소된 수준"은 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들과 같은 대조군 또는 내부 대조군에 비해 개체에서의 물질(예를 들어, 단백질 마커)의 감소된 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 양상에서, 감소된 발현은 발현이 거의 또는 전혀 없다. 일부 양상에서, 샘플에서 물질(예를 들어, 단백질 마커)의 감소된 발현은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, FACS)에 의해 결정할 때, 대조군 샘플 중 물질의 양에 비한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 감소를 지칭한다.

[0088] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "길항제"는 본 명세서에 개시된 천연 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단하거나, 저해하거나, 또는 중화시키는 임의의 분자를 지칭한다. 적합한 길항제 분자는 길항제 항체 또는 항체 단편, 천연 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 단백질의 단편 또는 아미노산 서열 변이체를 특이적으로 포함한다. 일부 양상에서, 길항제의 존재 저해는 용량-의존적 방식으로 관찰된다. 일부 양상에서, 측정된 신호(예를 들어, 생물학적 활성)는 비슷한 조건 하에 음성 대조군으로 측정한 신호보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 더 낮다. 또한 본 명세서에서 본 개시내용의 방법에서 사용하기에 적합한 길항제를 확인하는 방법이 개시된다. 예를 들어, 이들 방법은 결합 분석, 예컨대, 효소-연결 면역 흡착 분석(ELISA), ForteBio® 시스템, 방사면역분석

(RIA), Meso Scale Discovery 분석(예를 들어, Meso Scale Discovery 전기화학발광(MSD-ECL) 및 비드-기반 Luminex® 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 분석은 관심 대상의 폴리펩타이드(예를 들어, 수용체 또는 리간드)에 결합하는 길항제의 능력을 결정하고, 따라서 폴리펩타이드의 활성을 저해하거나, 중화시키거나 또는 차단하는 길항제의 능력을 나타낸다. 길항제의 효능은 또한 기능성 분석, 예컨대, 폴리펩타이드 또는 작용제의 기능을 저해하는 길항제의 능력을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능성 분석은 폴리펩타이드를 후보 길항제 분자와 접촉시키는 단계 및 폴리펩타이드와 정상적으로 관련된 하나 이상의 생물학적 활성에서 검출 가능한 변화를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 길항제의 효력은 보통 이의 IC_{50} 값(작용제 반응의 50%를 저해하는 데 필요한 농도)으로 정의된다. IC_{50} 값이 낮을수록 길항제의 효력은 크며, 최대 생물학적 반응을 저해하는 데 필요한 농도는 더 낮다.

[0089] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항-CCR8 항체"는 CCR8에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 CCR8 신호전달 또는 다른 CCR8-매개 기능에 의해 매개되는 CCR8 생물학적 활성 및/또는 하류의 경로(들)를 저해한다. 항-CCR8 항체는 CCR8 신호전달 또는 기능에 의해 매개된 하류의 경로, 예컨대, 수용체 결합 및/또는 CCR8 또는 이의 대사물질에 대한 세포 반응의 유도(예를 들어, 면역억제)를 비롯한 CCR8 생물학적 활성을 차단하거나, 길항하거나, 억제하거나, 저해하거나 감소시키는 항체(예를 들어, 리간드 결합, G-단백질 신호전달의 활성화)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 양상에서, 본 개시내용에 의해 제공되는 항-CCR8 항체는 인간 CCR8에 결합하고, 리간드(예를 들어, CCL1)에 대한 인간 CCR8의 결합 또는 CCR8과 G-단백질 사이의 상호작용을 방지하거나, 차단하거나 저해한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 CCL1에 대한 인간 CCR8의 결합을 방지하거나, 차단하거나 또는 저해한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 CCL8에 대한 인간 CCR8의 결합을 방지하거나, 차단하거나 또는 저해한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 CCL16에 대한 인간 CCR8의 결합을 방지하거나, 차단하거나 또는 저해한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 CCL18에 대한 인간 CCR8의 결합을 방지하거나, 차단하거나 또는 저해한다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 2개의 경쇄 폴리펩타이드 및 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 전체 항체를 지칭한다. 전체 항체는 IgM, IgG, IgA, IgD 및 IgE 항체를 포함하는 상이한 항체 아이소타입을 포함한다. 용어 "항체"는 다클론성 항체, 단클론성 항체, 키메라화된 또는 키메라 항체, 인간화된 항체, 영장류화된 항체, 탈면역화된 항체 및 완전 인간 항체를 포함한다. 항체는 임의의 다양한 종, 예를 들어, 포유류, 예컨대, 인간, 비-인간 영장류(예를 들어, 오랑우탄, 개코원숭이 또는 침팬지), 말, 소, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이, 토끼, 기니피그, 게르빌루스쥐, 햄스터, 랫트 및 마우스에서 만들어지거나 이들로부터 유래될 수 있다. 항체는 정제된 항체 또는 재조합 항체일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "항체 단편", "항원-결합 단편" 또는 유사한 용어는 표적 항원(예를 들어, CCR8)에 결합하는 능력을 보유하고 표적 항원의 활성을 저해하는 항체의 단편을 지칭한다. 이러한 단편은, 예를 들어, 단일쇄 항체, 단일쇄 Fv 단편(scFv), Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편, 또는 $F(ab')_2$ 단편을 포함한다. scFv 단편은 scFv가 유래된 항체의 중쇄와 경쇄 가변 영역을 둘 다 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄이다. 또한, 인트라바디, 미니바디, 트라이어바디(triabody) 및 다이어바디(diabody)는 또한 항체의 정의에 포함되고, 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 문헌[Todorovska et al., (2001) *J. Immunol. Methods* 248(1):47-66; Hudson and Kortt, (1999) *J. Immunol. Methods* 231(1):177-189; Poljak, (1994) *Structure* 2(12):1121-1123; Rondon and Marasco, (1997) *Annu. Rev. Microbiol.* 51:257-283]을 참조하며, 이들 각각의 개시내용은 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "항체 단편"은 또한, 예를 들어, 단일 도메인 항체, 예컨대, 낙타과 단일 도메인 항체를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Muyldermans et al., (2001) *Trends Biochem. Sci.* 26:230-235; Nuttall et al., (2000) *Curr. Pharm. Biotech.* 1:253-263; Reichmann et al., (1999) *J. Immunol. Meth.* 231:25-38]; PCT 출원 공개 번호 WO 94/04678 및 WO 94/25591; 및 미국 특허 제6,005,079호를 참조하며, 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 단일 도메인 항체가 형성되도록 변형을 갖는 2개의 VH 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체를 제공한다.

[0092] 일부 양상에서, 항원-결합 단편은 중쇄 폴리펩타이드의 가변 영역 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 항원-결합 단편은 항체의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드의 CDR을 포함한다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "이중특이성" 또는 "2작용성 항체"는 2개의 상이한 중쇄/경쇄쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 혼성 항체를 지칭한다. 이중특이성 항체는 Fab' 단편의 하이브리도마 또는 연결의 융합을 포함하는 다양한 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Songsivilai & Lachmann, (1990)

Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., (1992) *J. Immunol.* 148:1547-1553]을 참조한다.

[0094] 전통적으로, 이중특이성 항체의 재조합체 생성은 2개의 면역글로불린 중쇄/경쇄쌍의 공동 발현에 기반하며, 2개의 중쇄/경쇄 쌍은 상이한 특이성을 갖는다(Milstein and Cuello, (1983) *Nature* 305:537-539). 목적하는 결합 특이성(항체-항원 조합 부위)을 갖는 항체 가변 도메인은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합될 수 있다. 중쇄 가변 영역의 융합은 바람직하게는 힌지, CH2 및 CH3 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인과의 융합이다. 이중특이성 항체를 생성하기 위한 예시적인 현재 공지된 방법의 추가적인 상세한 설명을 위해, 예를 들어, 문헌[Suresh et al., (1986) *Methods Enzymol.* 121:210; PCT Publication No. WO 96/27011; Brennan et al., (1985) *Science* 229:81; Shalaby et al., *J. Exp. Med.* (1992) 175:217-225; Kostelny et al., (1992) *J. Immunol.* 148(5):1547-1553; Hollinger et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Gruber et al., (1994) *J. Immunol.* 152:5368; 및 Tutt et al., (1991) *J. Immunol.* 147:60]을 참조한다. 이중특이성 항체는 또한 가교된 또는 이형접합체 항체를 포함한다. 이형접합체 항체는 임의의 편리한 가교 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 적합한 가교제는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 다수의 가교 기법과 함께 미국 특허 제4,676,980호에 개시되어 있다.

[0095] 재조합 세포 배양물로부터 이중특이성 항체 단편을 직접 제조 및 단리시키기 위한 다양한 기법이 또한 기재되어 있다. 예를 들어, 이중특이성 항체는 류신 지퍼를 이용하여 생성되었다. 예를 들어, 문헌[Kostelny et al. (1992) J Immunol 148(5):1547-1553]을 참조한다. Fos 및 Jun 단백질로부터의 류신 지퍼 펩타이드는 유전자 융합에 의해 두 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결될 수 있다. 항체 동형이량체는 힌지 영역에서 환원되어 단량체를 형성하고, 이어서, 재산화되어 항체 이형이량체를 형성할 수 있다. 본 방법은 또한 항체 동형이량체의 생성에 대해 이용될 수 있다. 문헌[Hollinger et al. (1993) Proc Natl Acad Sci USA 90:6444-6448]에 기재된 "다이어바디" 기술은 이중특이성 항체 단편을 제조하기 위한 대안의 메커니즘을 제공하였다. 단편은 동일한 쇄 상의 두 도메인 사이에서 짝지어지는 것을 가능하게 하기에는 너무 짧은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 따라서, 하나의 단편의 VH 및 VL 도메인은 다른 단편의 상보성 VL 및 VH 도메인과 짝지어지도록 강제되고, 이에 의해 2개의 항원-결합 부위를 형성한다. 단일쇄 Fv(scFv) 이량체의 사용에 의해 이중특이성 항체 단편을 제조하기 위한 다른 전략이 또한 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Gruber et al. (1994) J Immunol 152:5368]을 참조한다. 대안적으로, 항체는, 예를 들어, 문헌[Zapata et al. (1995) Protein Eng. 8(10):1057-1062]에 기재된 바와 같이 "선형 항체"일 수 있다. 간단히 말해서, 이들 항체는 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 탠덤 Fd 세그먼트(VH-CH1-VH-CH1)의 쌍을 포함한다. 선형 항체는 이중특이성 또는 단일특이성일 수 있다.

[0096] 2 초과의 결합가를 갖는 항체(예를 들어, 삼중특이성 항체)가 상정되고, 예를 들어, 문헌[Tutt et al. (1991) J Immunol 147:60]에 기재되어 있다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "이중파라토프"는 단일 항원, 예를 들어, 폴리펩타이드, 표적 상의 2개의 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일부 양상에서, 이중파라토프 항체는 제1 항원-결합 영역 및 제2 항원-결합 영역을 포함하되, 제1 항원-결합 영역은 제1 에피토프에 결합하고, 제2 항원-결합 영역은 동일한 항원 상의 제2 에피토프에 결합한다.

[0098] 본 개시내용은 또한 다중 특이성 항체의 변이체 형태, 예컨대, 문헌[Wu et al. (2007) Nat Biotechnol 25(11):1290-1297]에 기재된 이중 가변 도메인 면역글로불린(DVD-Ig) 분자를 포함한다. 두 상이한 모 항체로부터의 두 상이한 경쇄 가변 도메인(VL)이 직접적으로 또는 재조합 DNA 기법에 의해 짧은 링커를 통해 탠덤으로 연결된 후에 경쇄 불변 도메인이 연결되도록 DVD-Ig 분자가 설계된다. 유사하게, 중쇄는 탠덤으로 연결된 두 상이한 중쇄 가변 도메인(VH), 다음에 불변 도메인 CH1 및 Fc 영역을 포함한다. 2개의 모 항체로부터의 DVD-Ig 분자의 제조 방법은, 예를 들어, PCT 공개 번호 WO 08/024188 및 WO 07/024715에 추가로 기재되어 있다. 일부 양상에서, 이중특이성 항체는, 제2 특이성을 갖는 경쇄 가변 영역이 전체 항체의 중쇄 가변 영역에 융합되는 Fabs-in-Tandem 면역글로불린이다. 이러한 항체는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2015/103072에 기재되어 있다.

[0099] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "암 항원" 또는 "종양 항원"은 (i) 종양-특이적 항원, (ii) 종양-연관 항원, (iii) 종양-특이적 항원을 발현시키는 세포, (iv) 종양-연관 항원을 발현시키는 세포, (v) 종양 상의 배아 항원, (vi) 자가 종양 세포, (vii) 종양-특이적 막 항원, (viii) 종양-연관 막 항원, (ix) 성장 인자 수용체, (x) 성장 인자 리간드, 및 (xi) 암과 연관된 항원 또는 항원-제시 세포 또는 물질의 임의의 다른 유형을 지칭한다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "암-특이적 면역 반응"은 종양, 암 세포 또는 암 항원의 존재에 의해

유도된 면역 반응을 지칭한다. 특정 양상에서, 반응은 항원 특이적 림프구의 증식을 포함한다. 특정 양상에서, 반응은 항체 및 T-세포 수용체의 발현 및 상향조절 및 림포카인, 케모카인 및 사이토카인의 방출을 포함한다. 선천성 면역계와 후천성 면역계는 둘 다 종양, 암 세포 또는 암 항원에 대한 항원 반응을 개시하도록 상호작용한다. 특정 양상에서, 암-특이적 면역 반응은 T 세포 반응이다.

[0101] 용어 "암종"은 당업계에서 인식되며, 호흡계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종 및 흑색종을 포함하는 상피 또는 내분비 조직의 악성종양을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체는 신장 암종 또는 흑색종을 포함하는 임의의 암 유형, 또는 임의의 바이러스 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이들이 발생될 고위험에 있을 수 있는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 암종은 자궁경부, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소의 조직으로부터 형성되는 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 암성 및 육종성 조직으로 구성된 악성 종양을 포함하는 암육종을 포함한다. "선암종"은 선상(glandular) 조직으로부터 유래되거나 종양 세포가 인식 가능한 선상 구조를 형성하는 암종을 지칭한다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "CCR8" 또는 "C-C 케모카인 수용체 8형"은 G-단백질 결합 수용체를 지칭한다. CCR8은 적어도 4가지의 리간드를 갖는 것으로 알려져 있다: CCL1, CCL8, CCL16 및 CCL18. CCL1은 STAT3-의존적 방식으로 CCR8, FOXp3, CD39, 그랜자임 B, 및 IL-10 발현을 유도함으로써 인간 Treg 세포를 강화하는 것으로 생각된다. 예를 들어, 문헌[Barsheshet et al., *PNAS 114(23)*:6086-91 (June 6, 2017)]을 참조한다. CCR8은 주로 Treg 세포 상에서 그리고 TH2 세포, 단핵구 세포, NK 세포 및 $CD8^+$ 세포의 작은 분획 상에서 보다 적은 정도로 발현된다. CCR8은 G-단백질과 상호작용하는, 7개의 막관통 도메인, 세포외 N-말단의 도메인(서열번호 172) 및 세포내 C-말단의 도메인을 갖는 막관통 수용체이다. 인간 CCR8에 대한 아미노산 서열(UniProt P51685; 서열번호 171)은 이하의 표 1에 나타낸다.

표 1

인간 CCR8 서열. N-말단의 세포외 도메인(서열번호 172)은 밑줄표시된다.

[0103]

MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPCDAELIQTNGKLLLAVFYCLLFVFSLLGNSLVILV LVVCKKLRSITDVYLLNLALSDLLFVFSFPFQTYYLLDQWVFGTVMCKVVSGFYYIGF YSSMFFITLMSVDRYLAVVHAVYALKVRTIRMGTTLCLAVWLTAIMATIPLLVFYQV ASEDGVLQCYSFYNQQTLKWKIFTNFKMNILGLLIPFTIFMFCYIKILHQLKRCQNHNK TKAIRLVLIVVIASLLFWVPFNVVLFLTSLHSMHILDGCSISQQLTYATHVTEIISFTHCC VNPVIYAFVGEKFKKHLSEIFQKSCSQIFNYLGRQMPRESCEKSSSCQQHSSRSSSVDYI L (서열번호 171)

[0104] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "경쟁하다"는 동일한 에피토프에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항원-결합 단백질(예를 들어, 면역글로불린, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)과 관련하여 사용될 때, 분석(예를 들어, 경쟁적 결합 분석; 교차-차단 분석)에 의해 결정되는 바와 같은 항원-결합 단백질 사이의 상호작용을 지칭하되, 시험 항원-결합 단백질(예를 들어, 시험 항체)는 공통 항원(예를 들어, CCR8 또는 이의 단편)에 대한 기준 항원-결합 단백질(예를 들어, 기준 항체)의 특이적 결합을 저해한다(예를 들어, 감소 또는 차단한다).

[0105] 지정된 폴리펩타이드 또는 단백질"로부터 유래된" 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 폴리펩타이드 유래를 지칭한다. 바람직하게는, 특정 서열로부터 유래된 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 해당 서열 또는 이의 일부에 대해 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖되, 부분은 적어도 10 내지 20개의 아미노산, 바람직하게는 적어도 20 내지 30개의 아미노산, 더 바람직하게는 적어도 30 내지 50개의 아미노산으로 이루어지거나, 또 다르게는 서열에 그의 유래를 갖는 것으로 당업자에 의해 확인 가능하다. 다른 펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 개시 폴리펩타이드에 비해 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 또는 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입 또는 결실을 갖는 하나 이상의 아미노산 잔기를 가질 수 있다.

[0106] 폴리펩타이드는 천연유래가 아닌 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 변이체는 필수적으로 개시 분자와의 100% 서열 동일성 또는 유사성을 갖는다. 특정 양상에서, 변이체는, 예를 들어, 변이체 분자의 길이에 걸쳐, 개시 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 약 75%에서 100% 미만, 더 바람직하게는 약 80%에서 100% 이하, 더 바람직하게는 약 85%에서 100% 이하, 더 바람직하게는 약 90%에서 100% 미만(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%) 및 바람직하게는 약 95%에서 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0107] 특정 양상에서, 본 개시내용의 항체는 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다. 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은 클로닝, 유전자 요법, 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, 이를 필요로 하는 숙주의 DNA 백신접종, 항체 생성, 예를 들어, 수동 면역, PCR, 프라이머 및 프로브 생성 등을 포함하는 다수의 적용에 유용할 수 있다.

[0108] 또한 당업자는 본 명세서에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 항체가 이들이 유래된 천연 유래 또는 천연 서열로부터의 서열이 달라지도록 변경되는 동시에 천연 서열의 바람직한 활성은 유지할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, "비필수" 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변화를 야기하는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 치환이 생성될 수 있다. 돌연변이는 표준 기법, 예컨대, 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다.

[0109] 본 명세서에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 항체는 하나 이상의 아미노산 잔기에서, 예를 들어, 필수 또는 비필수 아미노산 잔기에서 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하는, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당업계에서 정의된다. 따라서, 결합 폴리펩타이드에서 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 특정 양상에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성물이 다른 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 특정 양상에서, 돌연변이는 암호화 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로, 예컨대, 포화 돌연변이에 의해 도입될 수 있고, 얻어진 돌연변이체는 본 발명의 결합 폴리펩타이드 내로 혼입되고 목적하는 표적에 결합하는 이들의 능력에 대해 선별될 수 있다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "교차 반응하다"는 상이한 종으로부터의 CCR8에 결합하는 본 개시내용의 항체의 능력을 지칭한다. 예를 들어, 인간 CCR8에 결합하는 본 개시내용의 항체는 또한 CCR8의 다른 종에 결합할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 교차 반응성은 결합 분석(예를 들어, SPR, ELISA)에서 정제된 항원과의 특이적 반응성 또는 CCR8을 생리적으로 발현시키는 세포에 대한 결합 또는 다르게는 기능적 상호작용을 검출함으로써 측정된다. 교차 반응성을 결정하는 방법은, 예를 들어, BIACORE™ 2000 SPR 기기(스웨덴 웁살라에 소재한 BIACORE AB)를 이용하는 Biacore™ 표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석, 또는 유세포측정 기법에 의해, 본 명세서에 기재된 바와 같은 표준 결합 분석을 포함한다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "세포독성 T 림프구(CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 $CD8^+$ T 세포에 의해 주로 매개된다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "EC_{50}"은 시험관내 또는 생체내 분석에서 반응을 유도하고, 최대 반응의 50%, 즉, 최대 반응과 기준선 사이의 중간인 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 농도를 지칭한다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투약량"은 목적하는 효과를 달성하거나 또는 적어도 부분적으로 달성하는 데 충분한 양으로서 정의된다. 용어 "치료적 유효 용량"은 질환을 이미 앓고 있는 환자에서 질환 및 이의 합병증을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지하는 데 충분한 양으로서 정의된다. 이를 위해 효과적인 양은 치료 중인 장애의 중증도 및 환자 자신의 면역계의 일반적 상태에 따를 것이다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정소"는 면역글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 용어 "에피토프 맵핑"은 표적 단백질 항원 상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합 부위 또는 에피토프를 확인하는 과정 또는 방법을 지칭한다. 에피토프 맵핑 방법 및 기법은 본 명세서에 제공된다. 에피토프는 인접한 아미노산 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접한 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로는 변성 용매에 대한 노출 시 유지되는 반면, 전형적으로는 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 변성 용매에 의한 처리 시 상실된다. 에피토프는 독특한 공간 입체구조에서 전형적으로는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산을 포함한다. 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되는 것을 결정하는 방법(즉, 에피토프 맵핑)은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 예를 들어, 면역블롯팅 및 면역침전 분석을 포함하되, CCR8로부터의 중복 또는 인접한 펩타이드는 주어진 항-CCR8 항체와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 입체구조를 결정하는 방법은 당업계의 기법 및 본 명세서에 기재된 것, 예를 들어, x-선 결정학 및 2-차원 핵 자기 공명을 포함한다(예를 들

어, 문헌[*Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,* Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0115] 또한 본 명세서에 기재된 특정 항체에 의해 인식되는 에피토프의 모두 또는 일부(예를 들어, 동일한 또는 중복 영역 또는 영역 사이의 또는 걸쳐 있는 영역)를 포함하는 CCR8 상의 에피토프에 결합하는 항체가 본 개시내용에 의해 포함된다.

[0116] 또한 인간 CCR8에 대한 결합에 대해 본 명세서에 기재된 항체와 경쟁하는 동일한 에피토프 및/또는 항체에 결합하는 항체가 본 개시내용에 의해 포함된다. 동일한 에피토프를 인식하거나 결합과 경쟁하는 항체는 일상적 기술을 이용하여 확인될 수 있다. 이러한 기법은, 예를 들어, 표적 항원에 대한 다른 항체의 결합을 차단하는 하나의 항체의 능력을 나타내는 면역분석, 즉, 경쟁적 결합 분석을 포함한다. 경쟁적 결합은 시험 하의 면역글로불린이 공통 항원, 예컨대, CCR8에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 저해하는 분석에서 결정된다. 수많은 유형의 경쟁적 결합 분석, 예를 들어: 고체상 직접 또는 간접 방사면역(RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역분석(EIA), 샌드위치 경쟁 분석(문헌[Stahli *et al.*, *Methods in Enzymology* 9:242 (1983)]); 고체상 직접 바이오틴-아비딘 EIA(문헌[Kirkland *et al.*, *J. Immunol.* 137:3614 (1986)]); 고체상 직접 표지 분석, 고체상 직접 표지 샌드위치 분석(문헌[Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988)]); I-125 표지를 이용하는 고체상 직접 표지 RIA(문헌[Morel *et al.*, *Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988)] 참조); 고체상 직접 바이오틴-아비딘 EIA(Cheung *et al.*, *Virology* 176:546 (1990)); 및 직접 표지 RIA. (Moldenhauer *et al.*, *Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990))이 공지되어 있다. 전형적으로는, 이러한 분석은 이들 중 하나를 보유하는 고체 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원, 비표지 시험 면역글로불린 및 표지된 기준 면역글로불린의 사용을 수반한다. 경쟁적 저해는 시험 면역글로불린의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 보통 시험 면역글로불린은 과량으로 존재한다. 보통, 경쟁 항체가 과량으로 존재할 때, 이는 공통 항체에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 적어도 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 75% 이상만큼 저해할 것이다.

[0117] 다른 기법은, 예를 들어, 에피토프 맵핑 방법, 예컨대, 에피토프의 원자 분해능을 제공하는 항원:항체 복합체 결정의 x-선 분석 및 항원:항체 상호작용의 입체구조 및 역학을 연구하는 수소/중수소(H/D)와 조합된 질량 분석법을 포함한다. 다른 방법은 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실이 종종 에피토프 성분의 표시로 간주되는 경우에, 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변형에 대한 항체의 결합을 모니터링한다. 추가로, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법이 또한 사용될 수 있다. 이들 방법은 조합 파지 디스플레이 펩타이드 라이브러리로부터의 친화도 단리물 특이적 짧은 펩타이드에 대한 관심 대상의 항체의 능력에 따른다. 이어서, 펩타이드는 펩타이드 라이브러리를 선별하기 위해 사용되는 항체에 대응하는 에피토프의 정의에 대한 단서로서 간주된다. 에피토프 맵핑을 위해, 입체구조적 불연속 에피토프를 맵핑하기 위해 나타낸 컴퓨터 알고리즘이 또한 개발되었다.

[0118] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "Fc-매개 효과기 기능" 또는 "Fc 효과기 기능"은 항체의 1차 기능 및 목적 이외의 항체의 생물학적 활성을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 작용제 항체의 효과기 기능은 표적 단백질 또는 경로의 활성화 이외의 생물학적 활성이다. 항체 효과 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; Fc 수용체를 발현시키는 혈소판의 활성화 결여; 및 B 세포 활성화를 포함한다. 다수의 효과기 기능은 Fcɣ 수용체에 대한 Fc 결합에 의해 시작한다. 일부 양상에서, 종양 항원-표적화 항체는 효과기 기능, 예를 들어, ADCC 활성을 갖는다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 종양 항원-표적화 항체는 불변 영역의 비변형 형태에 비해 증가된 효과기 기능(예를 들어, ADCC를 매개하는 증가된 능력)을 갖는 변이체 불변 영역을 포함한다.

[0119] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "Fc 수용체"는 체의 Fc 영역에 의해 결합된 면역 효과기 세포 표면 상에서 발견되는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 양상에서, Fc 수용체는 Fcɣ 수용체이다. Fcɣ 수용체의 3가지 하위 부류, 즉, FcɣRI(CD64), FcɣRII(CD32) 및 FɣcRIII(CD16)이 있다. 모두 4가지 IgG 아이소타입(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)은 Fc 수용체 FcɣRI, FcɣRIIA 및 FcɣRIIIA에 결합하고, 이를 활성화시킨다. FcɣRIIB는 저해 수용체이고, 따라서, 이 수용체에 대한 항체 결합은 보체 및 세포 반응을 활성화시키지 않는다. FcɣRI는 단량체 형태로 IgG에 결합하는 고친화도 수용체이고, FcɣRIIA 및 FcɣRIIA는 다량체 형태로만 IgG에 결합하는 저친화도 수용체이며, 약간 더 낮은 친화도를 갖는다. Fc 수용체 및/또는 C1q에 대한 항체의 결합은 Fc 영역 내의 특정 잔기 또는 도메인에 의해 좌우된다. 결합은 또한 힌지 영역 내에 그리고 항체의 CH2 부분 내에 위치된 잔기에 따른다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 항체의 작용적 및/또는 치료적 활성은 Fc 수용체(예를

들어, FcγR)에 대한 Fc 영역의 결합에 따른다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 항체의 작용적 및/또는 치료적 활성은 Fc 수용체(예를 들어, FcγR)에 대한 Fc 영역의 결합에 의해 향상된다.

[0120] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열의 가변 및 불변 영역(존재하는 경우)을 갖는 항체를 포함한다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Lonberg et al., (1994) *Nature* 368(6474): 856-859); Lonberg, (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg & Huszar, (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93, 및 Harding & Lonberg, (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546]). 그러나, 용어 "인간 항체"는 다른 포유류 종, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열(즉, 인간화된 항체) 상에 접합된 항체를 포함하지 않는다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "인간화된"은 비-인간 항체의 CDR 도메인 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 면역글로불린으로부터 유래된 대응하는 아미노산으로 대체되는 항체를 지칭한다. 항체의 인간화된 형태의 일부 실시형태에서, CDR 도메인 밖의 아미노산의 일부, 대부분 또는 모두가 인간 면역글로불린으로부터의 아미노산으로 대체된 반면, 하나 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변하지 않는다. 아미노산의 작은 첨가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 특정 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 허용 가능하다. "인간화된" 항체는 본래 항체와 유사한 항원 특이성을 보유한다.

[0122] "키메라 항체"는 가변 영역이 하나의 종으로부터 유래되고, 불변 영역이 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대, 가변 영역이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역이 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0123] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "이종 항체"는 이러한 항체를 생산하는 유전자이식 비인간 유기체와 관련하여 정의된다. 이 용어는 유전자이식 비인간 동물로 이루어지지 않은 유기체에서 발견된 것, 및 일반적으로 유전자이식 비-인간 동물이 아닌 종으로부터 유래된 것에 대응하는 아미노산 서열 또는 암호화 핵산 서열을 갖는 항체를 지칭한다.

[0124] 용어 "면역 반응을 유도하는" 및 "면역 반응을 향상시키는"은 상호 호환적으로 사용되며, 정 항원에 대한 면역반응(즉, 수동 또는 적응)의 자극을 지칭한다. CDC 또는 ADCC를 유도하는 것에 대해 사용되는 용어 "유도하다"는 특정 직접 세포 사멸 메커니즘의 자극을 지칭한다.

[0125] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "면역원성 세포사"(대안적으로 "면역원성 세포자멸사"로도 알려짐)는 면역원성방식으로(예를 들어, 식세포작용에 의해) 종양 세포의 면역원성 증가 및 종양 세포의 사멸을 초래하는, 종양 세포로부터의 손상-연관 분자 패턴(DAMP) 분자(예를 들어, 아데노신 삼인산염, ATP)의 프리모템(pre-mortem) 발현 및 방출을 유도하는 하나 이상의 신호전달 경로의 활성화와 연관된 세포사 양상을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "면역원성 세포사-유도제"는 면역원성 세포사 과정, 경로 또는 양상을 유도하는 화학적, 생물학적 또는 약학적 제제를 지칭한다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "저해하다", "감소시키다" 또는 "차단하다"는 (예를 들어, 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3의 인간 CCR8-매개 인산화의 저해 또는 감소에 관해) 상호 호환적으로 사용되며, 부분적 및 경쟁적 저해/차단을 모두 포함한다. CCR8의 저해/차단은 해 또는 차단 없이 생기는 활성의 정상 수준 또는 유형을 감소 또는 변경시킨다. 저해 및 차단은 또한 항-CCR8 항체와 접촉되지 않은 CCR8에 비해 항-CCR8 항체와 접촉될 때 CCR8의 결합 친화도에서 임의의 측정 가능한 감소를 포함하고, 예를 들어, CCR8의 결합을 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%만큼 저해하는 것으로 의도된다.

[0127] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "성장을 저해하다"는 (예를 들어, 종양 또는 세포, 예를 들어, 종양 세포에 관해) 종양 또는 세포 성장의 임의의 측정 가능한 감소, 예를 들어, 종양 성장의 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 100%만큼의 저해를 포함하는 것으로 의도된다.

[0128] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "예방을 필요로 하는", "치료를 필요로 하는" 또는 "이를 필요로 하는" 대상체는 적절한 의료인(예를 들어, 인간의 경우에 의사, 간호사 또는 간병인; 비인간 동물의 경우에 수의사)의 판단에 의해 주어진 치료(예컨대 항-CCR8 항체를 포함하는 조성물에 의한 치료)로부터 합리적으로 유익을 얻는 자를 지칭한다.

[0129] 용어 "생체내"는 살아있는 유기체에서 생기는 과정을 지칭한다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체(예를 들어, 인간 CCR8에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 CCR8 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음)를 지칭하는 것으로 의도된다. 그러나, 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 상이한 종으로부터의 다른 CCR8 단백질에 대해 교차 반응성을 가질 수 있다. 그러나, 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 특이적 결합 분석에서 인간 CCR8에 대해 특이적 결합을 계속해서 나타낸다. 또한, 단리된 항체는 전형적으로 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없다. 일부 양상에서, 상이한 CCR8 특이성을 갖는 "단리된" 항체의 조합은 잘 정의된 조성물에서 조합된다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "단리된 핵산 분자"는 CCR8에 결합하는 항체 또는 항체 부분(예를 들어, V_H, V_L, CDR3)을 암호화하는 핵산을 지칭하며, 항체 또는 항체 부분을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 CCR8 이외의 항원에 결합하는 항체 또는 항체 부분을 암호화하는 다른 뉴클레오타이드 서열이 없고, 다른 서열이 인간 게놈 DNA에서 핵산에 자연적으로 측접할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들어, **표 8**에 제시된 서열로부터 선택된 서열은 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체 단클론성 항체의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L) 가변 영역을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 대응한다.

[0132] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "아이소타입"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 암호화된 항체 부류(예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 일부 양상에서, 본 개시내용의 인간 단클론성 항체는 IgG1 아이소타입을 갖는다. 일부 양상에서, 본 개시내용의 인간 단클론성 항체는 IgG2 아이소타입을 갖는다. 일부 양상에서, 본 개시내용의 인간 단클론성 항체는 IgG3 아이소타입을 갖는다. 일부 양상에서, 본 개시내용의 인간 단클론성 항체는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 항체 아이소타입(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1 IgA2, IgD 및 IgE)의 식별은 당업계에서 일상적이며, 공지된 항체, 공개된 Fc 변이체 서열 및 보존된 서열과의 서열 정렬의 조합을 통상적으로 수반한다.

[0133] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "KD" 또는 "K_D"는 항체와 항원 사이의 결합 반응의 평형상태 해리 상수를 지칭한다. K_D의 값은 항체 오프-속도(off-rate) 상수(kd) 대 항체 온 속도(on-rate) 상수(ka)의 비의 수치적 표현이다. K_D의 값은 항원에 대한 항체의 결합 친화도와 반비례 관계가 있다. K_D 값이 작을수록 이의 항원에 대한 항체의 친화도가 크다. 친화도는 리간드에 대한 단일 분자의 결합 강도이고, 이분자 상호작용의 강도를 평가하고 순위를 매기는 데 사용되는 평형 해리 상수(K_D)에 의해 전형적으로 측정 및 보고된다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "kd" 또는 "k_d"(대안적으로 "koff" 또는 "k_{off}")는 항체/항원 복합체로부터의 항체의 해리를 위한 오프-속도 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. k_d의 값은 초당 붕괴 또는 해리되는 복합체 분획의 수치적 표현이며, 단위 sec^{-1}로 표현된다.

[0135] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "ka" 또는 "k_a"(대안적으로 "kon" 또는 "k_{on}")는 항원과 항체의 결합을 위한 온-속도 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. ka의 값은 체 및 항원의 1몰(1M) 용액 중 초당 형성된 항체/항원 복합체 수의 수치적 표현이며, 단위 $M^{-1}sec^{-1}$로 표현된다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "림프구"는 신체의 면역 방어에 관련된 백혈구 유형을 지칭한다. 2가지 주요 유형의 림프구: B-세포 및 T-세포가 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "종양-침윤성 림프구"("TIL"로 약칭) 또는 "종양-침윤성 Treg"는, 예를 들어, 종양 덩어리 내에 위치된 종양 세포와 관련된 림프구 또는 Treg를 각각 지칭한다.

[0137] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "연결된", "융합된" 또는 "융합"은 상호 호환적으로 사용된다. 이들 용어는 화학적 접합 또는 재조합 수단을 포함하는 어떤 수단에 의한 둘 이상의 요소, 성분 또는 도메인의 결합을 지칭한다. 화학적 접합 방법(예를 들어, 이형이작용성 가교제)은 당업계에 공지되어 있다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "단클론성 항체"는 특정 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내는 항체를 지칭한다. 따라서, 용어 "인간 단클론성 항체"는 단일 결합 특이성을 나타내고 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 선택적 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 일부 양상에서, 인간 단클론성 항체는 불멸 세포에 융합된 인간 중쇄 이식유전자 및 경쇄 이식유전자를 포함하는 게놈을 갖는 유전자이식 비-인간 동물, 예를 들어, 유전자이식 마우스로부터 얻은 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성된다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "자연 살해(NK) 세포"는 세포독성 림프구 유형을 지칭한다. 이들은 특정 종양 세포를 사멸시키고 바이러스 및 기타 세포내 병원균에 대한 선천성 면역에서 뿐만 아니라 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)에서 중요한 역할을 하는 거대한, 보통 과립의, 비-T, 비-B 림프구이다.

[0140] 대상에 적용되는 바와 같은 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "천연-유래"는 대상에 자연적으로 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 연구실에서 사람에 의해 의도적으로 변형된 적이 없는 유기체(바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 천연-유래이다.

[0141] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "핵산"은 단일- 또는 이중- 가닥 형태 중 하나로 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이의 중합체에 관한 것이다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 상기 용어는 기준 핵산으로서 유사한 결합 특성을 갖고 천연 유래 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 알려진 유사체를 함유하는 핵산을 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 보존적으로 변형된 이의 변이체(예를 들어, 축퇴 코돈 치환) 및 상보성 서열뿐만 아니라 분명하게 표시된 서열을 암묵적으로 포함한다. 구체적으로는, 축퇴 코돈 치환은 나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985; 및 Cassol et al, 1992; Rossolini et al, Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994). 아르기닌 및 류신에 대해, 제2 염기에서의 변형은 또한 보존적일 수 있다. 용어 핵산은 유전자, cDNA 및 유전자에 의해 암호화된 mRNA와 상호 호환적으로 사용된다.

[0142] 본 명세서에 사용되는 폴리뉴클레오타이드는 비변형 RNA 또는 DNA 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오타이드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드로 구성될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 단일- 및 이중-가닥 DNA, 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물인 DNA, 단일- 및 이중-가닥 RNA, 및 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물인 RNA, 단일- 가닥 또는, 더 전형적으로는 이중-가닥 또는 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 혼성 분자로 구성될 수 있다. 추가로, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 또는 DNA 또는 RNA와 DNA를 둘 다 포함하는 삼중-가닥 영역으로 구성될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한 안정성을 위해 또는 다른 이유로 변형된 하나 이상의 변형된 염기 또는 DNA 또는 RNA 골격을 포함할 수 있다. "변형된" 염기는, 예를 들어, 트라이틸화된 염기 및 흔치 않은 염기, 예컨대 이노신을 포함한다. DNA 및 RNA에 대해 다양한 변형이 이루어질 수 있고; 따라서, "폴리뉴클레오타이드"는 화학적, 효소적 또는 대사적으로 변형된 형태를 포괄한다.

[0143] 핵산은 다른 핵산 서열과의 기능적 관계로 위치될 때 "작동 가능하게 연결된다". 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다. 전사 조절 서열에 대해, 작동 가능하게 연결된은 인접해 있고 리딩 프레임 내에 있는 2개의 단백질 암호화 영역에 필수적인 경우에 연결되어 있는 DNA 서열이 인접해 있다는 것을 의미한다. 전환 서열에 대해, 작동 가능하게 연결된은 서열이 전환 재조합(switch recombination)을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0144] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "비경구 투여," "비경구로 투여되는" 및 기타 문법적으로 동일한 어구는 보통 주사에 의하는 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 지칭하며, 정맥내, 비강내, 안구내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척주내, 경막외, 대뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0145] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "환자"는 예방적 또는 치료적 처치를 받는 인간 및 기타 포유류 대상체를 포함한다.

[0146] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열과 관련하여 "동일성 백분율"이라는 용어는 이하에 기재되는 서열 비교 알고리즘(예를 들어, BLASTP 및 BLASTN 또는 당업자가 이용 가능한 기타 알고리즘) 중 하나를 이용하여 또는 시각적 검사에 의해 측정하여, 최대 대응도에 대해 비교되고 정렬될 때 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 구체화된 백분율을 갖는 둘 이상의 서열 또는 하위 서열을 지칭한다. 적용에 따라서, "동일성 백분율"은, 예를 들어, 기능성 도메인에 대해 비교 중인 서열 영역에 걸쳐 존재할 수 있거나, 또는 대안적으로 비교될 두 서열의 전장에 걸쳐 존재할 수 있다. 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열은 시험 서열이 비교되는 기준 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 이용할 때, 시험 및 기준 서열은 컴퓨터에 입력되고, 필요한 경우 하위서열 좌표가 지정되며, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터가 지정된다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 지정된 파라미터에 기반하여, 기준 서열에 대해 시험 서열(들)에 대한 서열 동일성 백분율을 계산한다.

[0147] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 예를 들어, 문헌[Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)]의 국소 상동성 알고리즘에 의해, 문헌[Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)]의 유사성 방법을 위한 검색에 의해,이들 알고리즘의 컴퓨터화된 실행(Wisconsin Genetics Software Package의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA, 위스콘신주 메디슨 사이언스 드라이브 575에 소재한 Genetics Computer Group)에 의해 또는 시각적 검사(일반적으로 문헌[Ausubel et al., 이하 참조] 참조)에 의해 수행될 수 있다.

[0148] 서열 동일성 및 서열 유사성 백분율을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 일례는 문헌[Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]에 기재된 BLAST 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물정보센터(National Center for Biotechnology Information) 웹사이트를 통해 공개적으로 이용 가능하다.

[0149] 본 명세서에 일반적으로 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 유해/유익비에 비례한 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직, 기관 및/또는 체액과 접촉하여 사용하기에 적합한 해당 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[0150] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 생리적으로 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 지칭하고, 이들을 포함한다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 산 부가염 또는 염기 부가염을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) *J Pharm Sci* 66:1-19] 참조).

[0151] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기는 대응하는 천연 유래 아미노산 잔기의 인공의 화학적 모방체인 아미노산 중합체뿐만 아니라 천연 유래 아미노산 중합체 및 비천연 유래 아미노산 중합체에 적용된다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "예방하는"은 병태에 관하 사용될 때, 조성물을 받지 않은 대상체에 비해 대상체에서의 의학적 병태 증상의 빈도를 감소시키거나, 발병을 지연시키는 조성물의 투여를 지칭한다.

[0153] 본 명세서에 기재된 임의의 단백질(항체 또는 단편)에 적용된 바와 같은 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "정제된" 또는 "단리된"은 자연적으로 수반하는 성분(예를 들어, 단백질 또는 기타 천연-유래 생물학적 또는 유기 분자), 예를 들어, 단백질을 발현시키는 원핵생물에서의 다른 단백질, 지질 및 핵산으로부터 분리 또는 정제된 폴리펩타이드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩타이드는 샘플 중 총 단백질의 적어도 60 중량%(예를 들어, 적어도 65중량%, 70중량%, 75중량%, 80중량%, 85중량%, 90중량%, 92중량%, 95중량%, 97중량% 또는 99중량%)를 구성할 때 정제된다.

[0154] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "재배열된"은 중쇄 또는 경쇄 면역글로불린 좌위의 입체배치를 지칭하되, V 세그먼트는 완전한 V_H 또는 V_L 도메인을 각각 본질적으로 암호화하는 입체구조에서 D-J 또는 J 세그먼트에 바로 인접하여 위치된다. 재배열된 면역글로불린 유전자 좌위는 생식계열 DNA와의 비교에 의해 확인될 수 있고; 재배열된 좌위는 적어도 하나의 재조합 오량체/구량체 상동성 요소를 가질 것이다.

[0155] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "재조합 숙주 세포"(또는 단순히 "숙주 세포")는 재조합 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 이러한 용어는 특정 대상체뿐만 아니라 이러한 세포의 자손을 지칭하는 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다. 특정 변형은 돌연변이 또는 환경적 영향 중 하나로 인해 다음 세대에서 일어날 수 있기 때문에, 이러한 자손은 사실 모 세포와 동일하지 않을 수도 있지만, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "숙주 세포"라는 용어의 범주 내에 여전히 포함된다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "재조합 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 모든 인간 항체, 예컨대, (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자이식 또는 트랜스염색체(transchromosomal)인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체, (b) 항체를 발현시키도록 형질전환된 숙주 세포로부터, 예를 들어, 트랜스펙토마(transfectoma)를 발현시키도록 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합적 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 생식계열 유전자에 의해 암호화되는 특정 인간 생식계열 면역글로불린 서열을 이용하는 가변 및 불변 영역을 포함하지만, 예를 들어, 항체 성숙 동안에 일어나는 후속적 재

배열 및 돌연변이를 포함한다. 당업계에 공지된 바와 같이(예를 들어, 문헌[Lonberg (2005) Nature Biotech. 23(9):1117-1125] 참조), 가변 영역은 외래 항원에 특이적인 항체를 형성하도록 재배열되는 다양한 유전자에 의해 암호화된 항원 결합 도메인을 포함한다. 재배열에 추가로, 가변 영역은 외래 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위하 다중 단일 아미노산 변화(체세포 돌연변이 또는 과돌연변이로서 지칭됨)에 의해 추가로 변형될 수 있다. 불변 영역은 항원(즉, 아이소타입 전환)에 대한 추가 반응에서 변화될 것이다. 따라서, 항원에 반응하여 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 폴리펩타이드를 암호화하는 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 분자는 본래의 핵산 분자와의 서열 동일성을 갖지 않을 수도 있지만, 대신에 실질적으로 동일하거나 유사할 것이다(즉, 적어도 80% 동일성을 가짐).

[0157] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "기준 항체"("기준 mAb"와 상호 호환적으로 사용됨) 또는 "기준 항원-결합 단백질"은 CCR8 상의 특정 에피토프에 결합하고 그 자신과 하나 이상의 별개의 항체 사이의 관계를 확립하기 위해 사용되는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하되, 관계는 CCR8 상의 동일한 에피토프에 대한 기준 항체 및 하나 이상의 별개의 항체의 결합이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어는 시험 또는 분석에서 유용한 항-CCR8 항체, 예컨대, 경쟁자로서 본 명세서에 기재된 것(예를 들어, 경쟁적 결합 분석)을 함축하되, 분석은 동일한 에피토프에 결합하는 하나 이상의 별개의 항체의 발견, 식별 또는 발생에 유용하다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합한다" 및 "특이적으로 결합한다"는 사전 결정된 항원 상의 에피토프에 대한 항체 결합을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 분석물로서 재조합 인간 CCR8 및 리간드로서 항체를 이용하여 BIACORE™ 2000 기기에서 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정될 때 대략 10^{-6}M 미만, 예컨대, 대략 10^{-7}, 10^{-8}M, 10^{-9}M 또는 10^{-10}M 미만 또는 훨씬 더 적은 평형 해리 상수(K_D)로 결합하고, 사전 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 사전 결정된 항원에 결합한다. 특정 양상에서, CCR8에 특이적으로 결합하는 항체는 대략 100nM(10^{-7}M) 미만, 선택적으로 대략 50nM(5×10^{-8}M) 미만, 선택적으로 대략 15nM(1.5×10^{-8}M) 미만, 선택적으로 대략 10nM(10^{-8}M) 미만, 선택적으로 대략 5nM(5×10^{-9}M) 미만, 선택적으로 대략 1nM(10^{-9}M) 미만, 선택적으로 대략 0.1nM(10^{-10}M) 미만, 선택적으로 대략 0.01nM(10^{-11}M) 미만 또는 훨씬 더 적은 평형, 평형 해리 상수(K_D)로 결합하고, 분석물로서 재조합 인간 CCR8 및 리간드로서 항체를 이용하여 BIACORE™ 2000 기기에서 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정할 때, 사전 결정된 항원에 대한 결합은 사전 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대한 항체의 친화도보다 적어도 2배 초과인 친화도로 일어난다. 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체"는 본 명세서에서 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"라는 용어와 상호 호환적으로 사용된다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법 및 조성물은 면역 장애를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유류 및 비포유류, 예컨대, 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.

[0160] 핵산에 대해, 용어 "실질적인 상동성"은 2개의 핵산 또는 이의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교될 때, 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실에 의해, 적어도 약 80%의 뉴클레오타이드, 보통 적어도 약 90% 내지 95%, 및 더 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 뉴클레오타이드에서 동일하다는 것을 나타낸다. 대안적으로, 실질적인 상동성은 세그먼트가 선택적 혼성화 조건 하에 가닥의 보체에 혼성화될 때 존재한다.

[0161] 두 서열 사이의 동일성 백분율은, 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다(즉, 상동성% = 동일한 위치의 #/위치의 총 #×100). 서열의 비교 및 두 서열 사이의 동일성 백분율의 결정은 이하의 비제한적 예에 기재되는 바와 같이 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다.

[0162] 두 뉴클레오타이드 서열 사이의 동일성 백분율은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 이용하여, GCG 소프트웨어 패키지(http://www.gcg.com)에서 GAP 프로그램을 이용하여 결정될 수 있다. 두 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 또한 PAM120 가중치 잔차 표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 이용하여, ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 혼입된 E. Meyers 및 W. Miller(CABIOS, 4:11-17 (1989))의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 추가로, 두 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는

4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치 중 하나를 이용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램(http://www.gcg.com에서 입수 가능)에 혼입된 Needleman 및 Wunsch(*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970)) 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0163] 본 개시내용의 핵산 및 단백질 서열은 추가로, 예를 들어, 동일성 관련 서열에 대한 공공의 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위해 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 이용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은 본 발명의 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 얻기 위해 NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 단어길이 = 12로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 발명의 단백질 분자에 상동성인 아미노산 서열을 얻기 위해 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 단어길이 = 3으로 수행될 수 있다. 비교 목적을 위해 갭화된 정렬을 얻기 위해, 갭화된 BLAST는 문헌[Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. BLAST 및 갭화된 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. http://www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0164] 핵산은 전체 세포에, 세포 용해물에 또는 부분적으로 정제되거나 또는 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 알칼리성 SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 당업계에 잘 공지된 다른 것을 포함하는 표준 기법에 의해 다른 세포 성분 또는 다른 세포 오염물질, 예를 들어, 다른 세포의 핵산 또는 단백질로부터 정제될 때, "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수하게 제공된다". 문헌[F. Ausubel, *et al.*, ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)]을 참조한다.

[0165] cDNA, 게놈 또는 이들의 혼합물로부터의 본 개시내용의 핵산 조성물은 종종 천연 서열이지만(변형된 제한 부위 등을 제외) 유전자 서열을 제공하는 표준 기법에 따라 돌연변이될 수 있다. 암호화 서열에 대해, 이들 돌연변이는 목적하는 바와 같은 아미노산 서열에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 천연 V, D, J, 상수, 전환 및 본 명세서에 기재된 다른 이러한 서열에 대해 실질적으로 상동성이거나 또는 이로부터 유래된 DNA 서열이 상정된다(여기서, "유래된"은 서열이 다른 서열과 동일하거나 또는 변형된다는 것을 나타낸다).

[0166] 용어 "T 세포"는 세포 표면 상에서 T 세포 수용체 상의 존재에 의해 다른 백혈구와 구별될 수 있는 백혈구의 유형을 지칭한다. T 헬퍼 세포(T_H 세포 또는 $CD4^+$ T 세포라고도 함) 및 아형, 예를 들어, T_H1, T_H2, T_H3, T_H17, T_H9 및 T_{FH} 세포, 세포독성 T 세포(T_C 세포, $CD8^+$ T 세포, 세포독성 T 림프구, T-살해 세포, 살해 T 세포라고도 함), 기억 T 세포 및 아형, 예를 들어, 중심 기억 T 세포(T_{CM} 세포), 효과기 기억 T 세포(T_{EM} 및 T_{EMRA} 세포), 및 잔류 기억 T 세포(T_{RM} 세포), 조절 T 세포(T_{reg} 세포 또는 억제자 T 세포라고도 함) 및 아형, 예를 들어, $CD4^+$ $FOXP3^+$ T_{reg} 세포, $CD4^+FOXP3^-$ T_{reg} 세포, Tr1 세포, Th3 세포, 및 $T_{reg}17$ 세포, 자연 살해 T 세포(NKT 세포라고도 함), 점막 관련 비변이체 T 세포(MAIT) 및 감마 델타 T 세포(γδ T 세포), 예를 들어, Vγ9/Vδ2 T 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포의 몇몇 서브세트가 있다. 앞서 언급한 또는 언급되지 않은 T 세포 중 어느 하나 이상은 본 발명의 사용 방법에 대해 표적 세포 유형일 수 있다.

[0167] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "T 세포-매개 반응"은 효과기 T 세포(예를 들어, $CD8^+$ 세포) 및 헬퍼 T 세포(예를 들어, $CD4^+$ 세포)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포에 의해 매개되는 임의의 반응을 지칭한다. T 세포 매개 반응은, 예를 들어, T 세포의 세포독성 및 증식을 포함한다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "조절 T 세포", "T 조절 세포", Treg," 또는 "T_{reg}"는 면역계를 조절하고, 자기-항원에 대한 관용을 유지하고, 자가면역질환을 방지하는 T 세포의 하위집단을 지칭한다. Treg는 면역억제성이며, 일반적으로 효과기 T 세포의 유도 및 증식을 억제 또는 하향조절한다. Treg는 효과기 T 세포 용해를 지시하고, 관용원성 수지상 세포 형성을 지원하고, M2 대식세포 형성을 지원하고, 면역억제 대사물질 및 사이토카인을 생성하고, IL-2 싱크로서 작용하며, 신생혈관 형성을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 다수 유형의 Treg가 있지만, 다수의 Treg는 CD4 및 FOXP3을 발현시키며, FOXP3은 다수의 경우에 Treg에 대한 마커로서 작용한다.

[0169] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량," 또는 본 명세서에 사용된 유사한 용어는 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응(예를 들어, 암의 하나 이상의 증상의 개선)을 유발하는 제

제(예를 들어, 이의 항-CCR8 항체 또는 항원-결합 단편)의 양을 의미하는 것으로 의도된다.

[0170] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 본 명세서에 기재된 치료적 또는 예방적 척도를 지칭한다. "치료" 방법은 장애 또는 재발 장애의 한 가지 이상의 증상을 예방하거나, 치유하거나, 지연시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 개선시키기 위해, 또는 이러한 치료가 존재하지 않을 때 예상된 것 이상으로 대상체의 생존을 연장시키기 위해 이러한 치료가 필요한 대상체, 예를 들어, 극적으로 이러한 장애를 획득할 수 있는 특정 항원 또는 대상체에 대해 향상된 면역 반응을 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시내용의 인간 항체의 투여를 사용한다.

[0171] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "종양 미세환경"(대안적으로 "암 미세환경"; TME로 약칭됨)은 주변의 혈관뿐만 아니라 면역 세포, 섬유아세포, 골수-유래 염증 세포 및 림프구를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 비암성 세포를 포함하는 종양 또는 신생물이 존재하는 세포 환경을 지칭한다. 신호전달 분자 및 세포외 매트릭스는 또한 TME를 포함한다. 종양 및 주변의 미세환경은 밀접하게 관련되며, 끊임없이 상호작용한다. 종양은 세포외 신호를 방출하고, 종양 혈관신생을 촉진하고, 말초 면역 관용을 유도함으로써 미세환경에 영향을 미치는 한편, 미세환경에서 면역 세포는 종양 세포의 성장 및 환경에 영향을 미칠 수 있다.

[0172] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "벡터"는 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 한 가지 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가적인 DNA 세그먼트가 결찰될 수 있는 원형의 이중 가닥 DNA를 지칭한다. 벡터의 다른 유형은 바이러스 벡터이되, 추가적인 DNA 세그먼트는 바이러스 게놈에 결찰될 수 있다. 특정 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포에서 자가 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 기점 및 에피솜 포유류 벡터를 갖는 박테리아 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포에 도입 시 숙주 세포의 게놈에 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 게다가, 특정 벡터는 이들의 작동적으로 연결되는 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터"(또는 단순히 "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용성을 갖는 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 플라스미드가 벡터의 가장 통상적으로 사용되는 형태이다. 그러나, 본 발명은 동등한 작용을 하는 발현 벡터, 예컨대, 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)의 이러한 다른 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0173] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용과 관련된 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 바람직한 방법 및 물질이 이하에 기재되지만, 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질은 또한 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0174] 본 개시내용의 다양한 양상은 다음의 하위부문에서 더욱 상세하게 기재된다.

[0175] **II. 개시내용의 조성물**

[0176] 본 개시내용의 특정 양상은 CCR8에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분("항-CCR8 항체")에 관한 것이다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다. 역사적으로, CCR8에 대한 치료 항체를 생성하는 것은 매우 어렵다. 다른 GPCR과 같이 CCR8은 이들의 강한 막 결합, 세포 표면 상의 서열 노출의 결여 및 CCR8 전장 단백질 그 자체를 발현시키는 것의 어려움으로 인해 항체를 들어올리는 것에 문제가 있다. 다중 항체 생성 플랫폼에 영향을 미치는 수많은 이전의 시도는 실패하였다. (또한 문헌[Jo and Jung, *Experimental & Molecular Medicine 48*:e207 (2016)] 참조.) 본 개시내용은 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인을 특이적으로 표적화함으로써 이 문제를 해결한다. N-말단의 도메인에 특이적으로 표적화하는 항체를 들어올림으로써, 본 개시내용은 CCR8의 가장 긴 세포외 부분을 표적화하는 항체를 생성하는 데 중점을 둔다. 이는 이전에 도달할 수 없었던 항-CCR8 항체의 달성을 가능하게 하였다. 이를 위해서, 본 명세서에 기재된 항체는 이전에 기재되지 않은 방법으로 CCR8 활성을 저해할 수 있다. 특히, 본 명세서에 개시된 항체는 (a) 종양에 대한 면역 반응을 향상시키거나; (b) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시키거나; (c) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포에서 CCR8의 내재화를 유도하거나; (d) NK 세포를 활성화시키거나, (e) 종양 침윤성 조절 T("Treg") 세포의 NK 세포 매개 사멸을 유도하거나; (f) 사이노몰거스 원숭이("cyno") CCR8에 결합하거나; (g) BIACORE™으로 측정하여 10nM 이하의 KD로 인간 CCR8에 결합하거나; 또는 (h) 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0177] 일부 양상에서, 항체는 또는 이의 항원-결합 부분은 하나 이상의 번역 후 변형을 제거함으로써 추가로 조작된다. 일부 양상에서, 항체는 또는 이의 항원-결합 부분은 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하도록 조작된다. 일부 양상에서, 항체는 또는 이의 항원-결합 부분은 항체의 (IgG1) Fc 영역으로부터의 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하도록 변형된다. 일부 양상에서, 항체는 또는 이의 항원-결합 부분은 비푸코실화된다. 일부 양상에서, 하나 이상의 푸코스 당 단위의 제거는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 ADCC를 증가시킨다. 일부 양상에서, 하나 이상의 푸코스 당 단위(예를 들어, 비푸코실화된 항체)를 제거하기 위해 변형된 항-CCR8 항체의 ADCC는 하나 이상의 푸코스 당 단위(예를 들어, 푸코실화된 항체)를 제거하기 위해 변형되지 않은 항-CCR8 항체보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2.0배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3.0배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4.0배, 적어도 약 4.5배 또는 적어도 약 5.0배 이상이다. 일부 양상에서, 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하기 위해 변형된 항-CCR8 항체의 ADCC는 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하기 위해 변형되지 않은 항-CCR8 항체보다 적어도 약 3.0배이다. 일부 양상에서, 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하기 위해 변형된 항-CCR8 항체의 ADCC는 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하기 위해 변형되지 않은 항-CCR8 항체보다 적어도 약 3.5배이다. 일부 양상에서, 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하기 위해 변형된 항-CCR8 항체의 ADCC는 하나 이상의 푸코스 당 단위를 제거하기 위해 변형되지 않은 항-CCR8 항체보다 적어도 약 4.0배이다.

[0178] 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 종양에 대한 면역 반응을 유도할 수 있다. Treg 세포는 확인 시 면역계를 유지하는 수단으로서 T 세포의 활성을 하향조절함으로써 면역 반응을 조절하는 작용을 한다. 종양 침윤성 Treg는 종양을 표적화하는 면역 반응을 방지함으로써, 종양이 대상체의 면역계에 의한 파괴를 피할 수 있게 하는 작용을 할 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체는 종양 침윤성 Treg를 저해함으로써, 항-종양 면역 반응에 대한 이 장벽을 감소시킬 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 종양에 대한 면역 반응을 필요로 하는 대상체에서 항-CCR8 항체의 부재 하의 면역 반응에 비해 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 350%, 적어도 약 400%, 적어도 약 450% 또는 적어도 약 500%만큼 종양에 대한 면역 반응을 증가시킨다.

[0179] 항-종양 면역 반응은 당업계에 공지된 임의의 지표를 이용하여 측정될 수 있다. 일부 양상에서, 항-종양 면역 반응은 종양을 항-CCR8 항체와 접촉시키기 전 및 후에 대상체에 의해 얻어진 종양 샘플에서 종양 침윤성 T 세포(TIL)의 수를 비교함으로써 결정된다. 일부 양상에서, TIL의 수는 면역조직화학 또는 정량적 중합효소 연쇄 반응(qPCR)에 의해 측정된다. 일부 양상에서, 종양 샘플에서 TIL의 수는 종양을 항-CCR8 항체와 접촉시키기 전에 대상체로부터 얻은 종양 샘플에서의 TIL의 수에 비해 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 4.5배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배 또는 적어도 약 20배만큼 증가된다.

[0180] 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 종양 침윤성 Treg 세포를 감소, 고갈 또는 사멸시킬 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 투여 전 종양 침윤성 Treg 세포의 수에 비해 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 대상체에서의 종양 침윤성 Treg 세포 수의 고갈을 유도한다. 일부 양상에서, 종양 침윤성 Treg 세포의 수는 투여 전 종양 침윤성 Treg 세포의 수에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100%만큼 고갈된다. 일부 양상에서, 항-CCR8은 말초 Treg 세포에 비해 종양 침윤성 Treg 세포를 우선적으로 감소, 고갈 또는 사멸시킨다.

[0181] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 항-CCR8 항체의 투여 후 대상체에서 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 유도한다. 일부 양상에서, ADCC는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 약 100㎍/㎖ 이하의 EC50을 포함한다. 일부 양상에서, ADCC는 항-CCR8 항체의 투여 후 약 100㎍/㎖ 이하, 약 90㎍/㎖ 이하, 약 80㎍/㎖ 이하, 약 70㎍/㎖ 이하, 약 60㎍/㎖ 이하, 약 50㎍/㎖ 이하, 약 45㎍/㎖ 이하, 약 40㎍/㎖ 이하, 약 35㎍/㎖ 이하, 약 30㎍/㎖ 이하, 약 30㎍/㎖ 이하, 약 25㎍/㎖ 이하, 약 20㎍/㎖ 이하, 약 15㎍/㎖ 이하, 약 10㎍/㎖ 이하, 약 5㎍/㎖ 이하, 약 1㎍/㎖ 이하, 약 0.5㎍/㎖ 이하, 약㎍/㎖ 이하, 약 0.1㎍/㎖ 이하 또는 약 0.01㎍/㎖ 이하의 EC50을 포함한다. 일부 양상에서, ADCC는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 약 1㎍/㎖ 이하의 EC50을 포함한다. 일부 양상에서, ADCC는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 약 0.1㎍/㎖ 이하의 EC50을 포함한다.

[0182] 임의의 이론 또는 특정 메커니즘에 의해 구속되는 일 없이, 종양 침윤성 Treg에서 CCR8 신호전달의 저해는 종양 미세환경에서 NK 세포의 활성화를 야기한다는 가설을 세운다. 이어서, 활성화된 NK 세포는 종양 침윤성 Treg를 표적화하고 사멸시켜, 이들의 수를 감소시키고 종양에 대한 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 따라서, 일부 양상

에서, 항-CCR8 항체는 NK 세포를 활성화시킬 수 있다. 일부 양상에서, NK 세포는 종양 미세환경에서 활성화된다. 일부 양상에서, NK 세포는 종양 침윤성 NK 세포이다. NK 세포 활성화는 당업계에 공지된 임의의 기법을 이용하여 측정될 수 있다. 일부 양상에서, NK 세포 활성화는 활성화된 NK 세포의 하나 이상의 마커를 발현시키는 세포의 백분율을 측정함으로써 결정된다. 특정 양상에서, NK 세포 활성화는 NKp46을 발현시키지만, CD3(예를 들어, $NKp46^{+}/CD3^{-}$ 세포)을 발현시키지 않는 종양 미세환경에서 세포의 백분율을 측정함으로써 결정된다.

[0183] 일부 양상에서, NK 세포 활성화는 NK 세포에 의한 하나 이상의 표적 유전자의 증가된 발현을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 NK 세포 표면 상에서 4-1BB의 상향 조절을 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 NK 세포 표면 상에서 ICAM-1의 상향 조절을 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 NK 세포 표면 상에서 4-1BB 및 ICAM-1의 상향 조절을 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체를 종양과 접촉시킨 후에 NK 세포 표면 상에서 4-1BB 및/또는 ICAM-1의 수준은 접촉시키기 전에 취한 종양 샘플에서 NK 세포 표면 상의 4-1BB 및/또는 ICAM-1의 수준에 비해 적어도 약 1.5배, 2배, 2.5배, 3.0배, 3.5배, 4.0배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배만큼 상향조절된다.

[0184] 일부 양상에서, NK 세포 활성화는 NK 세포에 의한 하나 이상의 표적 유전자의 감소된 발현을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 NK 세포 표면 상에서 CD16의 하향 조절을 유도할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체를 종양과 접촉시킨 후에 NK 세포 표면 상에서 CD16의 수준은 접촉시키기 전에 취한 종양 샘플에서 NK 세포 표면 상의 CD16의 수준에 비해 적어도 약 1.5배, 2배, 2.5배, 3.0배, 3.5배, 4.0배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배만큼 하향조절된다.

[0185] 일부 양상에서, 종양 미세환경에서 활성화된 NK 세포의 수는 종양을 항-CCR8 항체와 접촉시키기 전에 대상체로부터 얻은 종양 샘플에서의 활성화된 NK 세포의 백분율에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100%만큼 증가된다. 일부 양상에서, 종양 미세환경에서 활성화된 NK 세포의 백분율은 종양을 항-CCR8 항체와 접촉시키기 전에 대상체로부터 얻은 종양 샘플에서의 활성화된 NK 세포의 수에 비해 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 4.5배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배 또는 적어도 약 20배만큼 증가된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 종양 침윤성 Treg의 NK 세포 매개 사멸을 유도할 수 있다.

[0186] 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체는 인간 CCR8에 특이적으로 결합할 수 있다. 그러나, 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 비-인간 동물로부터의 CCR8에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 비-인간 영장류 CCR8에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 사이노몰거스(cyno) CCR8에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 비-인간 CC8(예를 들어, cyno CCR8) 보다 고친화도로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 CCR8에 결합하지만 cyno CCR8에는 결합하지 않는다.

[0187] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 100nM 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 50nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 25nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 20nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 15nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 10nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 5nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 약 1nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, K_D는 BIACORE™에 의해 측정된다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 BIACORE™에 의해 측정하여 약 10nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합하다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 BIACORE™에 의해 측정하여 약 1nM 이하의 K_D로 인간 CCR8에 결합하다.

[0188] 본 명세서에 개시된 항체 및 이의 항원-결합 부분에 의한 CCR8의 저해는 임의의 메커니즘을 통해 일어날 수 있다. 임의의 특정 메커니즘에 의해 구속되는 일 없이, 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 종양 침윤성 Treg 세포에 의해 CCR8의 내재화를 유도한다. 표면으로부터의 CCR8 수용체의 내재화는 이의 리간드에 결합하고 세포내 신호 전달을 강화하는 수용체의 능력을 제거하고, 종양 침윤성 Treg 세포에서 CCR8 활성을 효과적으로 저해한다. 특

정 양상에서, 항-CCR8 항체는 종양 침윤성 Treg 세포에 의해 발현되는 CCR8에 결합한다.

[0189] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는, 예를 들어, 입체 장애, 입체구조 변화, CCR8 수용체의 내재화 또는 이들의 임의의 조합을 통해 CCR8과 이의 리간드 사이의 상호작용을 차단한다. 일부 양상에서, CCR8의 N-말단의 세포외 도메인에 대한 항-CCR8 항체의 결합은, 예를 들어, 입체구조적 변화를 통해 및/또는 CCR8 수용체의 내재화를 통해 G-단백질과 상호작용하는 CCR8 수용체의 능력을 저해한다.

[0190] ***II.A. 에피토프***

[0191] 본 명세서에 기재된 항체는 CCR8 또는 이의 단편의 N-말단의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다. 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인은 일반적으로 전장 CCR8 서열의 아미노산 1 내지 35(예를 들어, 서열번호 171의 아미노산 1 내지 35)로 이루어진 것으로 정의된다(uniprot.org/uniprot/P51685 참조). 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인의 아미노산 서열은 아미노산 서열 MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPCDAELIQTNGK(서열번호 172)을 포함한다.

[0192] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는, 예를 들어, 서열번호 172에 제시된 바와 같이, 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 아미노산에 결합한다. 일부 양상에서, 예를 들어, 서열번호 172에 제시된 바와 같이, 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 아미노산은 인접해 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는, 예를 들어, 서열번호 172에 제시된 바와 같이, 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 인접한 아미노산에 결합한다. 일부 양상에서, 예를 들어, 서열번호 172에 제시된 바와 같이, 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 아미노산은 인접해 있지 않다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내의 적어도 하나의 아미노산 및 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인 내에 있지 않은 인간 CCR8의 적어도 하나의 아미노산에 결합한다.

[0193] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 1 내지 10으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 1 내지 15로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 1 내지 20으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 1 내지 25로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 1 내지 30으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 5 내지 10으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 5 내지 15로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 5 내지 20으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 5 내지 25로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 5 내지 30으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 5 내지 35로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 10 내지 15로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 10 내지 20으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 10 내지 25로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 10 내지 30으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 10 내지 35로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 15 내지 20으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 15 내지 25로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아

미노산 잔기 15 내지 30으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 15 내지 35로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 20 내지 25로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 20 내지 30으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 20 내지 35로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 25 내지 30으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 25 내지 35로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 172의 아미노산 잔기 30 내지 35로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다.

[0194] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 180 내지 200으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 인간 CCR8 상의 에피토프에 결합한다.

[0195] ***II.B. 항체 서열***

[0196] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 전체 항체, 예를 들어, 2개의 경쇄 폴리펩타이드 및 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체를 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 CCR8에 결합하는 능력을 보유하는 전체 항체의 단편을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 단일쇄 항체이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 Fd 단편이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 Fab 단편이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 Fab' 단편이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 $F(ab')_2$ 단편이다. 일부 양상에서, 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인트라바디, 미니바디, 트라이어바디 또는 다이어바디로부터 선택된다.

[0197] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 가변 중(VH)쇄 및 가변 경(VL)쇄를 포함한다. 일부 양상에서, VH는 VH 상보성-결정 영역(CDR) 1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하고; VL은 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR1은 표 2A에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 201에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 202에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 203에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR1은 서열번호 204에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0198] [표 2A]

VH CDR1 공통 서열

서열번호	VH CDR1 공통 서열
201	(S/D/G/A)Y(Y/A/T)M(H/L/N)
202	(D/G/A)Y(A/T)M(H/L/N)
203	(G/A)YTM(L/N)
204	(S/D)Y(Y/A)MH

주: 상기(및 본 개시내용의 다른 곳의) 괄호에 열거된 아미노산 잔기는 대안에서 특정 위치에 아미노산을 표기한다. 예를 들어, Y(Y/A)MH 는 서열은 YYMH 또는 YAMH 중 하나 일 수 있다는 것을 의미한다.

[0199]

[0200] 일부 양상에서, VH CDR2는 표 2B에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 205에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 206에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 207에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR2는 서열번호 208에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0201] [표 2B]

VH CDR2 공통 서열

서열번호	VH CDR2 공통 서열
205	(I/G/A)I(N/S/T)(P/W/A)(S/N)(G/S)G(S/R)(T/I)(S/G/Y)YA(Q/D)(K/S)(F/V)(Q/K)G
206	AI(T/S)ASGGRTYYADSVKG
207	(G/A)I(T/S)(W/A)(N/S)(S/G)G(S/R)(I/T)(G/Y)YADSVKG
208	(I/G)I(N/S)(P/W)(S/N)(G/S)GS(T/I)(S/G)YA(Q/D)(K/S)(F/V)(Q/K)G

[0202]

[0203] 일부 양상에서, VH CDR3은 표 2C에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR3은 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH CDR3은 서열번호 210에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0204] [표 2C]

VH CDR3 공통 서열

서열번호	VH CDR3 공통 서열
209	(A/G)V(R/G)N(R/G)FRFDY
210	GR(K/V/D/E/R)SYR(D/E/K/V)SLRFDY

[0205]

[0206] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 201에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 205에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 204에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 205에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 201에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 208에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 204에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 208에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 201에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 208에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 201에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 208에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 209에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 202에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 206에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 210에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 202에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 207에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 210에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 203에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 206에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 210에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 203에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열번호 207에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열번호 210에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다.

[0207] 일부 양상에서, VL CDR1은 표 3A에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 211에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 212에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 213에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 214에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 215에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 216에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 217에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 218에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR1은 서열번호 219에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0208] [표 3A]

VL CDR1 공통 서열

서열번호	VL CDR1 공통 서열
211	SSY(T/A)G(N/S/P)(I/R/V/S)(N/V/T)(L/-)(P/F/Y/H)VV
212	SSY(T/A)G(N/S)(I/R/S)(N/V/T)(L/-)(P/F/Y/H)VV
213	SSYAGSST(F/Y)VV
214	SSYAGS(R/I)(V/T)(F/H)VV
215	(A/G)(T/A)WD(Y/S)SL(T/R)(A/M)(V/W)V
216	(A/G)(T/A)WD(Y/S)SL(T/R/S)(A/M)(V/W)V
217	(A/G)TWD(Y/S)SL(T/S)A(V/W)V
218	G(A/T)WDSSL(R/S)(M/A)WV
219	(S/T)G(S/T)(G/S)SNIG(N/K)N(Y/F)VS

[0209]

[0210] 일부 양상에서, VL CDR2는 표 3B에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 220에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 221에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 222에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 223에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 224에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 225에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 226에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 227에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 228에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 229에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 230에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 231에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR2는 서열번호 232에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0211] [표 3B]

VL CDR2 공통 서열

서열번호	VL CDR2 공통 서열
220	E(V/A)(N/T/I/S)KRPS
221	E(V/A)(N/T/S)KRPS
222	EV(T/S)KRPS
223	E(A/V)TKRPS
224	EV(N/S)KRPS
225	EV(N/T)KRPS
226	DN(D/T)(K/R)PS
227	DN(D/T/N)(K/R)RPS
228	DN(D/N)KRPS
229	DN(T/N)(K/R)RPS
230	D(N/D)(D/T/N)(K/R)RPS
231	D(N/D)(D/N)KRPS
232	D(N/D)(T/N)(K/R)RPS

[0212]

[0213] 일부 양상에서, VL CDR3은 표 3C에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 233에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 234에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 235에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 236에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 236에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 236에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 237에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 238에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 239에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL CDR3은 서열번호 240에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0214] [표 3C]

VL CDR3 공통 서열

서열번호	VL CDR3 공통 서열
233	SSY(T/A)G(N/S/P)(I/R/V/S)(N/V/T)(L/-)(P/F/Y/H)VV
234	SSY(T/A)G(N/S)(I/R/S)(N/V/T)(L/-)(P/F/Y/H)VV
235	SSYAGSST(F/Y)VV
236	SSYAGS(R/I)(V/T)(F/H)VV
237	(A/G)(T/A)WD(Y/S)SL(T/R)(A/M)(V/W)V
238	(A/G)(T/A)WD(Y/S)SL(T/R/S)(A/M)(V/W)V
239	(A/G)TWD(Y/S)SL(T/S)A(V/W)V
240	G(A/T)WDSSL(R/S)(M/A)WV

[0215]

[0216] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 211에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 220에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 233에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 212에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 221에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 234에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 213에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 222에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 235에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 213에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 222에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 236에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 213에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 223에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 235에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 213에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 223에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 236에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 217에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 227에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 238에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 218에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 231에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 239에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 219에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열번호 232에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열번호 240에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다.

[0217] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR1은 서열번호 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0218] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR3은 서열번호 47, 107, 117, 137 및 147에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR2는 서열번호 46, 106, 116, 136 및 146에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR1은 서열번호 45, 105, 115, 135 및 145에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0219] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 57, 67, 77, 87, 97, 127, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 56, 66, 76, 86, 96, 126, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VH CDR2는 서열번호 5, 15, 25, 35, 55, 65, 75, 85, 95, 125, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0220] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 49, 59, 69, 79, 89, 99, 109, 119, 129, 139, 149, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR1은 서열번호 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88, 98, 108, 118, 128, 138, 148, 158 및 168에 제시된 아

미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0221] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR3은 서열번호 50, 110, 120, 140 및 150에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR2는 서열번호 49, 109, 119, 139 및 149에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR1은 서열번호 48, 108, 118, 138 및 148에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0222] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90, 100, 130, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 59, 69, 79, 89, 99, 129, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체의 VL CDR2는 서열번호 8, 18, 28, 38, 58, 68, 78, 88, 98, 128, 158 및 168에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0223] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 47에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0224] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 108에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 110에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0225] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0226] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 136에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 138에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 140에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0227] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 145에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 146에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 147에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 148에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 149에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 150에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0228] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0229] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0230] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0231] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0232] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 55에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0233] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0234] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 79에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 80에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0235] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 88에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 89에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 90에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0236] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 96에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 98에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 100에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0237] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 126에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0238] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 155에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 156에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 157에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 158에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 159에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 160에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0239] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 165에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 166에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 167에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 168에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 169에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 및 서열번호 170에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0240] 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 41, 101, 111, 131 및 141로부터 선택된 아미노산에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 41, 101, 111, 131 및 141에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL 쇄는 서열번호 42, 102, 112, 132 및 142로부터 선택된 아미노산에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL 쇄는 서열번호 42, 102, 112, 132 및 142에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 41, 101, 111, 131 및 141로부터 선택된 아미노산에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; VL 쇄는 서열번호 42, 102, 112, 132 및 142로부터 선택된 아미노산에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다. 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 41, 101, 111, 131 및 141에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; VL 쇄는 서열번호 42, 102, 112, 132 및 142에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0241] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0242] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 102에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 102에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0243] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0244] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0245] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 141에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 142에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 141에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 142에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 cyno CCR8에 결합하지 않는다.

[0246] 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 1, 11, 21, 31, 51, 61, 71, 81, 91, 121, 151 및 161에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 1, 11, 21, 31, 51, 61, 71, 81, 91, 121, 151 및 161에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL 쇄는 서열번호 2, 12, 22, 32, 52, 62, 72, 82, 92, 122, 152 및 162에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VL 쇄는 서열번호 2, 12, 22, 32, 52, 62, 72, 82, 92, 122, 152 및 162에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 1, 11, 21, 31, 51, 61, 71, 81, 91, 121, 151 및 161에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; VL 쇄는 서열번호 2, 12, 22, 32, 52, 62, 72, 82, 92, 122, 152 및 162에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%

또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, VH 쇄는 서열번호 1, 11, 21, 31, 51, 61, 71, 81, 91, 121, 151 및 161에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; VL 쇄는 서열번호 2, 12, 22, 32, 52, 62, 72, 82, 92, 122, 152 및 162에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0247] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0248] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0249] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0250] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 32에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0251] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0252] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0253] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적

어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0254] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0255] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 92에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0256] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0257] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 151에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 152에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 151에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 152에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0258] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 161에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 162에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 서열번호 161에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 162에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함하되; 항-CCR8 항체는 인간 CCR8 및 cyno CCR8에 결합한다.

[0259] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간 항체이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 인간화된 항체이다. 일부 양상에서, 항-CCR8은 키메라 항체이다.

[0260] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 IgG1 항체이다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 IgG4 항체이

다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 돌연변이체 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링에 따라 치환 S228P, L235E, L235A, 또는 이들의 조합 중 어느 하나를 포함한다.

[0261] 일부 양상에서, 본 개시내용은 앞서 언급한 양상 중 어느 하나에 따른 항-CCR8 항체로서 인간 CCR8 상의 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 제공한다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 앞서 언급한 양상 중 어느 하나에 따른 항-CCR8 항체로서 인간 CCR8에 대한 결합을 위해 상호 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 제공한다.

[0262] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 대응하는 비변경 불변 영역에 비해 변형된 효과기 기능을 갖는 변경된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 항-CCR8 항체의 불변 영역과 관련된 효과기 기능은 불변 또는 Fc 영역의 특성을 변경시킴으로써 조절될 수 있다. 변경된 효과기 기능은, 예를 들어, 다음의 활성 중 하나 이상에서 조절을 포함한다: 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC), 보체-의존적 세포독성(CDC), 세포자멸사, 하나 이상의 Fc-수용체에 대한 결합 및 전염증 반응. 조절은 불변 영역의 비변경 형성의 활성에 비해 변경된 불변 영역을 포함하는 대상 항체에 의해 나타난 효과기 기능 활성의 증가, 감소 또는 제거를 지칭한다. 특히 양상, 조절은 활성이 제거되건 또는 완전하게 없어진 상황을 포함한다.

[0263] 일 양상에서, 항-CCR8 항체는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 양상에서, IgG4 중쇄 불변 영역은 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 다른 양상에서, IgG4 불변 영역은, 예를 들어, EU 넘버링(Kabat, E.A., et al., 상기 참조)에 따라 돌연변이, 예를 들어, S228P와 L235E 또는 L235A 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체는 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양상에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역이다. 다른 양상에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 돌연변이를 포함한다.

[0264] 변경된 FcR 결합 친화도 및/또는 ADCC 활성 및/또는 변경된 CDC 활성을 갖는 변경된 불변 영역은 불변 영역의 비변경 형태에 비해 향상 또는 감소된 FcR 결합 활성 및/또는 ADCC 활성 및/또는 CDC 활성을 갖는 폴리펩타이드이다. FcR에 대해 증가된 결합을 나타내는 변경된 불변 영역은 비변경 폴리펩타이드보다 더 큰 친화도로 적어도 하나의 FcR에 결합한다. FcR에 대해 감소된 결합을 나타내는 변경된 불변 영역은 불변 영역의 비변경 형태보다 더 낮은 친화도로 적어도 하나의 FcR에 결합한다. FcR에 대해 감소된 결합을 나타내는 이러한 변이체는 FcR에 대한 천연 서열 면역글로불린 불변 또는 Fc 영역의 결합 수준에 비해 FcR에 대해 결합을 거의 갖지 않거나 또는 인식 가능한 결합이 없고, 예를 들어, FcR에 대한 결합의 0 내지 50%(예를 들어, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 미만)을 가질 수 있다. 유사하게, 조절된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타내는 변경된 불변 영역은 비변경 불변 영역에 비해 증가 또는 감소된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타낼 수 있다.

[0265] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 증가된 효과기 기능을 나타낸다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 혼성 불변 영역, 또는 이의 일부, 예컨대, G2/G4 혼성 불변 영역을 포함한다(예를 들어, 문헌[Burton et al. (1992) *Adv Immun* 51:1-18; Canfield et al. (1991) *J Exp Med* 173:1483-1491; 및 Mueller et al. (1997) *Mol Immunol* 34(6):441-452] 참조).

[0266] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 향상된 보체 의존적 세포독성(CDC)을 나타내는 변경된 불변 영역을 포함한다. 조절된 CDC 활성은 항체의 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 도입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,194,551호를 참조한다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 시스테인 잔기(들)는 Fc 영역에 도입되고, 이에 의해 이 영역에서 쇄간 이황화 결합을 가능하게 할 수 있다. 이렇게 생성된 동형이량체 항체는 개선된 내재화 능력 및/또는 증가된 보체-매개 세포 사멸을 가질 수 있다. 예를 들어, 문헌[Caron et al. (1992) *J Exp Med* 176:1191-1195 및 Shopes (1992) *Immunol* 148:2918-2922]; PCT 공개 번호 WO 99/51642 및 WO 94/29351; 문헌[Duncan and Winter (1988) *Nature* 322:738-40]; 및 미국 특허 제5,648,260호 및 제5,624,821호를 참조한다.

[0267] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 이중특이성 항체, 이중특이성 T 세포 관여자(BiTE), 다중특이성 항체, 이중파라토프 항체, 면역접합체, 항체 약물 접합체, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0268] ***II.C. 항체 변이체 및 면역접합체***

[0269] 본 개시내용의 특정 양상은 인간 CCR8에 결합하는 제1 항원-결합 영역 및 제2 항원에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 항체에 관한 것이되, 제1 항원-결합 영역은 항-CCR8 본 명세서에 기재된 항체를 포함한다. 일부 양상에서, 항체는, 예를 들어, 2개의 항원에만 결합할 수 있는 이중특이성 항체이다. 일부 양상에서, 항체는, 예를 들어, 2개 초과의 항원에만 결합할 수 있는 다중특이성 항체이다. 일부 양상에서, 다중특이성 항체는 적어도 약 3개의 항원, 적어도 약 4개의 항원, 적어도 약 5개의 항원 또는 적어도 약 6개의 항원에 결합할 수 있다.

[0270] 일부 양상에서, 항체는 이중파라토프 항체이다. 이중파라토프 항체는 단일 폴리펩타이드 표적 상의 2개의 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 이중파라토프 항체는 제1 항원-결합 영역 및 제2 항원-결합 영역을 포함하되, 제1 항원-결합 영역 및/또는 제2 항원-결합 영역은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 포함한다.

[0271] 일부 양상에서, 다중특이성 항체는 이중특이성 T 세포 관여자(BiTE)이다. BiTE 작제물은 T 세포 상의 CD3 수용체에 결합하는 제1 항원-결합 영역 및 제2 항원-특이적 결합 영역을 포함한다. 일부 양상에서, BiTE는 CD3에 결합하는 제1 항원-결합 영역 및 인간 CCR8에 결합하는 제2 항원-결합 영역, 제2 항원-결합 영역은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 포함한다.

[0272] 일부 양상에서, 이중특이성 항체, 다중특이성 항체, BiTE 또는 이중파라토프 항체는 제1 VH CDR1, 제1 VH CDR2 및 제1 VH CDR3; 제1 VL CDR1, 제1 VL CDR2 및 제1 VL CDR3을 포함하는 제1 VL 도메인; 제2 VH CDR1, 제2 VH CDR2 및 제2 VH CDR3을 포함하는 제2 VH 도메인; 및 제2 VL CDR1, 제2 VL CDR2 및 제2 VL CDR3을 포함하는 제2 VL 도메인을 포함하되; (a) 제1 VH CDR1은 서열번호 45, 105, 115, 135 및 145에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제1 VH CDR2는 서열번호 46, 106, 116, 136 및 146에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) 제1 VH CDR3은 서열번호 47, 107, 117, 137 및 147에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 제1 VL CDR1은 서열번호 48, 108, 118, 138 및 148에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제1 VL CDR2는 서열번호 49, 109, 119, 139 및 149에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (c) 제1 VL CDR3은 서열번호 50, 110, 120, 140 및 150에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0273] 일부 양상에서, (a) VH CDR1은 서열번호 5, 15, 25, 35, 55, 65, 75, 85, 95, 125, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 56, 66, 76, 86, 96, 126, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (c) VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 57, 67, 77, 87, 97, 127, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, (a) VL CDR1은 서열번호 8, 18, 28, 38, 58, 68, 78, 88, 98, 128, 158 및 168에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 59, 69, 79, 89, 99, 129, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90, 100, 130, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0274] 일부 양상에서, 항체는 이중파라토프 항체이고, (a) 제2 VH CDR1은 서열번호 5, 15, 25, 35, 55, 65, 75, 85, 95, 125, 155 및 165에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제2 VH CDR2는 서열번호 6, 16, 26, 36, 56, 66, 76, 86, 96, 126, 156 및 166에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) 제2 VH CDR3은 서열번호 7, 17, 27, 37, 57, 67, 77, 87, 97, 127, 157 및 167에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항체는 이중파라토프 항체이고, (a) 제2 VL CDR1은 서열번호 8, 18, 28, 38, 58, 68, 78, 88, 98, 128, 158 및 168에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제2 VL CDR2는 서열번호 9, 19, 29, 39, 59, 69, 79, 89, 99, 129, 159 및 169에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며; 그리고 (c) 제2 VL CDR3은 서열번호 10, 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90, 100, 130, 160 및 170에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0275] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 일부 양상에서, 면역접합체는 항체-약물 접합체이다. 면역접합체는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체에 연결된 당업계에 공지된 임의의 세포독성제를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 항체는-약물 접합체는 메이탄시노이드(예를 들어, 메이탄신), 돌라스타틴, 아우리스타틴 약물 유사체, 크립토피신, 듀오카마이신 유도체(예를 들어, CC-1065 유사체 및 듀오카마이신), 엔다이인 항생제(예를 들어, 에스페라미신 및 칼리케아마이신), 피롤로베노다이아제핀

(PBD) 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 세포독성제를 포함한다. 항-CCR8 항체 및 세포독성제를 포함하는 항체-약물 접합체는 NK 세포 및 대식세포를 포함하는 적은 수의 효과기 세포를 갖는 종양 적응증에서 효능을 허용할 수 있다.

[0276] *II.D. Fc 영역 변이체*

[0277] 특정 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본 명세서에 제공된 항체의 Fc 영역에 도입되어, Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0278] 특정 실시형태에서, 본 발명은 생체내 항체의 반감기가 중요하고 또한 특정 효과기 기능 (예컨대, 보체 및 ADCC)가 불필요하거나 해로운 적용분야에 대해 바람직한 후보로 만드는 일부 그러나 모두는 아닌 효과기 기능을 갖는 항체 변이체를 상정한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하도록 수행될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체(FcR) 결합 분석은 항체가 FcγR 결합을 결여하지만(따라서 ADCC 활성이 없을 가능성이 있음), FcRn 결합 능력을 보유한다는 것을 보장하기 위해 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 1차 세포인 NK 세포는 FcγRIII만을 발현시키는 반면, 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII을 발현시킨다. 조혈 세포 상의 FcR 발현은 문헌[Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)]의 464 페이지의 표 3에 요약되어 있다. 관심 대상 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석의 비제한적 예는 미국 특허 제5,500,362호(예를 들어, 문헌[Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)]) 및 문헌[Hellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 제5,821,337호(문헌[Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)])에 기재되어 있다. 대안적으로, 비방사성 분석 방법(예를 들어, 유세포측정을 위한 ACTI™ 비방사성 세포독성 분석(CellTechnology, Inc. 캘리포니아주 마운틴뷰; 및 CytoTox 96® 비방사성 세포독성 분석(위스콘신주 메디슨에 소재한 Promega)이 사용될 수 있다. 이러한 분석을 위한 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 대안적으로, 관심 대상 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어, 문헌[Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)]에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다. C1q 결합 분석은 또한 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성을 결여한다는 것을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 분석이 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)] 참조). FcRn 결합 및 생체내 청소율/반감기 결정은 또한 당업계에 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)] 참조).

[0279] 감소된 효과기 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다(미국 특허 제6,737,056호). 이러한 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하는, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 둘 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다(미국 특허 제7,332,581호).

[0280] FcR에 대해 개선된 또는 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재된다. (예를 들어, 미국 특허 제6,737,056호; WO 2004/056312, 및 문헌[Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)] 참조.)

[0281] 특정 실시형태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어, Fc 영역의 298, 333 및/또는 334번 위치(잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0282] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 미국 특허 제6,194,551호, WO 99/51642, 및 문헌[Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바와 같은 변경된(즉, 개선 또는 감소 중 하나) C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성(CDC)을 초래하는 Fc 영역에서 변경이 만들어진다.

[0283] 태아에 대한 모체의 IgG의 전달을 초래하는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대해 증가된 반감기 및 개선된 결합을 갖는 항체(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))는 미국 특허 제2005/0014934A1호(Hinton et al.)에 기재되어 있다. 해당 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환이 있는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 252, 254, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상에서의 치환, 예를 들어, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제7,371,826호).

[0284] 또한 Fc 영역 변이체의 다른 예에 관해 문헌[Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 제5,648,260호; 미국 특허 제5,624,821호; 및 WO 94/29351을 참조한다.

[0285] 일부 실시형태에서, 항체가 제공되되, 아이소타입은 인간 IgG1이다. 일부 실시형태에서, 항체가 제공되되, 아이소타입은 인간 IgG4이다. 일부 실시형태에서, 항체가 제공되되, 아이소타입은 인간 IgG4이고, 세린 228에서 프롤린으로의 단일 돌연변이가 있다(S228P). 일부 실시형태에서, 항체가 제공되되, 아이소타입은 인간 IgG4이고, 세린 228에서 프롤린(S228P) 및 류신 235에서 글루타메이트(L235E)의 2개의 돌연변이가 있다. 문헌에서 S228P 돌연변이가 228번 위치에서 일어나지만, 그러나 항체에서 돌연변이의 정확한 위치는 이러한 항체가 생성되는 방법에 따라 다를 수 있다.

[0286] ***II.E. 키메라 항원 수용체(CAR) 및 T 세포 수용체(TCR)***

[0287] 본 개시내용의 특정 양상은 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 항원-결합 영역을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)에 관한 것이다. 일부 양상에서, 항원-결합 영역은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 양상에서, CAR은 막관통 도메인을 추가로 포함한다. 일부 양상에서, CAR은 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부 양상에서, CAR은 힌지 영역 및/또는 스페이서 영역을 추가로 포함한다.

[0288] 본 개시내용의 특정 양상은 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 항원-결합 영역을 포함하는 T 세포 수용체(TCT)에 관한 것이다. 일부 양상에서, 항원-결합 영역은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 양상에서, TCR은 막관통 도메인을 추가로 포함한다. 일부 양상에서, TCR은 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0289] ***II.F. 핵산 분자, 벡터 및 세포***

[0290] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 암호화하는 핵산 분자에 관한 것이다. 핵산은 전체 세포에, 세포 용해물에 또는 부분적으로 정제되거나 또는 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 알칼리성 SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 제한 효소, 아가로스 겔 전기영동 및 당업계에 잘 공지된 다른 것을 포함하는 표준 기법에 의해 다른 세포 성분 또는 다른 세포 오염물질, 예를 들어, 다른 세포의 핵산(예를 들어, 다른 염색체 DNA, 예를 들어, 천연에서 단리된 DNA에 연결된 염색체 DNA) 또는 단백질로부터 정제될 때, "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수하게 제공된다". 문헌[F. Ausubel, et al., ed. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York]을 참조한다. 본 명세서에 기재된 핵산은, 예를 들어, DNA 또는 RNA일 수 있고, 인트론 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산은 cDNA 분자이다.

[0291] 본 명세서에 기재된 핵산은 표준 분자 생물학 기법을 이용하여 얻을 수 있다. 하이브리도마(예를 들어, 이하에 추가로 기재하는 바와 같은 인간 면역글로불린 유전자를 운반하는 유전자이식 마우스로부터 제조된 하이브리도마)에 의해 발현되는 항체에 대해, 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 cDNA는 표준 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝 기법에 의해 얻을 수 있다. 면역글로불린 유전자 라이브러리로부터 얻은 항체에 대해(예를 들어, 파지 디스플레이 기법을 이용), 항체를 암호화하는 핵산은 라이브러리로부터 회수될 수 있다.

[0292] 일부 양상에서, 핵산은 신호 펩타이드를 추가로 암호화할 수 있다.

[0293] 본 명세서에 기재된 핵산 분자는 특정 서열, 예를 들어, 제한 효소 인식 서열을 결실시키기 위해 또는 코돈을 최적화하기 위해 변형될 수 있다.

[0294] 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 제조하는 방법은 신호 펩타이드를 갖는 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세포주에서 중쇄 및 경쇄를 발현시키는 단계를 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포는 본 명세서에 포함된다.

[0295] 일단 VH 및 VL 세그먼트를 암호화하는 DNA 단편이 얻어지면, 이들 DNA 단편은 표준 재조합 DNA 기법에 의해 추가로 조작되어, 예를 들어, 가변 영역 유전자를 전장 항체 쇄 유전자로, Fab 단편 유전자로 또는 scFv 유전자로 전환시킬 수 있다. 이들 조작에서, VL- 또는 VH-암호화 DNA 단편은 다른 단백질을 암호화하는 다른 DNA 단편, 예컨대, 항체 불변 영역 또는 가요성 링커에 작동 가능하게 연결된다. 본 문맥에서 사용되는 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편에 의해 암호화된 아미노산 서열이 프레임 내에 남아있도록 2개의 DNA 단편이 결합되는 것을 의미하는 것으로 의도된다.

[0296] VH 영역을 암호화하는 단리된 DNA는 중쇄 불변 영역(힌지, CH1, CH2 및/또는 CH3)을 암호화하는 다른 DNA 분자에 VH-암호화 DNA를 작동 가능하게 연결함으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 당업계에 공지되어 있고(예를 들어, 문헌[Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]), 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 얻을 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역, 예를 들어, IgG1 영역일 수 있다. Fab 단편 중쇄 유전자에 대해, VH-암호화 DNA는 중쇄 CH1 불변 영역만을 암호화하는 다른 DNA 분자에 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0297] VL 영역을 암호화하는 단리된 DNA는 경쇄 불변 영역, CL을 암호화하는 다른 DNA 분자에 VL-암호화 DNA를 작동 가능하게 연결함으로써 전장 경쇄 유전자(뿐만 아니라 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 당업계에 공지되어 있고(예를 들어, 문헌[Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]), 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 얻을 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있다.

[0298] scFv 유전자를 생성하기 위해, VH- 및 VL-암호화 DNA 단편은 가요성 링커를 암호화하는, 예를 들어, 아미노산 서열 (Gly4-Ser)3을 암호화하는 다른 단편에 작동 가능하게 연결되므로, VH 및 VL 서열은 인접한 단일쇄 단백질로서 발현될 수 있고, VL 및 VH 영역은 가요성 링커에 의해 결합된다(예를 들어, 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426; Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554] 참조).

[0299] 또한 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체 서열에 상동성인 VH 및 VL 서열을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다. 예시적인 핵산 분자는 본 명세서에 기재된 VH 및 VL 서열을 암호화하는 핵산 분자에 대해 적어도 70% 동일한, 예를 들어, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99% 동일한 VH 및 VL 서열을 암호화한다. 또한, 예를 들어, 코돈 최적화를 위해 보존적 치환(즉, 핵산 분자의 번역 시 얻어진 아미노산 서열을 변경하지 않는 치환)을 갖는 핵산 분자가 본 명세서에 제공된다.

[0300] 또한 항-CCR8 항체, 예컨대, 항-CCR8 본 명세서에 기재된 항체의 VH 및/또는 VL 영역을 암호화하는 핵산이 제공되며, 이 핵산은 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체의 VH 및/또는 VL 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 중 어느 것에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0301] 또한 항-CCR8 항체, 예컨대, 항-CCR8 본 명세서에 기재된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 영역을 암호화하는 핵산이 제공되며, 이 핵산은 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 중 어느 것에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0302] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일부 양상에서, 벡터는 바이러스 벡터, 포유류 벡터 및 박테리아 벡터로부터 선택된다. 일부 양상에서, 벡터는 바이러스 입자 또는 바이러스이다. 일부 양상에서, 벡터는 포유류 벡터이다. 일부 양상에서, 벡터는 박테리아 벡터이다.

[0303] 특정 양상에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 양상에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스, 바큘로바이러스 벡터, 엡스타인 바르 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순포진 바이러스 벡터 및 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양상에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 양상에서, 벡터는 렌티바이러스이다. 특정 양상에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 양상에서, 벡터는 센다이 바이러스이다. 일부 양상에서, 벡터는 혼성 벡터이다. 본 개시내용에서 사용될 수 있는 혼성 벡터의 예는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Huang and Kamihira, *Biotechnol. Adv. 31(2)*:208-23 (2103)]에서 찾을 수 있다.

[0304] 일부 양상에서, 벡터는 하나 이상의 인핸서, 프로모터, miRNA 결합 서열, 폴리A 서열, 인트론 서열, 스플라이스 억셉터 부위 및 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 조절 요소를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 벡터는 조직 특이적 인핸서를 포함한다. 일부 양상에서, 벡터는 조직 특이적 프로모터를 포함한다.

[0305] 본 개시내용의 특정 양상은 세포, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체, 본 명세서에 개시된 이중특이

성 항체, 본 명세서에 개시된 BiTE, 본 명세서에 개시된 다중특이성 항체, 본 명세서에 개시된 이중파라토프 항체, 본 명세서에 개시된 CAR, 본 명세서에 개시된 TCR, 본 명세서에 개시된 핵산 분자 또는 본 명세서에 개시된 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다. 세포는 임의의 유형의 세포일 수 있다. 일부 양상에서, 세포는 포유류 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포, 식물 세포 및 효모 세포로부터 선택된다. 일부 양상에서, 세포는 이콜라이(*E. coli*) 세포, 진균, 예컨대, 사카로마이세스 세레비시에(*Saccharomyces cerevisiae*) 및 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 곤충 세포, 예컨대, SF9, 포유류 세포주(예를 들어, 인간 세포주) 및 1차 세포주로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0306] 일부 양상에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 양상에서, 세포는 T 세포이다. 이렇게 해서, 본 개시내용의 특정 양상은 면역 세포, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 CAR 또는 TCR을 포함하는 T 세포에 관한 것이다.

[0307] ### *II.G. 약제학적 조성물*

[0308] 특정 양상에서, 본 개시내용은 항-CCR8 항체를 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 아쥬반트와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0309] 특정 양상에서, 허용 가능한 제형 물질은 바람직하게는 사용되는 투약량 및 농도에서 수용자에 대해 비독성이다. 특정 양상에서, 제형 물질(들)은 s.c. 및/또는 I.V. 투여용이다. 특정 양상에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, pH, 삼투압몰농도, 점성도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 조성물의 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 함유할 수 있다. 특정 양상에서, 적합한 제형 물질은 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항균제; 항생제(예컨대, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제(예컨대, 붕산염, 중탄산염, Tris-HCl, 시트르산염, 인산염 또는 기타 유기산); 증량제(예컨대, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제(예컨대, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타- 사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 기타 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 덱스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염-형성 반대이온(예컨대, 나트륨); 보존제(예컨대, 염화벤즈알코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 솔브산 또는 과산화수소); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올(예컨대, 만니톨 또는 솔비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대, 플루로닉스(pluronics), PEG, 솔비탄 에스터, 폴리솔베이트, 예컨대, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 틸록사팔); 안정성 향상제(예컨대, 수크로스 또는 솔비톨); 등장성 향상제(예컨대, 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 솔비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 아쥬반트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995). 특정 양상에서, 제형은 PBS; 20mM NaOAC, pH 5.2, 50mM NaCl; 및/또는 10mM NAOAC, pH 5.2, 9% 수크로스를 포함한다. 특정 양상에서, 최적의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 목적하는 투약량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 참조]을 참조한다. 특정 양상에서, 이러한 조성물은 신체 상태, 안정성, 항-CCR8 항체의 생체내 방출 속도 및/또는 생체내 청소율에 영향을 미칠 수 있다.

[0310] 특정 양상에서, 약제학적 조성물에서 주요 비히클 또는 담체는 자연에서 수성 또는 비수성일 수 있다. 예를 들어, 특정 양상에서, 적합한 비히클 또는 담체는 주사용수, 생리 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있으며, 가능하게는 비경구 투여를 위해 조성물에서 통상적인 다른 물질로 보충될 수 있다. 특정 양상에서, 식염수는 등장성 인산염 완충 식염수를 포함한다. 특정 양상에서, 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수는 추가적인 예시적 비히클이다. 특정 양상에서, 약제학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 8.5의 Tris 완충제, 또는 약 pH 4.0 내지 5.5의 아세트산염 완충제를 포함하며, 이는 솔비톨 또는 그에 따른 적합한 대체물을 추가로 포함할 수 있다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체를 포함하는 항체는 목적하는 순도를 갖는 선택된 조성물을 동결건조 케이크 또는 수용액의 형태로 최적의 제형화제(Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 참조)와 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다. 추가로, 특정 양상에서, 항-CCR8 항체를 포함하는 조성물은 적절한 부형제, 예컨대, 수크로스를 이용하여 동결건조물로서 제형화될 수 있다.

[0311] 특정 양상에서, 약제학적 조성물은 비경구 전달을 위해 선택될 수 있다. 특정 양상에서, 조성물은 흡입용으로 또는 소화관을 통해, 예컨대, 경구 전달용으로 선택될 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 조성물의 제조는 당업자의 능력 이내이다.

[0312] 특정 양상에서, 제형 성분은 투여 부위에 허용 가능한 농도로 존재한다. 특정 양상에서, 완충제는 생리적 pH에서, 또는 약간 더 낮은 pH에서, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 이내에서 조성물을 유지하도록 사용된다.

[0313] 특정 양상에서, 비경구 투여가 상정될 때, 치료적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클에서 항-CCR8 항체를 포함하는 무발열원, 비경구로 허용 가능한 수용액의 형태일 수 있다. 특정 양상에서, 비경구 주사용 비히클은 항-CCR8 항체가 멸균, 등장성 용액으로서 제형화되고 적절하게 보존된 멸균 증류수이다. 특정 양상에서, 제조는 생성물의 제어 또는 지속된 방출을 제공할 수 있고, 이어서, 데포 주사를 통해 전달될 수 있는 제제, 예컨대, 주사 가능한 마이크로스피어, 생분해성 입자, 중합체 화합물(예컨대, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포좀을 이용하여 목적하는 분자의 제형화를 수반할 수 있다. 특정 양상에서, 하이알루론산이 또한 사용될 수 있으며, 순환에서 지속 기간을 촉진시키는 효과를 가질 수 있다. 특정 양상에서, 목적하는 분자를 도입하기 위해 이식 가능한 전달 장치가 사용될 수 있다.

[0314] 특정 양상에서, 약제학적 조성물은 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 흡입용 건조 분말로서 제형화될 수 있다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체를 포함하는 흡입 용액은 에어로졸 전달용 추진제와 함께 제형화될 수 있다. 특정 양상에서, 용액은 네뷸라이징될 수 있다. 폐 투여는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기재하는 PCT 출원 PCT/US94/001875에 추가로 기재되어 있다.

[0315] 특정 양상에서, 제형이 경구로 투여될 수 있다는 것이 상정된다. 특정 양상에서, 이 방식으로 투여되는 항-CCR8 항체는 고체 투약 형태, 예컨대, 정제 및 캡슐의 조제에 관례적으로 사용되는 담체와 함께 또는 담체 없이 제형화될 수 있다. 특정 양상에서, 캡슐은 생체이용 가능성이 최대화되고 사전 전신 분해가 최소화될 때의 위장관의 지점에서 제형의 활성 부분을 방출시키도록 설계될 수 있다. 특정 양상에서, 항-CCR8 항체의 흡수를 용이하게 하기 위해 적어도 1종의 추가적인 제제가 포함될 수 있다. 특정 양상에서, 희석제, 향미제, 저융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁제, 정제 붕해제 및 결합제가 또한 사용될 수 있다.

[0316] 특정 양상에서, 약제학적 조성물은 정제의 제조에 적합한 비독성 부형제와의 혼합물에서 유효량의 항-CCR8 항체를 수반할 수 있다. 특정 양상에서, 멸균수 또는 다른 적절한 비히클 중에 정제를 용해시킴으로써, 용액은 단위 용량 형태로 제조될 수 있다. 특정 양상에서, 적합한 부형제는 비활성 희석제, 예컨대, 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 락토스 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예컨대, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 또는 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0317] 지속 또는 제어 전달 제형 중에 항-CCR8 항체를 수반하는 제형을 포함하는 추가적인 약제학적 조성물은 당업자에게 분명할 것이다. 특정 양상에서, 다양한 다른 지속- 또는 제어 전달 수단, 예컨대, 리포좀 담체, 생분해성 마이크로입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제형화하기 위한 기법은 또한 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체 마이크로입자의 제어 방출을 기재하는 PCT 출원 번호 PCT/US93/00829를 참조한다. 특정 양상에서, 지속-방출 제제는 형상화된 물품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로입자의 형태로 반투과성 중합체 기질을 포함할 수 있다. 지속 방출 기질은 폴리에스터, 하이드로겔, 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919호 및 유럽 특허 제058,481호), L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556 (1983)), 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트)(Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277 (1981) 및 Langer, Chem. Tech., 12:98- 105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트(Langer et al., 상기 참조) 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시뷰티르산(유럽 특허 제133,988호)을 포함할 수 있다. 특정 양상에서, 지속 방출 조성물은 또한 당업계에 공지된 임의의 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있는 리포좀을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Eppstein et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692 (1985)]; 유럽 특허 제036,676호; 유럽 특허 제088,046호 및 유럽 특허 제143,949호를 참조한다.

[0318] 생체내 투여를 위해 사용될 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균이다. 특정 양상에서, 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 특정 양상에서, 조성물이 동결건조되는 경우에, 이 방법을 이용하는 멸균은 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행될 수 있다. 특정 양상에서, 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조 형태로 또는 용액 중에 저장될 수 있다. 특정 양상에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어, 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 바이알에 위치된다.

[0319] 특정 양상에서, 일단 약제학적 조성물이 제형화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 에멀션, 고체로서 또는 탈수 또는 동결건조 분말로서 멸균 바이알에 저장될 수 있다. 특정 양상에서, 이러한 제형은 바로 사용 가능한 형태로 또는 투여 전에 재구성되는 형태(예를 들어, 동결건조)로 저장될 수 있다.

[0320] 특정 양상에서, 키트는 일회용 투여 단위를 생산하기 위해 제공된다. 특정 양상에서, 키트는 건조 단백질을 갖

는 제1 용기와 수성 제형을 갖는 제2 용기를 둘 다 포함할 수 있다. 특정 양상에서, 단일 및 다중-챔버 사전 충전 주사기(예를 들어, 액체 주사기 및 동결주사기)를 포함하는 키트가 포함된다.

[0321] 특정 양상에서, 치료적으로 사용될 항-CCR8 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량은, 예를 들어, 치료 내용 및 목적에 따라 다를 것이다. 당업자는 따라서 치료를 위한 적절한 투약 수준이 특정 양상에 따라, 부분적으로, 전달되는 분자, 항-CCR8 항체가 사용되고 있는 적응증, 투여 경로 및 환자의 크기(체중, 체표면 또는 기관 크기) 및/또는 병태(연령 및 일반적 건강상태)에 따라 다를 것임을 인식할 것이다. 특정 양상에서, 임상의는 투약량을 적정하고, 최적의 치료 효과를 얻기 위해 투여 경로를 변형할 수 있다.

[0322] 특정 양상에서, 투약 빈도는 사용되는 제형 중 항-CCR8 항체의 약물동태학적 파라미터를 고려할 것이다. 특정 양상에서, 임상의는 목적하는 효과를 달성하는 투약량에 도달될 때까지 조성물을 투여할 것이다. 특정 양상에서, 따라서 조성물은 단일 용량으로서 또는 시간에 걸쳐 2회 이상의 용량으로서(동일한 양의 요망되는 분자를 함유할 수도 있고 함유하지 않을 수도 있음), 또는 이식 장치 또는 카테터를 통한 지속적 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 투약량의 추가적인 개선은 당업자에 의해 일상적으로 이루어지며, 이들에 의해 일상적으로 수행되는 작업 범위 이내이다. 특정 양상에서, 적절한 투약량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0323] 특정 양상에서, 약제학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따라, 예를 들어, 경구로, 정맥내, 복강내, 대뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 피하, 안구내, 동맥내, 문맥내 또는 병변내 경로에 의해; 지속 방출 시스템에 의해 또는 이식 장치에 의한다. 특정 양상에서, 조성물은 볼루스 주사에 의해 또는 주입에 의해 연속적으로 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다. 특정 양상에서, 병용요법의 개개 요소는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0324] 특정 양상에서, 조성물은 목적하는 분자가 흡수되거나 캡슐화되는 막, 스펀지 또는 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소로 투여될 수 있다. 특정 양상에서, 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관에 이식될 수 있고, 목적하는 분자의 전달은 확산, 시간-방출 볼루스 또는 지속적 투여를 통할 수 있다. 특정 양상에서, 생체외 방식으로 항-CCR8 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 예에서, 환자로부터 제거된 세포, 조직 및/또는 기관은 항-CCR8 항체를 포함하는 약제학적 조성물에 노출되고, 이후에 세포, 조직 및/또는 기관이 후속적으로 환자에게 다시 이식된다.

[0325] 특정 양상에서, 항-CCR8 항체는 폴리펩타이드를 발현 및 분비하기 위해 본 명세서에 기재된 것과 같은 방법을 이용하여 유전자 조작된 특정 세포를 이식함으로써 전달될 수 있다. 특정 양상에서, 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 자가, 이종성 또는 이종발생성일 수 있다. 특정 양상에서, 세포는 불멸일 수 있다. 특정 양상에서, 면역학적 반응 기회를 감소시키기 위해, 세포는 주변 조직의 침윤을 피하도록 캡슐화될 수 있다. 특정 양상에서, 캡슐화 물질은 전형적으로 단백질 생성물(들)의 방출을 허용하지만 환자의 면역계에 의해 또는 주변 조직으로부터의 다른 유해한 인자에 의해 세포의 파괴를 방지하는 생체적합성, 반투과성 중합체 동봉물 또는 막이다.

[0326] ## III. 본 개시내용의 방법

[0327] 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체의 제조 및/또는 이용 방법에 관한 것이다.

[0328] ### *III.A. 사용 방법*

[0329] 본 개시내용의 특정 양상은 대상체에게 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 종양 침윤성 Treg를 감소, 고갈 또는 사멸시키는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 양상은 이중특이성 항체, BiTE, 다중특이성 항체, 이중파라토프 항체, 면역접합체, CAR, TCR, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 벡터 또는 벡터의 세트, 세포 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 종양 침윤성 Treg를 감소, 고갈 또는 사멸시키는 방법에 관한 것이다.

[0330] 본 개시내용의 특정 양상은 대상체에게 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 투여하는 단계를 포함하는, NK 세포를 활성화시키거나 또는 종양 침윤성 조절 Treg의 NK 세포 매개 사멸을 유도하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 양상은 이중특이성 항체, BiTE, 다중특이성 항체, 이중파라토프 항체, 면역접합체, CAR, TCR, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 벡터 또는 벡터의 세트, 세포, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 NK 세포를 활성화시키거나 또는 종양 침윤성 조절 Treg의 NK 세포 매개 사멸을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0331] 일부 양상에서, 접촉시키는 단계는 시험관내이다. 일부 양상에서, 접촉시키는 단계는 생체내이다. 일부 양상에서, 접촉시키는 단계는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료한다. 일부 양상에서, 접촉시키는 단계는 대상체에서 면역 반응을 촉진시킨다. 일부 양상에서, 대상체는 종양을 갖고, 접촉시키는 단계는 종양에 대한 면역 반응을 향상시킨다.

[0332] 본 개시내용의 특정 양상은 대상체에 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 양상은 이중특이성 항체, BiTE, 다중특이성 항체, 이중파라토프 항체, 면역접합체, CAR, TCR, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트, 벡터 또는 벡터의 세트, 세포 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 종양 치료를 필요로 하는 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0333] 일부 양상에서, 대상체는 종양을 갖는다. 일부 양상에서, 종양은 카포시 육종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수아구 전골수구 골수단핵구 단핵구 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성(과립구) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 버킷 림프종 및 변연부 B 세포 림프종, 진성다혈구증 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 마크로글로불린혈증, 중쇄병, 고형 종양, 육종, 및 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프혈관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 육종, 결장직장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 한선암종, 피지선암종, 유두모앙암종, 유두모양 선암종, 낭선암종, 수질암종, 기관지 암종, 신장세포암종, 간세포 암종(HCC), 간세포암, 담도암종, 융모막 암종, 정상피종, 배아암종, 윌름 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체부종양, 혈관아세포종, 속귀신경집종, 핍지교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 비인두 암종, 식도 암종, 기저세포암종, 담도암, 방광암, 골암, 뇌 및 중추신경계(CNS) 암, 자궁경부암, 융모막암종, 결장직장암, 결합 조직 암, 소화계의 암, 자궁내막암, 식도암, 안암, 두경부암, 위암, 상피내 신생물, 신장암, 후두암, 간암, 폐암(소세포, 거대세포), 흑색종, 신경아세포종; 구강암(예를 들어, 입술, 혀, 구강 및 인두), 난소암, 췌장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 직장암; 호흡계의 암, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 비뇨기계의 암, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0334] 일부 양상에서, 종양은 사전 요법에 대해 난치성이다. 일부 양상에서, 종양은 사전 표준 치유 요법에 대해 난치성이다. 일부 양상에서, 사전 요법은 면역요법, 화학요법, 수술, 방사선요법 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양상에서, 종양은 사전 화학요법에 대해 난치성이다. 일부 양상에서, 종양은 사전 면역요법에 대해 난치성이다. 일부 양상에서, 종양은 재발된다.

[0335] 일부 양상에서, 종양은 진행된다. 일부 양상에서, 종양은 국소로 진행된다. 일부 양상에서, 종양은 전이성이다.

[0336] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 추가적인 항암제와 병용하여 투여된다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 소분자, 폴리펩타이드, 방사선 요법, 수술 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0337] 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 추가적인 항암제 전에 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 추가적인 항암제 후에 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 추가적인 항암제와 동시에 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체 및 추가적인 항암제는 단일 조성물로 제형화된다.

[0338] 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 화학요법을 포함한다. 화학요법은 당업계에 공지된 임의의 화학요법일 수 있다. 일부 양상에서, 화학요법은 특정 암 유형에 대한 표준 관리 치료이다. 일부 양상에서, 화학요법은 백금-기반 화학요법이다. 일부 양상에서, 화학요법은 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 시스플라틴, 카보플라틴, 황산블레오마이신, 카무스틴, 클로람부실(LEUKERAN®), 사이클로포스파마이드(CYTOXAN®; NEOSAR®), 레날리도마이드(REVLIMID®), 보르테조밉(VELCADE®), 덱사메타손, 미톡산트론, 에토포사이드, 사이타라빈, 벤다무스틴(TREANDA®), 리툭시맙(RITUXAN®), 이포스파마이드, 빈크리스틴(ONCOVIN®), 플루다라빈(FLUDARA®), 탈리도마이드(THALOMID®), 알렘투주맙(CAMPATH®), 오파투무맙(ARZERRA®), 에베롤리무스(AFINITOR®, ZORTRESS®), 카르필조밉(KYPROLISTM) 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0339] 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 면역요법을 포함한다. 일부 양상에서, 면역요법은 PD-1 길항제, PD-L1 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, TIGIT 저해제, CD112R 저해제, TAM 저해제, STING 작용제, 4-1BB 작용제, CCL22 저해제, NK 세포 활성화를 유도하는 제제 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된다.

[0340] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 PD-1 길항제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 PD-1 길항제는 본 명세

서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있는 PD-1 길항제의 비제한적 예는 PDR001, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224를 포함한다.

[0341] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 PD-L1 저해제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 PD-L1 저해제는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, PD-L1 저해제는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있는 PD-L1 저해제의 비제한적 예는 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두발루맙 및 BMS-936559를 포함한다.

[0342] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 TIM-3 저해제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 TIM-3 저해제는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, TIM-3 저해제는 TIM-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있는 TIM-3 저해제의 비제한적 예는 MGB453 및 TSR-022를 포함한다.

[0343] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 LAG-3 저해제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 LAG-3 저해제는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, LAG-3 저해제는 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있는 LAG-3 저해제의 비제한적 예는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033를 포함한다.

[0344] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 TIGIT 저해제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 TIGIT 저해제는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, TIGIT 저해제는 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다.

[0345] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 CD112R 저해제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 CD112R 저해제는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, CD112R 저해제는 CD112R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다.

[0346] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 CCL22 저해제를 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 CCL22 저해제는 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 양상에서, CCL22 저해제는 CCL22에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다.

[0347] 일부 양상에서, 추가적인 항암 요법은 NK 세포 활성화를 유도하는 제제를 포함하고, 따라서 CCR8 항체의 ADCC 활성을 향상시킨다. 일부 양상에서, NK 세포 활성화를 유도하는 제제는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 소분자, 사이토카인 또는 사이토카인 융합이다.

[0348] 특정 양상에서, 추가적인 항암제는 수니티닙(SUTENT®), 카보잔티닙(CABOMETYX®), 악시티닙(INLYTA®), 렌바티닙(LENVIMA®), 에베롤리무스(AFINITOR®), 베바시주맙(AVASTIN®), 에파카도스타트, NKTR-214 (CD-122-편향 작용제), 티보자닙(FOTIVDA®), 아벡시노스타트, 이필리무맙(YERVOY®), 트레멜리무맙, 파조파닙(VOTRIENT®), 소라페닙(NEXAVAR®), 템시롤리무스(TORISEL®), 라무시루맙(CYRAMZA®), 니라파립, 사볼리티닙, 볼로라닙(X-82), 레고라페닙(STIVARGO®), 도나페닙(멀티키나제 저해제), 캄렐리주맙(SHR-1210), 펙사스티모겐 데바시렙벡 (JX-594), 라무시루맙(CYRAMZA®), 아파티닙(YN968D1), 캡슐화된 독소루비신 (THERMODOX®), 티반티닙(ARQ197), ADI-PEG 20, 비니메티닙, 아파티닙 메실레이트, 닌테다닙, 리릴루맙, 니볼루맙(OPDIVO®), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 아벨루맙(BAVENCIO®), 두발루맙(IMFIMZI®), 세미플리맙-rwlc(LIBTAYO®), 티스렐리주맙, 스파르탈리주맙 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 항암제를 포함한다.

[0349] 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 TAM(Ax1, Mer, Tyro) 저해제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 4-1BB 작용제를 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 항암제는 타이로신 키나제 저해제(TKI)를 포함한다. 본 명세서에 개시된 항-CCR8 항체와 병용하여 사용될 수 있는 TKI의 비제한적 예는 이마티닙 메실레이트, 다사티닙, 닐로티닙 및 보수티닙을 포함한다.

[0350] 본 개시내용의 항-CCR8 항체는 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 정맥내로 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 피하로 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 근육내로 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 복강내로 투여된다. 일부 양상에서, 항-CCR8 항체는 경구로

투여된다.

[0351] ***III.B. 항-CCR8 항체의 생성 방법***

[0352] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 항-CCR8 항체 중 어느 것을 생성하는 방법을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 항체의 제조 방법은 적절한 면역원으로 대상체(예를 들어, 비-인간 포유류)를 면역화하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체 중 어느 것을 생성하기 위한 적합한 면역원은 본 명세서에 제시된다. 예를 들어, 인간 CCR8의 N-말단의 세포외 도메인에 결합하는 항체를 생성하기 위해, 당업자는 N-말단의 세포외 도메인을 포함하는 인간 CCR8의 단편으로 적합한 대상체(예를 들어, 비-인간 포유류, 예컨대, 랫트, 마우스, 게르빌루스쥐, 햄스터, 개, 고양이, 돼지, 염소, 말 또는 비-인간 영장류)를 면역화시킬 수 있다. 일부 양상에서, 서열번호 172에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단편 폴리펩타이드는 면역원으로서 사용된다.

[0353] 적합한 대상체(예를 들어, 비-인간 포유류)는 포유류에 의한 항체의 생성을 유발하는 데 충분한 수회의 후속적 부스터 면역화에 따라 적절한 항원으로 면역화될 수 있다. 면역원은 대상체(예를 들어, 비-인간 포유류)에게 아쥬반트와 함께 투여될 수 있다. 대상체에서 항체를 생성하는 데 유용한 아쥬반트는 단백질 아쥬반트; 박테리아 아쥬반트, 예를 들어, 전체 박테리아(BCG, 코리네박테리움 파붐(*Corynebacterium parvum*) 또는 살모넬라 미네소타(*Salmonella minnesota*)) 및 세포벽 골격을 포함하는 박테리아 성분, 트레할로스 다이마이콜레이트, 모노포스포릴 지질 A, 결핵균(tubercle *bacillus*)의 메탄올 추출 가능한 잔기(MER), 완전 또는 불완전 프로인트 아쥬반트; 바이러스 아쥬반트; 화학적 아쥬반트, 예를 들어, 수산화알루미늄 및 아이오도아세테이트 및 콜레스테릴 헤미석시네이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 면역 반응을 유도하기 위한 방법에서 사용될 수 있는 다른 아쥬반트는, 예를 들어, 콜레라 독소 및 파라폭스바이러스 단백질을 포함한다. 또한 문헌[Bieg et al. (1999) *Autoimmunity* 31(1):15-24]를 참조한다. 또한, 예를 들어, 문헌[Lodmell et al. (2000) *Vaccine* 18:1059-1066; Johnson et al. (1999) *J Med Chem* 42:4640-4649; Baldridge et al. (1999) *Methods* 19:103-107; 및 Gupta et al. (1995) *Vaccine* 13(14): 1263-1276]을 참조한다.

[0354] 일부 양상에서, 상기 방법은 면역원에 결합하는 단클론성 항체를 분비하는 하이브리도마 세포를 제조하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 적합한 포유류, 예컨대, 실험 마우스는 상기 기재한 바와 같은 CCR8 폴리펩타이드로 면역화된다. 면역화된 포유류의 항체-생성 세포(예를 들어, 비장의 B 세포)는 면역원의 적어도 1회의 부스터 면역화의 2 내지 4일 후에 단리될 수 있고, 이어서, 적합한 골수성 세포주의 세포로 융합 전에 배양물에서 잠시 성장시켰다. 세포는 융합 프로모터, 예컨대, 백시니아 바이러스 또는 폴리에틸렌 글리콜의 존재 하에 융합될 수 있다. 융합에서 얻어진 혼성 세포는 클로닝되고, 목적하는 항체를 분비하는 세포 클론이 선택된다. 예를 들어, 적합한 면역원으로 면역화된 Balb/c 마우스의 비장 세포는 골수종 세포주 PAI 또는 골수종 세포주 Sp2/0-Ag 14의 세포와 융합될 수 있다. 융합 후에, 세포는 정상 골수종 세포가 목적하는 하이브리도마 세포를 과성장시키는 것을 방지하기 위해 일정한 간격으로 선택 배지, 예를 들어 HAT 배지를 보충한 적합한 배양 배지에서 확장된다. 이어서, 얻어진 혼성 세포는 목적하는 항체, 예를 들어, 인간 CCR8에 결합하는 항체의 분비를 위해 선별되고, 일부 양상에서, 당업자는, 예를 들어, 미국 특허 제6,300,064호(Knappik et al.; Morphosys AG) 및 문헌[Schoonbroodt et al. (2005) *Nucleic Acids Res* 33(9):e81]에 기재된 바와 같은 비면역 편형 라이브러리로부터의 항-CCR8 항체를 확인할 수 있다.

[0355] 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 방법은, 예를 들어, 파지 디스플레이 기술, 박테리아 디스플레이, 효모 표면 디스플레이, 진핵 바이러스 디스플레이, 포유류 세포 디스플레이 및 무세포(예를 들어, 리보솜 디스플레이) 항체 선별 기법을 수반하거나, 이들과 함께 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Etz et al. (2001) *J Bacteriol* 183:6924-6935; Cornelis (2000) *Curr Opin Biotechnol* 11:450-454; Klemm et al. (2000) *Microbiology* 146:3025-3032; Kieke et al. (1997) *Protein Eng* 10:1303-1310; Yeung et al. (2002) *Biotechnol Prog* 18:212-220; Boder et al. (2000) *Methods Enzymology* 328:430-444; Grabherr et al. (2001) *Comb Chem High Throughput Screen* 4:185-192; Michael et al. (1995) *Gene Ther* 2:660-668; Pereboev et al. (2001) *J Virol* 75:7107-7113; Schaffitzel et al. (1999) *J Immunol Methods* 231:119-135; 및 Hanes et al. (2000) *Nat Biotechnol* 18:1287-1292] 참조).

[0356] 다양한 파지 디스플레이 방법을 이용하는 항체의 확인 방법은 당업계에 공지되어 있다. 파지 디스플레이 방법에서, 기능성 항체 도메인은 이들을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 운반하는 파지 입자 표면 상에서 디스플레이된다. 이러한 파지는 레퍼토리 또는 조합 항체 라이브러리(예를 들어, 인간 또는 뮤린)로부터 발현된, 항체의 디스플레이 항원-결합 도메인, 예컨대, Fab, Fv 또는 이황화 결합 안정화된 Fv 항체 단편에 이용될 수 있다. 이들 방법에서 사용되는 파지는 전형적으로 사상 파지, 예컨대, fd 및 M13이다. 항원 결합 도메인은 파지

외피 단백질 pIII, pVIII 또는 pIX 중 어느 것에 대한 재조합적으로 융합된 단백질로서 발현된다. 예를 들어, 문헌[Shi et al. (2010) *JMB* 397:385-396]을 참조한다. 본 명세서에 기재된 면역글로불린, 또는 이의 단편을 제조하는 데 사용될 수 있는 파지 디스플레이 방법의 예는 문헌[Brinkman et al. (1995) *J Immunol Methods* 182:41-50; Ames et al. (1995) *J Immunol Methods* 184:177-186; Kettleborough et al. (1994) *Eur J Immunol* 24:952-958; Persic et al. (1997) *Gene* 187:9-18; Burton et al. (1994) *Advances in Immunology* 57:191-280]; 및 PCT 공개 번호 WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/11236, WO 95/15982 및 WO 95/20401에 개시된 것을 포함한다. 적합한 방법은 또한, 예를 들어, 미국 특허 제5,698,426호; 제5,223,409; 제5,403,484; 제5,580,717호; 제5,427,908호; 제5,750,753호; 제5,821,047호; 제5,571,698호; 제5,427,908호; 제5,516,637호; 제5,780,225호; 제5,658,727호; 제5,733,743호 및 제5,969,108호에 기재되어 있다.

[0357] 일부 양상에서, 파지 디스플레이 항체 라이브러리는 면역화된 포유류로부터의 B 세포로부터 수집된 mRNA를 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, B 세포를 포함하는 비장 세포 샘플은 상기 기재한 바와 같은 CCR8 폴리펩타이드로 면역화된 마우스로부터 단리될 수 있다. mRNA는 세포로부터 단리될 수 있고, 표준 분자 생물학 기법을 이용하여 cDNA로 전환될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook et al. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Harlow and Lane (1988), 상기 참조; Benny K. C. Lo (2004), 상기 참조; 및 Borrebaek (1995), 상기 참조]을 참조한다. 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역에 대해 암호화하는 cDNA는 파지 디스플레이 라이브러리를 작제하는 데 사용된다. 이러한 라이브러리를 생성하는 방법은, 예를 들어, 문헌[Merz et al. (1995) *J Neurosci Methods* 62(1-2):213-9; Di Niro et al. (2005) *Biochem J* 388(Pt 3):889-894; 및 Engberg et al. (1995) *Methods Mol Biol* 51:355-376]에 기재되어 있다.

[0358] 일부 양상에서, 선택 및 선별의 조합은, 예를 들어, 하이브리도마-유래 항체의 집단 또는 파지 디스플레이 항체 라이브러리로부터의 관심 대상의 항체를 확인하는 데 사용될 수 있다. 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom (1997) *Trends in Biotechnology* 15:62-70; Brinkman et al. (1995), 상기 참조; Ames et al. (1995), 상기 참조; Kettleborough et al. (1994), 상기 참조; Persic et al. (1997), 상기 참조; 및 Burton et al. (1994), 상기 참조]에 기재되어 있다. 예를 들어, 박테리오파지 외피 단백질(예를 들어, M13 파지의 pIII, pVIII 또는 pIX)의 융합 단백질 및 상이한 항원-조합 영역을 각각 암호화하는 복수의 파지미드 벡터는 표준 분자 생물학 기법을 이용하여 생성되고, 이어서, 박테리아(예를 들어, 이콜라이) 집단에 도입된다. 박테리아에서 박테리오파지의 발현은, 일부 양상에서, 헬퍼 파지의 사용을 필요로 할 수 있다. 일부 양상에서, 헬퍼 파지는 필요하지 않다(예를 들어, 문헌[Chasteen et al., (2006) *Nucleic Acids Res* 34(21):e145] 참조). 박테리아로부터 생성된 파지는 회수되고, 이어서, 예를 들어, 고체 지지체에 결합된 표적 항원(불멸됨)과 접촉된다. 파지는 또한 용액 중 항원과 접촉될 수 있고, 복합체는 후속적으로 고체 지지체에 결합된다.

[0359] 상기 방법을 이용하여 선별된 항체의 하위집단은 당업계에 공지된 임의의 면역학적 또는 생화학적 기반 방법을 이용하여 특정 항원(예를 들어, 인간 CCR8)에 대한 이들의 특이성 및 결합 친화도에 대해 특성규명될 수 있다. 예를 들어, CCR8에 대한 항체의 특정 결합은, 예를 들어, 면역학적 또는 생화학적 기반 방법, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 상기 기재한 바와 같은 ELISA 분석, SPR 분석, 면역침전 분석, 친화도 크로마토그래피 및 평형투석을 이용하여 결정될 수 있다. 항체의 면역특이적 결합 및 교차 반응성을 분석하기 위해 사용될 수 있는 면역분석은 웨스턴 블롯, RIA, ELISA(효소 결합 면역흡착 분석), "샌드위치" 면역분석, 면역침전 분석, 면역확산 분석, 응집반응 분석, 보체-고정 분석, 방사면역측정 분석, 형광 면역분석 및 단백질 A 면역분석과 같은 기법을 이용하는 경쟁적 및 비경쟁적 분석 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 분석은 일상적이며 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0360] 선택된 CDR 아미노산 서열이 짧은 서열(예를 들어, 10 내지 15개 미만의 아미노산 길이)인 양상에서, CDR을 암호화하는 핵산은, 예를 들어, 문헌[Shiraishi et al. (2007) *Nucleic Acids Symposium Series* 51(1):129-130] 및 미국 특허 제6,995,259호에 기재된 바와 같이 화학적으로 합성될 수 있다. 억셉터 항체를 암호화하는 주어진 핵산 서열에 대해, CDR을 암호화하는 핵산 서열의 영역은 표준 분자 생물학 기법을 이용하여 화학적으로 합성된 핵산으로 대체될 수 있다. 화학적으로 합성된 핵산의 5' 및 3' 단부는 핵산을 공여자 항체의 가변 영역을 암호화하는 핵산으로 클로닝시키는 데 사용하기 위한 접착성 말단 및 제한 효소 부위를 포함하도록 합성될 수 있다.

[0361] ***III.C. 재조합 항체 발현 및 정제***

[0362] 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 분자 생물학 및 단백질 화학의 당업계에 공지된 다양한 기법을 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 항체의 중쇄와 경쇄 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 다를 암호화하는 핵산은, 예를 들어, 프로모터 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 개시 및 중단 서열, 번역 개시 및 중단 서열, 전사 종결자 신호, 폴리아데닐화 신호 및 인핸서 또는 활성체 서열을 비롯한 전사 및 번역 조절 서열을 포함하는 발현 벡터에 삽입될 수 있다. 조절 서열은 프로모터 및 전사 개시 및 중단 서열을 포함한다. 추가로, 발현 벡터는 두 상이한 유기체에, 예를 들어, 발현을 위해 포유류 또는 곤충 세포에 그리고 클로닝 및 증폭을 위해 원핵 숙주에서 유지될 수 있도록, 하나 초과의 복제 시스템을 포함할 수 있다.

[0363] 몇몇 가능한 벡터 시스템은 포유류 세포에서 핵산으로부터 클로닝된 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 발현을 위해 이용 가능하다. 터의 한 가지 부류는 숙주 세포 게놈에 목적하는 유전자 서열의 통합에 따른다. 안정하게 통합된 DNA를 갖는 세포는 약물 내성 유전자, 예컨대, 이콜라이 gpt(Mulligan and Berg (1981) *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2072) 또는 *Tn*5 neo(Southern and Berg (1982) *Mol Appl Genet* 1:327)를 동시에 도입함으로써 선택될 수 있다. 선택 가능한 마커 유전자는 발현될 DNA 유전자 서열에 연결되거나, 또는 동일한 세포에 공동형질감염에 의해 도입될 수 있다(Wigler et al. (1979) *Cell* 16:77). 벡터의 제2 부류는 염색체외 플라스미드에 자율적으로 복제하는 능력을 부여하는 DNA 요소를 이용한다. 이들 벡터는 동물 바이러스, 예컨대, 소 유두종바이러스(Sarver et al. (1982) *Proc Natl Acad Sci USA*, 79:7147), 거대세포바이러스, 폴리오마 바이러스(Deans et al. (1984) *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1292) 또는 SV40 바이러스(Lusky and Botchan (1981) *Nature* 293:79)로부터 유래될 수 있다.

[0364] 발현 벡터는 핵산의 후속적 발현에 적합한 방식으로 세포에 도입될 수 있다. 도입 방법은 이하에 논의되는 표적화된 세포 유형에 의해 크게 좌우된다. 예시적인 방법은 $CaPO_4$ 침전, 리포좀 융합, 양이온성 리포좀, 전기천공법, 바이러스 감염, 덱스트란-매개 형질감염, 폴리브렌-매개 형질감염, 원형질체 융합 및 직접 미세주사를 포함한다.

[0365] 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 발현을 위한 적절한 숙주 세포는 효모, 박테리아, 곤충, 식물 및 포유류 세포를 포함한다. 박테리아, 예컨대, 이콜라이, 진균 예컨대, 사카로마이세스 세레비시에 및 피키아 파스토리스, 곤충 세포, 예컨대, SF9, 포유류 세포주(예를 들어, 인간 세포주)뿐만 아니라 1차 세포주에 특정 관심이 있다.

[0366] 일부 양상에서, 항체 또는 이의 단편은 유전자이식 동물(예를 들어, 유전자이식 포유류)에서 발현되고, 이로부터 정제될 수 있다. 예를 들어, 항체는 유전자이식 비-인간 포유류(예를 들어, 설치류)에서 생성되고, 예를 들어, 문헌[Houdebine (2002) *Curr Opin Biotechnol* 13(6):625-629; van Kuik-Romeijn et al. (2000) *Transgenic Res* 9(2):155-159; 및 Pollock et al. (1999) *J Immunol Methods* 231(1-2):147-157]에 기재된 바와 같이 젖으로부터 단리된다.

[0367] 항체 및 이의 단편은 단백질의 발현을 허용하는 데 충분한 조건 하에 그리고 충분한 양의 시간 동안 항체 또는 단편을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 배양시킴으로써, 세포로부터 생성될 수 있다. 단백질 발현을 위한 이러한 조건은 발현 벡터 및 숙주 세포의 선택에 따라 다를 것이며, 일상적인 실험을 통해 당업자에 의해 용이하게 확인될 것이다. 예를 들어, 이콜라이로부터 발현된 항체는 봉입체로부터 재폴딩될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hou et al. (1998) *Cytokine* 10:319-30] 참조). 박테리아 발현 시스템 및 이들의 사용 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다(문헌[Current Protocols in Molecular Biology, Wiley & Sons, and Molecular Cloning--A Laboratory Manual --3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001)]을 참조한다). 코돈의 선택, 적합한 발현 벡터 및 적합한 숙주 세포는 다수의 인자에 따라 다를 것이며, 필요하다면 용이하게 최적화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체(또는 이의 단편)는 포유류 세포에서 또는 효모, 바큘로바이러스 및 시험관내 발현 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다른 발현 시스템에서 발현될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kaszubska et al. (2000) *Protein Expression and Purification* 18:213-220]을 참조한다).

[0368] 발현 후에, 항체 및 이의 단편은 단리될 수 있다. 항체 또는 이의 단편 단편은 다른 성분이 샘플에 존재하는지에 따라 당업자에게 공지된 다양한 방법으로 단리 또는 정제될 수 있다. 표준 정제 방법은 전기영동, 분자, 면역학적 및 크로마토그래피 기법, 예를 들어, 이온 교환, 소수성, 친화도 및 역상 HPLC 크로마토그래피를 포함한다. 예를 들어, 항체는 표준 항-항체 칼럼(예를 들어, 단백질-A 또는 단백질-G 칼럼)을 이용하여 정제될 수 있다. 단백질 농도와 함께 한외여과 및 정용여과 기법이 또한 유용하다. 예를 들어, 문헌[Scopes (1994) "Protein Purification, 3rd edition," Springer-Verlag, New York City, New York]을 참조한다. 정제 정도는 필수적으로는 목적하는 용도에 따라 다를 것이다. 일부 예에서, 발현된 항체 또는 이의 단편의 정제가 필수적이지는 않

을 것이다.

[0369] 정제된 항체 또는 이의 단편의 수율 또는 순도를 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 브래드포드 분석(Bradford assay), UV 분광학, 뷰렛(Biuret) 단백질 분석, 로우리(Lowry) 단백질 분석, 아미도 블랙 단백질 분석, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 질량분석법(MS) 및 겔 전기영동법(예를 들어, 단백질 염색, 예컨대 쿠마씨 블루 또는 콜로이드 은 염색을 이용)을 포함한다.

[0370] ***III.D. 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 변형***

[0371] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이들의 발현 및 정제 후에 변형될 수 있다. 변형은 공유 또는 비공유 변형일 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들어, 폴리펩타이드의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 항체 또는 단편에 도입될 수 있다. 변형을 위한 적합한 부위는, 예를 들어, 구조적 분석 또는 항체 또는 단편의 아미노산 서열 분석을 포함하는 임의의 다양한 기준을 이용하여 선택될 수 있다.

[0372] 일부 양상에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이종 모이어티에 접합될 수 있다. 이종 모이어티는, 예를 들어, 이종 폴리펩타이드, 치료제(예를 들어, 독소 또는 약물), 또는 검출 가능한 표지, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 방사성 표지, 효소 표지, 형광 표지, 중금속 표지, 발광 표지, 또는 친화도 표지, 예컨대, 바이오틴 또는 스트렙타비딘일 수 있다. 적합한 이종 폴리펩타이드는 항체 또는 단편를 정제하는 데 사용하기 위해, 예를 들어, 항원성 태그(FLAG (DYKDDDDK (서열번호 241)), 폴리히스티딘(6-His; HHHHHH (서열번호 142), 혈구응집소 (HA; YPYDVPDYA (서열번호 242)), 글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST) 또는 말토스-결합 단백질(MBP))을 포함한다. 이종성 폴리펩타이드는 또한 진단 또는 검출 가능한 마커, 예를 들어, 루시퍼라제, 형광 단백질(예를 들어, 녹색 형광 단백질(GFP)) 또는 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제(CAT)로서 유용한 폴리펩타이드(예를 들어, 효소)를 포함한다. 적합한 방사성 표지는, 예를 들어, ^{32}P, ^{33}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S 및 ^{3}H를 포함한다. 적합한 형광 표지는 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아네이트(FITC), 녹색 형광 단백질(GFP), DyLight™ 488, 피코에리트린(PE), 아이오딘화프로피듐(PI), PerCP, PE-Alexa Fluor® 700, Cy5, 알로피코사이아닌 및 Cy7을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 발광 표지는, 예를 들어, 임의의 다양한 발광 란탄족(예를 들어, 유로퓸 또는 터븀) 킬레이트를 포함한다. 예를 들어, 적합한 유로퓸 킬레이트는 다이에틸렌 트라이아민 펜타아세트산(DTPA) 또는 테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA)의 유로퓸 킬레이트를 포함한다. 효소 표지는, 예를 들어, 알칼리성 포스파타제, CAT, 루시퍼라제 및 겨자무과산화효소를 포함한다.

[0373] 두 단백질(예를 들어, 항체 및 이종 모이어티)은 다수의 공지된 화학적 가교제를 이용하여 가교될 수 있다. 이러한 가교제의 예는 "입체장애된" 이황화 결합을 포함하는 결합을 통해 두 아미노산 잔기를 연결하는 것이다. 이들 연결에서, 가교 단위 내의 이황화결합은, 예를 들어, 환원된 글루타티온 또는 효소 이황화물 환원효소의 작용에 의해 환원으로부터(이황화 결합 부위 중 하나 상에서 기를 입체장애시킴으로써) 보호된다. 한 가지 적합한 시약인 4-석신이미딜옥시카본일-α-메틸-α(2-피리딜다이티오) 톨루엔(SMPT)은 단백질 중 하나 상에서 말단 라이신 및 다른 하나 상에서 말단 시스테인을 이용하여 두 단백질 사이에 이러한 결합을 형성한다. 각 단백질 상의 상이한 결합 모이어티에 의해 가교되는 이형이작용성 시약이 또한 사용될 수 있다. 다른 유용한 가교제는 2개의 아미노기(예를 들어, N-5-아지도-2-나이트로벤조일옥시석신이미드), 2개의 설프하이드릴기(예를 들어, 1,4-비스-말레이미도부탄), 아미노기 및 설프하이드릴기(예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터), 아미노기 및 카복실기(예를 들어, 4-[p-아지도살리실아미도]부틸아민) 및 아미노기 및 아르기닌(예를 들어, p-아지도페닐 글리옥살 일수화물)의 측쇄에 존재하는 구아니디늄기를 연결하는 시약을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0374] 일부 양상에서, 방사성 표지는 항체의 아미노산 골격에 직접 접합될 수 있다. 대안적으로, 방사성 표지는 적절한 단백질의 메타-아이오도페닐(mIP) 유도체를 형성하기 위해 유리 아미노기에 결합하는 거대 분자(예를 들어, 메타-[^{125}I]아이오도페닐-N-하이드록시석신이미드의 ^{125}I)([^{125}I]mIPNHS)(예를 들어, 문헌[Rogers et al. (1997) *J Nucl Med* 38:1221-1229] 참조) 또는 결과적으로 단백질 골격에 결합되는 킬레이트(예를 들어, DOTA 또는 DTPA)의 일부로서 포함될 수 있다. 방사성 표지 또는 이를 함유하는 거대분자/킬레이트를 본 명세서에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편에 접합시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 방법은 단백질에 대한 방사성 표지 또는 킬레이트의 결합을 용이하게 하는 조건(예를 들어, pH, 염 농도 및/또는 온도) 하에 단백질을 방사성 표지와 함께 인큐베이션시키는 단계를 수반한다(예를 들어, 미국 특허 제6,001,329호 참조).

[0375] 형광 표지(때때로 "형광단"으로서 지칭됨)를 단백질(예를 들어, 항체)에 접합시키는 방법은 단백질 화학 분야에

공지되어 있다. 예를 들어, 형광단은 형광단에 부착된 석신이미딜(NHS) 에스터 또는 테트라플루오로페닐(TFP) 에스터 모이어티를 이용하여 단백질의 유리 아미노기(예를 들어, 라이신) 또는 설프하이드릴기(예를 들어, 시스테인)에 접합될 수 있다. 일부 양상에서, 형광단은 이형이작용성 가교제 모이어티 예컨대, 설포-SMCC에 접합될 수 있다. 적합한 접합 방법은 단백질에 대한 형광단의 결합을 용이하게 하는 조건 하에 형광단과 함께 항체 단백질, 또는 이의 단편을 인큐베이션시키는 단계를 수반한다. 예를 들어, 문헌[Welch and Redvanly (2003) "Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications," John Wiley and Sons (ISBN 0471495603)]을 참조한다.

[0376] 일부 양상에서, 항체 또는 단편은, 예를 들어, 순환에서, 예를 들어, 혈액, 혈청 또는 다른 조직에서 항체의 안정화 및/또는 체류를 개선시키는 모이어티에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 단편은, 예를 들어, 문헌[Lee et al. (1999) *Bioconjug Chem* 10(6): 973-8; Kinstler et al. (2002) *Advanced Drug Deliveries Reviews* 54:477-485; 및 Roberts et al. (2002) *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476 또는 헤실화(HESylated)(Fresenius Kabi, Germany; 예를 들어, 문헌[Pavisić et al. (2010) *Int J Pharm* 387(1-2):110-119] 참조)에 기재된 바와 같이 페길화(PEGylated)될 수 있다. 안정화 모이어티는 항체(또는 단편)의 안정성 또는 체류를 적어도 1.5 배(예를 들어, 적어도 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 또는 50배 이상)만큼 개선시킬 수 있다.

[0377] 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 글리코실화될 수 있다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 항체 또는 단편은 감소되거나 글리코실화가 존재하지 않도록, 효소 또는 화학적 처리가 실시되거나, 세포로부터 생성될 수 있다. 감소된 글리코실화를 갖는 항체의 생성 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제6,933,368호; 문헌[Wright et al. (1991) *EMBO J* 10(10):2717-2723; 및 Co et al. (1993) *Mol Immunol* 30:1361]에 기재되어 있다.

[0378] **실시예**

[0379] **실시예 1: 항체의 생성**

[0380] CCR8의 N-말단 단편에 대해 인간 CCR8에 특이적인 17개의 단클론성 항체를 생성하였다.

[0381] 항체 파지 패닝(Panning), 클로닝 및 형질감염

[0382] 6× His 태그 다음에 마우스 IgG2a-Fc에 융합된 인간 또는 사이노몰거스 CCR8(CCR8-Fc)의 N-말단의 세포외 도메인 중 하나를 발현시키는 재조합 단백질을 포유류 발현 벡터(각각 서열번호 173 및 174; 표 4)에 클로닝하였다. 인간 단백질에 대해, 25번 위치로서 유리 시스테인을 세린으로 돌연변이시켜 이황화결합을 방지하였다. 얻어진 분비 단백질을 CHO 세포에서의 형질감염에 의해 발현시키고, 단백질 A를 이용하여 정제하고, Fab 디스플레이 라이브러리를 이용하여 파지 패닝을 위한 항원으로서 사용하였다. 패닝을 위해, 정제된 단백질을 M280 토실 비드에 또는 ELISA 플레이트에 결합시키고, 표준 방법을 이용하여 패닝을 행하였다. 연속적인 라운드의 패닝을 인간 CCR8-ECD-Fc 상에서 또는 사이노몰거스 CCR8-ECD-Fc에 의한 교번의 라운드에서 수행하였고, 각 라운드를 세척함으로써 비결합 파지를 제거하였다. 얻어진 결합 파지 풀로부터의 DNA를 단리시키고, 중쇄 및 경쇄 서열을 포유류 발현 벡터에 클로닝시켰다. 개개 형질전환 콜로니를 96-웰 박테리아 배양 플레이트의 웰에서 별개로 성장시키고, Qiagen Turbo Miniprep 키트를 이용하여 DNA를 정제하였다. 96-웰 DNA 미니-라이브러리를 사용하여 동일한 96 웰 형식으로 CHO 세포를 형질감염시키고, 37℃, 7% CO_2 인큐베이터에서 3일의 인큐베이션 후에 분비된 항체 상청액을 채취하였다.

표 4

CCR8-ECD-Fc 서열(신호 펩타이드; **CCR8** 세포외 도메인; 6X His 태그 및 링커; 및 마우스 IgG2a-Fc)

[0383]

인간 **CCR8-Fc**	*MGWSCIILFLVATATGAHS***MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPSDAELIQTNGK** HHHHHHSGGGGSEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLS PIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVT LTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (서열번호 173)
사이노몰거스 **CCR8-Fc**	*MGWSCIILFLVATATGAHS***MDYTLDPSMTTMTDYYYPDSLSSPSDGELIQRNDK** HHHHHHSGGGGSEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLS PIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVT LTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (서열번호 174)

[0384] CHO 상청액의 유세포분석

[0385] 인간 CCR8, 사이노몰거스 CCR8, 마우스 CCR8 및 인간 CCR2를 발현시키는 293T 세포를 Accutase®을 이용하여 채취하고, 100,000개의 세포를 96웰 v-바닥 플레이트의 각 웰에 제공하였다. 일부 예에서, 세포주 Hut78을 발현시키는 천연 인간 CCR8을 또한 시험하였다. 이어서, 미니-라이브러리 CHO 상청액을 1:2 최종 희석으로 각 세포 유형에 첨가하고, 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 펠릿화 후에, 세포를 항-인간-Fc-바이오틴과 함께 인큐베이션시킨 후에 스트렙타비딘-APC 또는 항-인간-Fc-APC와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 세척 및 고정 후에, 세포를 생/사 식별을 위해 아이오딘화프로피듐을 이용하여 FACS Canto II 상에서 실행하였다. 생세포를 분석하고, CCR8에 특이적 결합을 나타내지만(인간 및/또는 사이노몰거스) CCR2에 대해서는 그렇지 않은 클론을 DNA 서열분석 및 추가적인 시험을 위해 보냈다.

[0386] 항-CCR8-1의 개발

[0387] 모 항체인 항-CCR8-모-1을 인간 CCR8 N-말단 단백질 상에서 상기 약술한 바와 같이 파지 패닝에 의해 발생시켰고, 293T-인간 CCR8 세포주 상에서 1nM의 친화도를 가졌다. 친화도를 개선시키기 위해, 중쇄의 CDR3이 무작위화되는 백시니아 바이러스에서 라이브러리를 생성하였다. 12,000개의 CDR3 변이체의 라이브러리를 백시니아에서 생성하였다. 중쇄 CDR3 라이브러리(세포당 1개의 클론) 및 모 경쇄 바이러스 작제물로 밤새 감염 시, 전장 인간 IgG 항체를 세포 표면(기준) 상에서 발현시킨다. 감염된 A431 세포를 0.1㎍/㎖의 최종 농도로 인간 CCR8-N-말단 단백질과 함께 인큐베이션시키고, 세척하고 나서, 항-Fc-Dylight649로 염색하여 CCR8 단백질 결합을 검출하고 항-Hu-Fab-FITC에 의해 세포 표면 상의 항체 발현을 검출하였다. 높은 항체 발현 및 높은 CCR8 결합을 갖는 2천개의 세포를 분류하고, 바이러스를 증폭시켰다. DNA를 바이러스 풀로부터 추출하고, 새로운 중쇄 V 유전자를 신호 서열 및 인간 IgG1 불변 도메인(전장 IgG1을 생성)을 포함하는 포유류 발현 벡터에 클로닝시키고, 상기 약술한 바와 같이 클론 평가를 위해 CHO 세포에서 모 경쇄와 함께 공동 형질감염시켰다. 항-CCR8-1 항체(서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함)는 중쇄에 비해 CDR3에서 3개의 아미노산 돌연변이 및 293T-인간 CCR8 세포주 상에서 0.4nM의 친화도를 갖는 것으로 발견되었다. 항-CCR8-1 항체는 huCC8-ECD-Fc에 결합하지만 CyCCR8-ECD-Fc(도 1A)에는 결합하지 않고, 상기 항체는 HuCCR8를 발현시키는 293T 세포에 우선적으로 결합하지만, cyno CCR8, 인간 CCR2 또는 마우스 CCR8에는 그렇지 않다는 것을 발견하였다(도 1B).

[0388] 항-CCR8-1-1, 항-CCR8-1-2, 항-CCR8-2-3, 항-CCR8-1-4 및 항-CCR8-1-5의 개발

[0389] Vaccinex의 백시니아 디스플레이 인간 IgG 라이브러리에 의한 경쇄 셔틀 패닝을 용이하게 하기 위해 모 항체(항-CCR8-모-1)의 중쇄를 백시니아 바이러스에 클로닝시켰다. 간단히 말해서, 6×10^8개의 BHK 세포를 항-CCR8-모-1 항체(H23188)로부터의 중쇄 및 미경험 공급원으로부터의 람다 공급원의 풀로 감염시켰다. 37℃, 7% CO_2에서 2일 인큐베이션 후에, 상청액을 채취하고, 표면 상에서 인간 IgG의 라이브러리를 발현시키는 백시니아 바이러스 입자를 원심분리에 의해 펠릿화시켰다. 펠릿을 재현탁시키고, M280 Tosyl 비드에 결합된 정제된 인간 CCR8-Fc 단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 비결합 바이러스를 세척하고, 결합된 바이러스를 후속 라운드를 위해 증폭시켰다. 인간 CCR8-Fc 단백질에 대해 2라운드 다음에 cyno CCR8-Fc 단백질에 대해 2라운드를 수행한 후에, 결합된 풀로부터의 DNA를 추출하고, 상기 상술한 바와 같이 모 중쇄와 함께 CHO 형질감염 및 유세포분석을 위해 포유류

발현 벡터에 새로운 경쇄를 클로닝시켰다. 항-CCR8-1-1, 항-CCR8-1-2, 항-CCR8-2-3, 항-CCR8-1-4 및 항-CCR8-1-5 항체는 CyCCR8-ECD-Fc보다 더 높은 특이성으로 huCC8-ECD-Fc에 결합하고(각각 도 1C, 도 1E, 도 1G, 도 1H 및 도 1K), 각 항체는 cyno CCR8, 인간 CCR2 및 마우스 CCR8 이상으로 HuCCR8을 발현시키는 293T 세포에 우선적으로 결합하였다(각각 도 1D, 도 1F, 도 1H, 도 1J 및 도 1K)는 것을 발견하였다.

표 5

항-CCR8 항체

항체 공급원	Mab 수	중쇄 (서열번호)	경쇄	293T-HuCCR8 세포에 대한 친화도(nM)	293T-CyCCR8 세포에 대한 친화도 (nM)	HuCCR8-Fc 단백질에 대한 결합	CyCCR8-Fc 단백질에 대한 결합
모체	항-CCR8-모-1	H23188	L1037	1.06	>50	++++	-
HCDR3 무작위화	항-CCR8-1	41	43	0.41	>50	+++	-
VL 셔플	항-CCR8-1-1	101	103	1.01	22.1	+++	+
VL 셔플	항-CCR8-1-2	111	113	1.06	>50	+++	+
VL 셔플	항-CCR8-1-3	121	123	1.38	>50	+++	+
VL 셔플	항-CCR8-1-4	131	133	0.28	35.9	+++	+
VL 셔플	항-CCR8-1-5	141	143	1.36	48.6	+++	+

[0390]

[0391] 항-CCR8-2 및 항-CCR8-2-1의 개발

[0392] 인간 단백질에 대해 2라운드 다음에 사이노몰거스 N-말단 단백질에 대해 2라운드로 상기 약술한 바와 같은 파지 패닝에 의해 모 항체(항-CCR8-모-2)를 개발하였다. 인간과 사이노몰거스 CCR8 세포주 둘 다에 결합하며, 친화도는 각각 19.9nM 및 11.1nM인 것을 발견하였다. 친화도를 개선시키기 위해, 중쇄의CDR1 및 CDR2이 무작위화되는 파지에서 라이브러리를 생성하였다. 이 라이브러리를 Cyno-CCR8-ECD-Fc 단백질에 대해 1라운드 다음에 인간-CCR8-ECD-Fc 단백질에 대해 2 연속 라운드로 패닝시켰다. 개개 파지 클론을 96웰 형식으로 진행시키고, 인간 단백질과 사이노몰거스 단백질뿐만 아니라 음성 항원 둘 다에 대해 파지 ELISA에 의해 분석하였다. CCR8에 특이적인 클론을 서열분석을 위해 보내고, 추가 특성규명을 위해 포유류 발현 벡터에 클로닝시켰다. 항-CCR8-2 항체는 CDR1 및 CDR2에서의 각각 2개의 아미노산 돌연변이로부터 유래된 293T-HuCCR8 세포에 대해 0.4nM 및 293T-Cyno CCR8 세포에 대해 0.9nM의 개선된 친화도를 가졌다. 항-CCR8-2와 항-CCR8-2-1 항체는 둘 다 인간과 cyno CCR8 단백질 둘 다(도 2C 및 도 2E) 및 인간과 cyno CCR8을 둘 다 발현시키는 세포(도 2D 및 도 2F)에 대해 결합을 나타내었다.

[0393] 항-CCR8-2-2의 개발

[0394] 백시니아 디스플레이 인간 IgG 라이브러리에 의한 경쇄 셔틀 패닝을 용이하게 하기 위해 모 항체인 항-CCR8-모-2의 중쇄를 백시니아 바이러스에 클로닝시켰다. 간단히 말해서, 6×10^8개의 BHK 세포를 항-CCR8-모-2 항체(H23407)로부터의 중쇄 및 미경험 공급원으로부터의 람다 공급원의 풀로 감염시켰다. 37℃, 7% CO_2에서 2일 인큐베이션 후에, 상청액을 채취하고, 표면 상에서 인간 IgG의 라이브러리를 발현시키는 백시니아 바이러스 입자

를 원심분리에 의해 펠릿화시켰다. 펠릿을 재현탁시키고, M280 Tosyl 비드에 결합된 정제된 사이노몰거스 CCR8-Fc 단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 비결합 바이러스를 세척하고, 결합된 바이러스를 후속 라운드를 위해 증폭시켰다. 사이노몰거스 CCR8-Fc 단백질에 대해 2라운드를 수행한 후에, 결합된 풀을 0.1㎍/㎖ 바이오틴-사이노몰거스 CCR8-Fc 및 0.1㎍/㎖ 인간 CCR8-Fc 단백질을 갖는 인간/cyno 가교제에 대해 분류하였다. 단백질 둘 다에 대해 가장 높은 결합제를 수집하고, 증폭시키고, 상기 상술한 바와 같이 CHO 형질감염 및 유세포분석을 위해 포유류 발현 벡터에 클로닝을 위해 DNA를 추출하였다. 293T-CCR8 세포주에 대한 최고의 결합을 나타낸 경쇄를 항-CCR8-2 항체로부터의 중쇄(H23727)와 가교 짝짓기하여 친화도의 상승적 개선을 확인하였다. 항-CCR8-2-2 항체는 모체에 비해 인간 CCR8에 대해 개선된 교차반응성 결합을 나타내었다(도 2E 내지 도 2F).

표 6

항-CCR8 항체

항체 공급원	Mab 수	중쇄 (서열번호)	경쇄 (서열번호)	293T-HuCCR8 세포에 대한 친화도(nM)	293T-CyCCR8 세포에 대한 친화도 (nM)	HuCCR8-Fc 단백질에 대한 결합	CyCCR8-Fc 단백질에 대한 결합
모체	항-CCR8-모-2	H23407	L1032	19.9	11.1	++++	++++
HCDR1/HCDR2 무작위화	항-CCR8-2	11	13	0.41	0.94	+++	+++
HCDR1/HCDR2 무작위화	항-CCR8-2-1	51	53	0.54	1.09	+++	+++
HCDR1/HCDR2 무작위화 & VL 셔플	항-CCR8-2-2	161	163	0.8	1.6	+++	+++

[0395]

[0396] 항-CCR8-2-3 및 항-CCR8-2-4의 개발

[0397] 인간 단백질에 대해 2라운드 다음에 사이노몰거스 N-말단 단백질에 대해 2라운드로 상기 약술한 바와 같은 파지 패닝에 의해 모 항체인 항-CCR8-모-3을 개발하였다. 이는 6.8nM의 친화도로 인간 CCR8 세포주에 대한 결합을 갖는 것을 발견하였다. 친화도를 개선시키기 위해, 중쇄의 CDR3이 무작위화되는 파지에서 라이브러리를 생성하였다. 이 라이브러리를 Cyno-CCR8-ECD-Fc 단백질에 대해 1라운드 다음에 인간-CCR8-ECD-Fc 단백질에 대해 1라운드로 패닝시켰다. 결합 풀로부터의 DNA를 추출하고, 상기 상술한 바와 같이 CHO 형질감염 및 유세포분석을 위해 포유류 발현 벡터에 클로닝을 위해 DNA를 추출하고, 클로닝시켰다. 항-CCR8-2-3과 항-CCR8-2-4 항체는 둘 다 인간과 cyno CCR8 세포주 둘 다에 대해 교차 반응성 결합을 나타내었다(도 2G 내지 도 2J).

[0398] 항-CCR8-2-5 및 항-CCR8-2-6의 개발

[0399] 항-CCR8-모-3 항체의 중쇄에 대한 CDR3 변이체의 라이브러리를 또한 백시니아 바이러스에서 생성하였다. 라이브러리를 1㎍/㎖ 바이오틴-사이노몰거스 CCR8-Fc 및 1㎍/㎖ 인간 CCR8-Fc 단백질을 갖는 인간/cyno 가교제에 대해 분류하였다. 단백질 둘 다에 대해 가장 높은 결합제를 수집하고, 증폭시키고, 상기 상술한 바와 같이 CHO 형질감염 및 유세포분석을 위해 포유류 발현 벡터에 클로닝을 위해 DNA를 추출하였다. 항-CCR8-2-5와 항-CCR8-2-6 항체는 둘 다 인간과 cyno CCR8 세포주 둘 다에 대해 교차 반응성 결합을 나타내었다(도 2K 내지 도 2N).

[0400] 항-CCR8-2-7, 항-CCR8-2-8, 항-CCR8-2-9 및 항-CCR8-2-10의 개발

[0401] Vaccinex의 백시니아 디스플레이 인간 IgG 라이브러리에 의한 경쇄 셔틀 패닝을 용이하게 하기 위해 항-CCR8-모-3의 중쇄를 백시니아 바이러스에 클로닝시켰다. 간단히 말해서, 6×10^{8}개의 BHK 세포를 항-CCR8-모-3 항체(H23373)로부터의 중쇄 및 미경험 공급원으로부터의 람다 공급원의 풀로 감염시켰다. 37℃, 7% CO_2에서 2일 인

큐베이션 후에, 상청액을 채취하고, 표면 상에서 인간 IgG의 라이브러리를 발현시키는 백시니아 바이러스 입자를 원심분리에 의해 펠릿화시켰다. 펠릿을 재현탁시키고, M280 Tosyl 비드에 결합된 정제된 사이노몰거스 CCR8-Fc 단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 비결합 바이러스를 세척하고, 결합된 바이러스를 후속 라운드를 위해 증폭시켰다. 사이노몰거스 CCR8-Fc 단백질에 대해 2라운드를 수행한 후에, 결합된 풀을 0.1㎍/㎖ 바이오틴-사이노몰거스 CCR8-Fc 및 0.1㎍/㎖ 인간 CCR8-Fc 단백질을 갖는 인간/cyno 가교제에 대해 분류하였다. 단백질 둘 다에 대해 가장 높은 결합제를 수집하고, 증폭시키고, 상기 상술한 바와 같이 CHO 형질감염 및 유세포분석을 위해 포유류 발현 벡터에 클로닝을 위해 DNA를 추출하였다. 293T-CCR8 세포주에 대한 최고의 결합을 나타낸 경쇄를 항-CCR8-2-3 항체로부터의 중쇄(H23499)와 가교 짝짓기하여 친화도의 상승적 개선을 확인하였고, 친화도의 상승적 개선을 확인하기 위해 파지 중쇄 CDR3 노력을 통해 다른 중쇄를 개발하였다. 항-CCR8-2-7, 항-CCR8-2-8, 항-CCR8-2-9 및 항-CCR8-2-10 항체는 모두 항-CCR8-모-3 항체 이상으로 인간 및 사이노몰거스 CCR8 세포주 둘 다에 대해 향상된 결합을 나타내었다(도 2O-2V).

표 7

항-CCR8 항체

항체 공급원	Mab 수	중쇄 (서열번호)	경쇄 (서열번호)	293T-HuCCR8 세포에 대한 친화도(nM)	293T-CyCCR8 세포에 대한 친화도 (nM)	HuCCR8-Fc 단백질에 대한 결합	CyCCR8-Fc 단백질에 대한 결합
모체	항-CCR8-모 3	H23373	L1032	6.8	>50	++++	++++
HCDR3 무작위화	항-CCR8-2-3	91	93	2.5	3.9	++++	++++
HCDR3 무작위화	항-CCR8-2-4	21	23	0.96	2.4	++++	++++
HCDR3 무작위화	항-CCR8-2-5	21	23	2.9	5.2	+++	+++
HCDR3 무작위화	항-CCR8-2-6	151	153	1.5	4.5	+++	+++
HCDR3 무작위화 & VL 셔플	항-CCR8-2-7	31	33	1.3	3.5	++++	+++
HCDR3 무작위화 & VL 셔플	항-CCR8-2-8	71	73	1.5	2.5	++++	+++
HCDR3 무작위화 & VL 셔플	항-CCR8-2-9	61	63	1.5	3.2	++++	++++
HCDR3 무작위화 & VL 셔플	항-CCR8-2-10	81	83	2.4	3.9	+++	+++

[0402]

[0403] **실시예 2: 항체는 CCR8에 결합한다**

[0404] 17개의 항체 중에서, 추가 특성규명을 위해 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 서열번호

43에 제시된 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함하는, 항-CCR8-1; 및 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함하는, 항-CCR8-2를 포함하는, 2개를 선택하였다.

[0405] CCR8 항체가 세포-발현된 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 CCR8에 결합되는지의 여부를 시험하기 위해, 293T 및 Raji 세포를 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 CCR8 중 하나에 대해 렌티바이러스로 감염시켰다. CCR8 작제물을 발현시키는 세포주를 4℃에서 30분 동안 용량-의존적 방식으로 CCR8 항체와 함께 인큐베이션시키고, 비결합 CCR8 항체를 세척에 의해 제거하고, 결합 CCR8 항체를 4℃에서 30분 동안 형광-접합 항-인간 2차 항체를 이용하여 검출하였다. 결과는 항-CCR8-1(도 3A)과 항-CCR8-2(도 3B)는 둘 다 인간 CCR8 세포주에 결합된 반면, 항-CCR8-2(도 3B)는 사이노몰거스 원숭이 CCR8 세포주에 결합되었다는 것을 나타내었다.

[0406] **실시예 3: 항체는 $CCR8^+$ 종양 Treg에 결합한다**

[0407] CCR8 항체가 $CCR8^+$ 종양 Treg에 결합하였는지의 여부를 시험하기 위해, 종양-침윤성 백혈구(TIL)를 새로 절제된 종양으로부터 단리시키고, 96웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 4℃에서 종양 Treg를 확인하기 위해 TIL을 형광-표지된 항체 패널(CD3, CD4, FOXP3)과 함께 인큐베이션시켰다. 추가적으로, CCR8 항체를 4℃에서 30분 동안 단일 농도로 TIL과 함께 인큐베이션시키고, 비결합 CCR8 항체를 세척에 의해 제거하고 결합된 CCR8 항체를 형광-접합 항-인간 2차 항체를 이용하여 4℃에서 30분 동안 검출하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 $CCR8^+$ 종양 Treg에 결합되었다는 것을 나타내었다(도 4A 내지 도 4B).

[0408] **실시예 4: 항체는 ADCC 리포터 생물검정에서 ADCC 신호전달을 유도한다**

[0409] CCR8 항체가 ADCC 신호전달을 유도하였는지의 여부를 시험하기 위해, CCR8 항체를 제조업자의 설명서에 따라 6시간 동안 37℃에서 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 CCR8 중 하나의 강제된 발현을 갖는 293T 세포와 함께 인큐베이션시켰다. CD16 Jurkat 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC) 리포터 세포를 CCR8 항체와 복합체화된 표적 세포와 함께 공동 배양시켰다. 실험의 완료 시, CD16 Jurkat ADCC 리포터 세포 상의 생물발광 판독에 의해 ADCC 신호전달을 결정하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 표적으로서 인간 CCR8 세포주를 이용하여 ADCC 신호전달을 유도한 한편, 항-CCR8-2는 또한 사이노몰거스 원숭이 CCR8 세포주를 이용하여 ADCC 신호전달을 유도하였다는 것을 나타내었다(도 5).

[0410] **실시예 5: 항체는 효과기 세포로서 PBMC를 이용하여 인간 및 사이노몰거스 원숭이 CCR8의 강제된 발현을 갖는 세포의 ADCC를 유도한다**

[0411] CCR8 항체가 $CCR8^+$ 세포의 ADCC를 유도하였는지의 여부를 시험하기 위해, CCR8 항체를 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 293T 또는 Raji 표적 세포와 함께 인큐베이션시키고, 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 CellTrace Violet로 표지하였다. PBMC를 37℃에서 밤새 CCR8 항체와 복합체화된 표적 세포와 함께 공동배양시켰다. 실험의 완료 시, $CCR8^+$ 표적 세포의 수를 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 인간 CCR8 세포주의 ADCC를 유도한 반면(도 6A), 항-CCR8-2는 또한 사이노몰거스 원숭이 CCR8 세포주의 ADCC를 유도하였다는 것을 나타내었다(도 6B).

[0412] **실시예 6: 항체는 효과기 세포로서 NK 세포를 이용하여 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 세포의 ADCC를 유도한다**

[0413] CCR8 항체가 CCR8+ 세포의 ADCC를 유도하였는지의 여부를 시험하기 위해, CCR8 항체를 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 Raji 표적 세포와 함께 인큐베이션시키고, 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 CellTrace Violet로 표지하였다. NK 세포를 37℃에서 4시간 동안 CCR8 항체와 복합체화된 표적 세포와 함께 공동배양시켰다. 실험의 완료 시, $CCR8^+$ 표적 세포의 수를 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 인간 CCR8 세포주의 ADCC를 유도하였다는 것을 나타내었다(도 7A 내지 도 7B).

[0414] **실시예 7: 항체는 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 공동-배양물 분석에서 NK 세포 활성화 마커를 조절하고, CCR8을 발현시키는 세포를 사멸시킨다**

[0415] CCR8 항체가 NK 세포의 활성화 마커를 조절하였는지의 여부를 시험하기 위해, CCR8 항체를 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 Raji 표적 세포와 함께 인큐베이션시키고, 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 CellTrace Violet로 표지하였다. NK 세포를 37℃에서 밤새 CCR8 항체와 복합체화된 표적 세포와 함께 공동배양시켰다. 실

험의 완료 시, $CCR8^+$ 표적 세포의 수를 NK 세포의 세포 표면 상에서 4-1BB, ICAM-1 및 CD16 발현을 측정하는 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 세포 표면 상의 4-1BB 및 ICAM-1의 상향조절을 유도한 한편, CD16은 NK 세포의 세포 표면 상에서 하향조절되었다는 것을 나타내었다(도 8A, 도 8C).

[0416] CCR8 항체가 CCR8을 발현시키는 세포를 사멸시키는지의 여부를 시험하기 위해, 항체를 Raji 세포 및 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 Raji 표적 세포("Raji-CCR8 세포")와 함께 인큐베이션시키고, 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 CellTrace Violet로 표지하였다. 실험의 완료 시, 남아있는 CellTrace Violet 양성 세포의 수를 측정하는 유세포분석에 의해 $CCR8^+$ 표적 세포의 수를 평가하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2는 둘 다 Raji-CCR8 세포를 사멸시키고, CCR8 없이 Raji 세포를 사멸시키지 않았다는 것을 나타내었다(도 8B).

[0417] **실시예 8: 항체는 효과기 세포로서 NK 세포를 이용하여 종양 Treg의 ADCC를 유도한다**

[0418] CCR8 항체가 $CCR8^+$ 종양 Treg의 ADCC를 유도하였는지의 여부를 시험하기 위해, TIL을 새로 절제된 인간 종양으로부터 단리시켰고, CCR8 항체와 함께 인큐베이션시켰다. NK 세포를 96-웰 플레이트에서 밤새 37℃에서 TIL: 항체 복합체와 함께 공동 배양시켰다. 실험의 완료 시, 종양 Treg의 수를 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 인간 종양 Treg의 사멸을 유도하였다는 것을 나타내었다(도 9A).

[0419] **실시예 9: 항체는 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 세포에서 CCR8의 내재화를 유도한다**

[0420] CCR8 항체가 CCR8-IgG 복합체 내재화를 유도하는지의 여부를 시험하기 위해, CCR8 항체를 pH 민감성 FabFluor 시약과 함께 인큐베이션시켜 CCR8 내재화 리포터 항체를 생성하였다. 30분 동안 37℃에서 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 293T 세포로 처리하기 위해 이 항체 접합체를 사용하였다. 293T 세포 상의 항체 인큐베이션 동안, 항체를 CCR8에 결합하고, 산성 엔도솜에 내재화를 유도하여, 접합된 FabFluor 시약으로부터의 형광 신호를 유발하였다. 실험의 완료 시, 형광 신호를 유세포분석에 의해 분석하였고, 항체 접합체 간을 비교하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 표적으로서 인간 CCR8 세포주를 이용하여 CCR8 내재화를 유도하였다는 것을 나타내었다(도 10).

[0421] **실시예 10: Retrogenix 항체 결합 실험**

[0422] CCR8 항체의 표적을 확인하기 위해, 고정 또는 살아있는 상태에서 약 4,500개의 세포 표면 단백질을 발현시키도록 강제된 세포와 함께 CCR8 항체를 인큐베이션시켰다. 항-CCR8-1은 CCR8에만 결합하는 한편, 항-CCR8-2가 아밀로이드 전구체-유사 단백질 2(APLP2)에도 결합하지만, 상당히 더 낮은 농도에서 결합한다는 것을 입증하였다(데이터 미제시).

[0423] **실시예 11: 항-CCR8 항체 에피토프의 특성규명**

[0424] CCR8 항체의 결합 부위를 특성규명하기 위해, CCR8 항체를 4℃에서 30분 동안 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 Raji-CCR8 세포와 함께 인큐베이션시켰다. 비결합 CCR8 항체를 세척하고, 세포를 30분 동안 37℃에서 단일 농도로 형광-접합 인간 단클론성 항-CCR8 항체(상업적으로 입수 가능)와 함께 인큐베이션시켰다. 실험의 완료 시, 상업적으로 입수 가능한 단클론성 CCR8 항체의 결합을 유세포분석에 의해 평가하였다. 결과는 항-CCR8-1이 상업적으로 입수 가능한 단클론성 CCR8 항체가 세포에 결합하는 것을 부분적으로 차단하는 한편, 항-CCR8-2는 그렇지 않았다는 것을 나타내었다(도 11).

[0425] **실시예 12: 비푸코실화된 CCR8 항체는 향상된 ADCC 활성을 나타낸다**

[0426] 항-CCR8-1은 추가로 최적화되어 항체의 (IgG1) Fc 영역으로부터 푸코스 당 단위를 제거하였다. ADCC 신호전달의 유도를 시험하기 위해, CCR8 항체를 제조업자의 설명서에 따라 6시간 동안 37℃에서 96-웰 플레이트에서 용량 의존적 방식으로 인간 CCR8의 강제된 발현을 갖는 293T 세포와 함께 인큐베이션시켰다. CD16VV 또는 CD16FF Jurkat ADCC 리포터 세포 중 하나를 CCR8 항체와 복합체화된 표적 세포와 함께 공동 배양시켰다. 실험의 완료 시, CD16 Jurkat ADCC 리포터 세포 상의 생물발광 판독에 의해 ADCC 신호전달을 결정하였다. 결과는 항-CCR8-1과 항-CCR8-2가 둘 다 표적으로서 인간 CCR8 세포주를 이용하여 ADCC 신호전달을 유도한 한편, 항-CCR8-2는 또한 사이노몰거스 원숭이 CCR8 세포주를 이용하여 ADCC 신호전달을 유도하였다는 것을 나타내었다(도 12A 내지 도 12B). 고친화도 및 저친화도 대립유전자 다형성과 함께 증가된 활성이 관찰되었다.

[0427] **실시예 12: 항체는 종양 Treg에 결합하고 ADCC를 유도한다**

[0428] CCR8 항체가 종양 Treg에 결합하고 ADCC를 유도하는지의 여부를 시험하기 위해, 종양 침윤성 림프구(TIL)를 새

로운 신장 및 유방 종양 절제로부터 단리시키고, 항-CCR8-1 항체와 함께 인큐베이션시켰다. PE-접합 항-인간 IgG 항체를 이용하여 항-CCR8-1 항체 결합을 측정하였고(도 13A), 상업적으로 구입한 정제된 항-인간 CD213a1(IL-13-Rα1) 항체를 양성 대조군으로서 사용하였다(Biolegend 카탈로그 번호 360404). 도 13A에 나타낸 바와 같이, 삼각형은 신장 종양으로부터의 TIL을 나타내고, 원은 유방 종양으로부터의 TIL을 나타낸다. 모든 데이터를 유세포분석에 의해 획득하였다.

[0429] 후속 실험에서, 새로운 신장 및 유방 종양 절제로부터의 단리된 TIL을 동종이계 NK 세포 및 항-CCR8-1 항체, 모 가물리주맙 또는 아이소타입 대조군과 함께 24시간 동안 인큐베이션시켰다. Treg(FoxP3+) 또는 다른 림프구(FoxP3-) 중 하나인 CD3+ 세포의 백분율을 유세포분석을 이용하여 측정하였다. NK 세포의 존재 하에, 항-CCR8-1 항체는 Treg의 상당한 손실을 초래한 한편 비-Treg 집단에 영향을 미치지 않았다.

[0430] 총괄적으로, 이들 데이터는 항-CCR8-1 항체가 종양 Treg에 결합하고 NK 세포 매개 ADCC를 야기한다는 것을 나타낸다.

표 8

서열

[0431]

서열 번호	서열
1	VQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRESYRVSLRFDYWGQGTLVTVSS
3	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLT
5	DYAMH
6	GISWNSGSIGYADSVKG
7	GRESYRVSLRFDY
8	SGSSSNIGNNYVS
9	DNNKRPS
10	GTWDSSLSAWV
11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFTFSAYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISASGGRTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRFARGWFDPWGQGTLVTVSS
13	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLT
15	AYTMN
16	AISASGGRTYYADSVKG

[0432]

17	RFARGWFDP
18	SGSSSNIGNNYVS
19	DNNKRPS
20	GTWDSSLSAWV
21	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRVSLRFDYWGQGTLVTVSS
23	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLT
25	DYAMH
26	GISWNSGSIGYADSVKG
27	GRKSYRVSLRFDY
28	SGSSSNIGNNYVS
29	DNNKRPS
30	GTWDSSLSAWV
31	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRDSYRKSLRFDYWGQGTLVTVSS
33	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKMLIYDNTRRPSGIPDRFSG SKSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLRMWVFGGGTKLTVL
35	DYAMH
36	GISWNSGSIGYADSVKG
37	GRDSYRKSLRFDY
38	TGSGSNIGNNYVS
39	DNTRRPS
40	GAWDSSLRMWV
41	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAVRNRFRFDYWGQGTLVTVSS
42	
43	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSSTFVVFGGGTKLTVL
45	SYYMH
46	IINPSGGSTSYAQKFQG
47	AVRNRFRFDY
48	TGTSSDVGSYNLVS
49	EVSKRPS
50	SSYAGSSTFVV
51	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAARGFIFSGYTMLWVRQAPGKGLEWVSAITASGGRTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRFARGWFDPWGQGTLVTVSS
53	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLT
55	GYTML
56	AITASGGRTYYADSVKG
57	RFARGWFDP
58	SGSSSNIGNNYVS
59	DNNKRPS
60	GTWDSSLSAWV
61	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRDSLRFDYWGQGTLVTVSS
63	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKMLIYDNTRRPSGIPDRFSG SKSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLRMWVFGGGTKLTVL
65	DYAMH
66	GISWNSGSIGYADSVKG
67	GRKSYRDSLRFDY

68	TGSGSNIGNNYVS
69	DNTRRPS
70	GAWDSSLRMWV
71	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRRSYRDSLRFDYWGQGTLVTVSS
73	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKMLIYDNTRRPSGIPDRFSG SKSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLRMWVFGGGTKLTVL
75	DYAMH
76	GISWNSGSIGYADSVKG
77	GRRSYRDSLRFDY
78	TGSGSNIGNNYVS
79	DNTRRPS
80	GAWDSSLRMWV
81	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRDSLRFDYWGQGTLVTVSS
83	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGTSSNIGKNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDDNKRPSGIPDRFSGS KSATSATLGITGLQTGDGADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLTVL
85	DYAMH
86	GISWNSGSIGYADSVKG
87	GRKSYRDSLRFDY
88	SGTSSNIGKNFVS
89	DDNKRPS
90	GTWDSSLSAWV
91	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRDSLRFDYWGQGTLVTVSS
93	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLT
95	DYAMH
96	GISWNSGSIGYADSVKG
97	GRKSYRDSLRFDY
98	SGSSSNIGNNYVS
99	DNNKRPS
100	GTWDSSLSAWV
101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGTLVT
103	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGTYNLVSWYQQHPGNAPKLMIYEVTKRPSGVSNRFS GSKSGNTATLTISGLQAEDEADYHCSSYAGSITHVVFGGGTKLTVL
105	SYYMH
106	IINPSGGSTSYAQKFQG
107	GVGNGFRFDY
108	TGTSSDVGTYNLVS
109	EVTKRPS
110	SSYAGSITHVV
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGTLVT
113	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSGDVGSYSLVSWYQHHPSRAPKLIIYEVNKRPSGVSDRFSG SKSGNTASLTITGLQAEDEAHYFCSSYTGNINLPVVFGGGTKLTVL
115	SYYMH
116	IINPSGGSTSYAQKFQG
117	GVGNGFRFDY
118	TGTSGDVGSYSLVS
119	EVNKRPS

[0433]

120	SSYTGNINLPVV
121	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGTLVT
123	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCSGTSSDVGIYNLVSWYQQHPGKAPKLIIYEVIKRPSGISNRFSGF KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGPVTYVVFGGGTKLTVL
125	SYYMH
126	IINPSGGSTSYAQKFQG
127	GVGNGFRFDY
128	SGTSSDVGIYNLVS
129	EVIKRPS
130	SSYAGPVTYVV
131	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGTLVT
133	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTSSNIGKYNLVSWYQQHPGEAPTLLIYEATKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYAGSRVFVVFGGGTKLTVL
135	SYYMH
136	IINPSGGSTSYAQKFQG
137	GVGNGFRFDY
138	SGTSSNIGKYNLVS
139	EATKRPS
140	SSYAGSRVFVV
141	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGTLVT
143	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCSGTSSDVGSYNLVSWYQQEPGKAPKLIIYEVNKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYHCSSYAGSSTYVVFGGGTKLTVL
145	SYYMH
146	IINPSGGSTSYAQKFQG
147	GVGNGFRFDY
148	SGTSSDVGSYNLVS
149	EVNKRPS
150	SSYAGSSTYVV
151	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYAD SVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRVSYRESLRFDYWGQGTLVT
153	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLT
155	DYAMH
156	GISWNSGSIGYADSVKG
157	GRVSYRESLRFDY
158	SGSSSNIGNNYVS
159	DNNKRPS
160	GTWDSSLSAWV
161	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFTFSAYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISASGGRTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRFARGWFDPWGQGTLVT
163	QSVLTQPPSVSAAPGQRVTISCSGSTSNIGNHYVSWYQQLPRAVPKLVIYDNDKRPSGISDRFSG SRSGTSATLDISGLQAGDEADYYCATWDYSLTAVVFGGGTKLTVL
165	AYTMN
166	AISASGGRTYYADSVKG
167	RFARGWFDP
168	SGSTSNIGNHYVS
169	DNDKRPS
170	ATWDYSLTAVV

[0434]

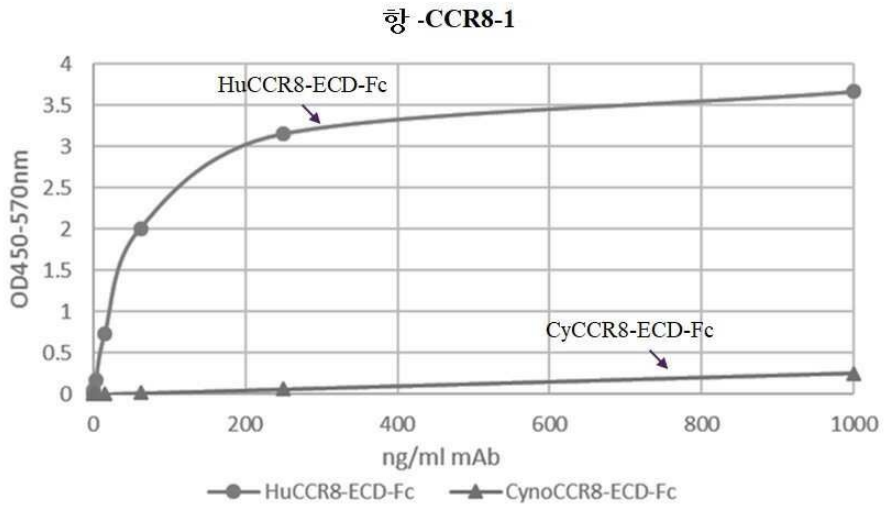
[0435]

171	MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPCDAELIQTNGKLLLAVFYCLLFVFSLLGNSLVILVLVVCKK LRSIT DVYLLNLALSDLLFVFSFPFQTYYLLDQWVFGTVMCKVVSGFYYIGFYSSMFFITLMSVDRYLA VVHAVY ALKVRTIRMGTTLCLAVWLTAIMATIPLLVFYQVASEDGVLQCYSFYNQQTLKWKIFTNFKMNI LGLLIP FTIFMFCYIKILHQLKRCQNHNKTKAIRLVLIVVIASLLFWVPFNVVLFLTSLHSMHILDGCSISQ QLTY ATHVTEIISFTHCCVNPVIYAFVGEKFKKHLSEIFQKSCSQIFNYLGRQMPRESCEKSSSCQQHSS RSSS VDYIL
172	MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPCDAELIQTNGK
173	MGWSCIILFLVATATGAHSMDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPSDAELIQTNGKHHHHHHSGGG GSEPRG PTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEEEM TKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPGK
174	MGWSCIILFLVATATGAHSMDYTLDPSMTTMTDYYYPDSLSSPSDGELIQRNDKHHHHHHSGG GGSEPRG PTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEEEM TKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPGK
175	MGWSCIILFLVATATGAHS

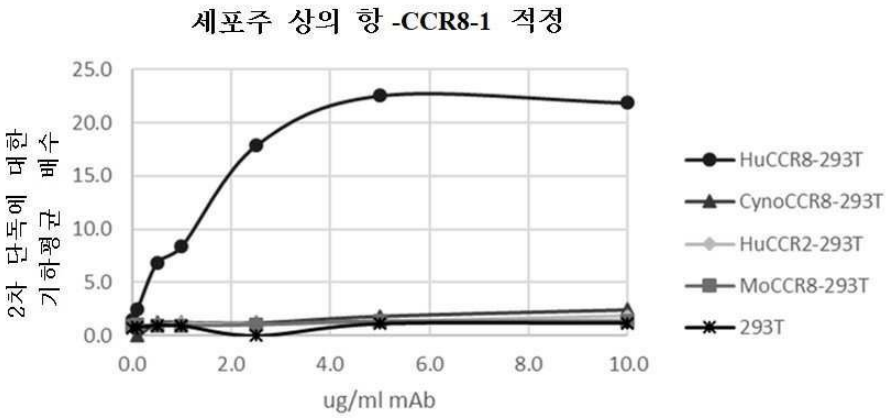
도면

도면1ab

A

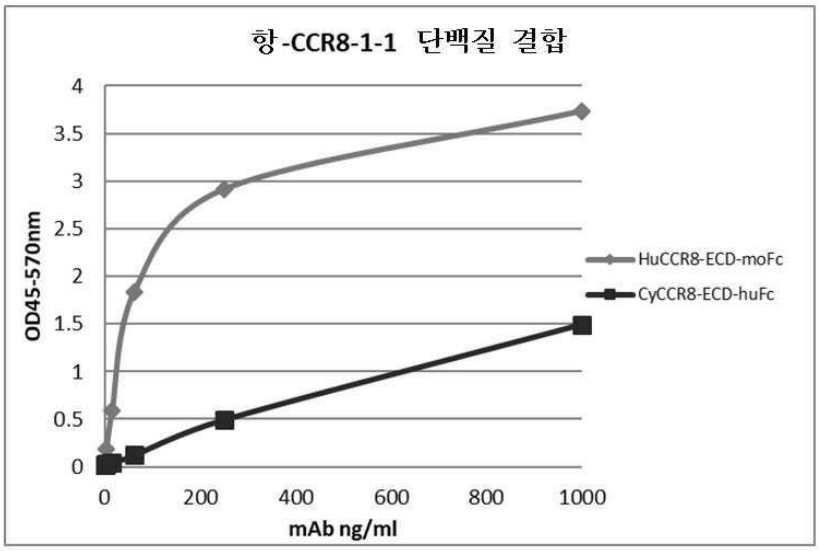

항 -CCR8-1
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc
OD450-570nm
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CynoCCR8-ECD-Fc

B

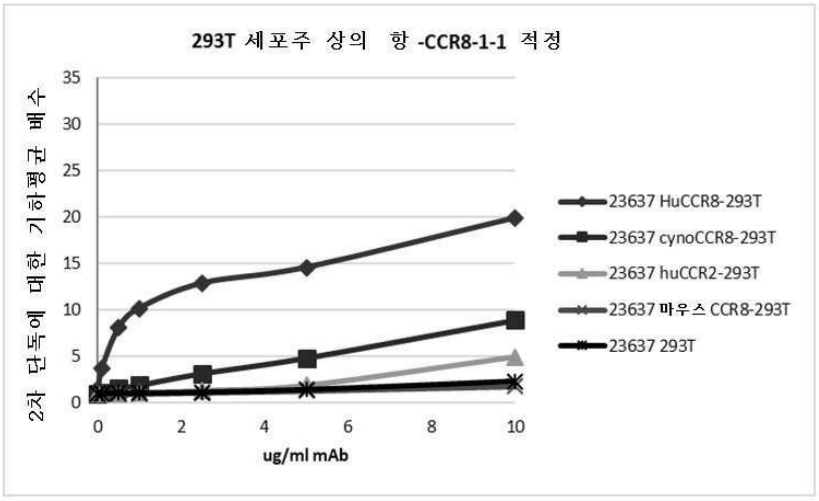

세포주 상의 항 -CCR8-1 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T

도면1cd

C

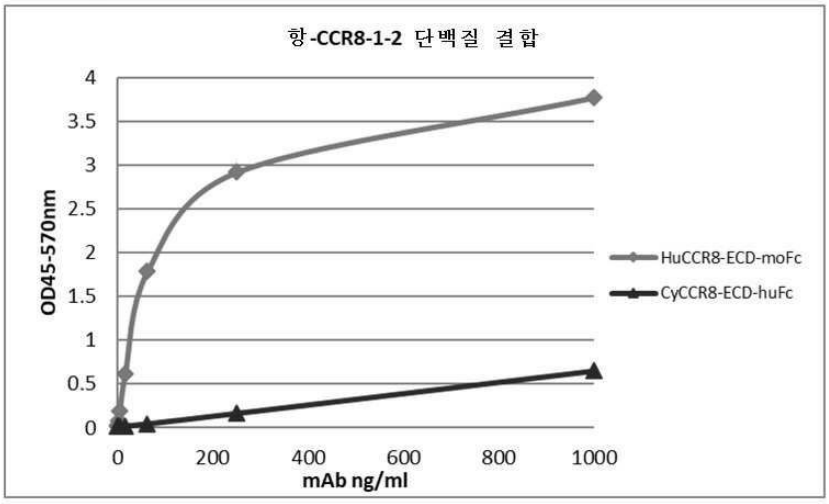

항-CCR8-1-1 단백질 결합
OD45-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
mAb ng/ml
HuCCR8-ECD-moFc
CyCCR8-ECD-huFc

D

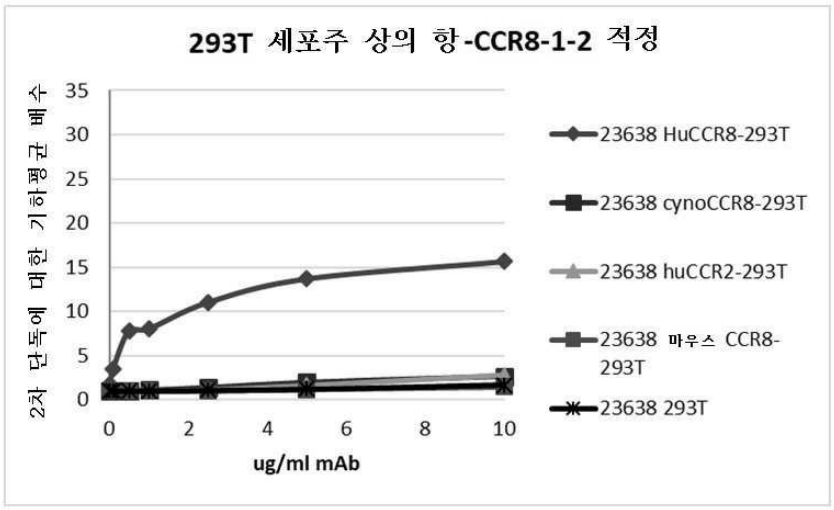

293T 세포주 상의 항-CCR8-1-1 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35
30
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
23637 HuCCR8-293T
23637 cynoCCR8-293T
23637 huCCR2-293T
23637 마우스 CCR8-293T
23637 293T

도면1ef

E

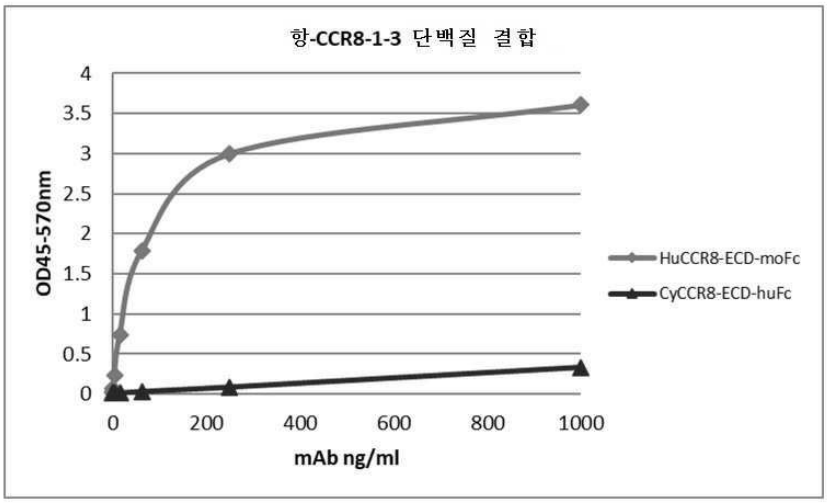

항-CCR8-1-2 단백질 결합
OD45-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
mAb ng/ml
HuCCR8-ECD-moFc
CyCCR8-ECD-huFc

F

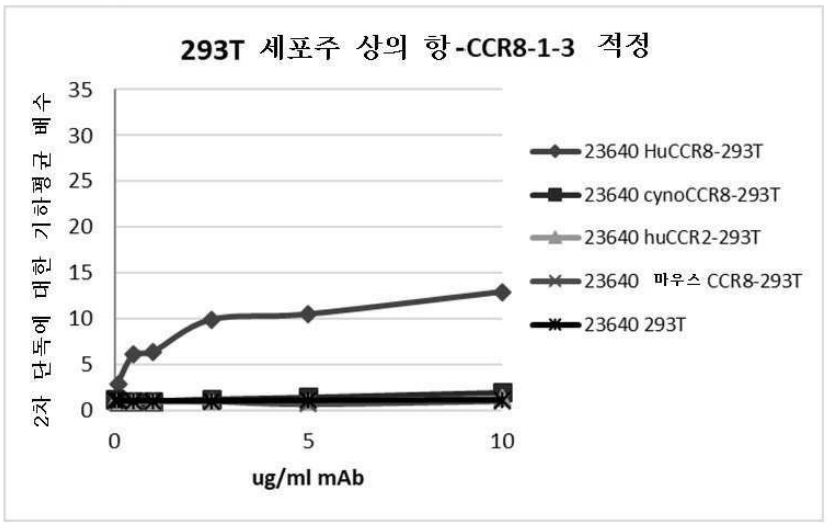

293T 세포주 상의 항-CCR8-1-2 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35
30
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
23638 HuCCR8-293T
23638 cynoCCR8-293T
23638 huCCR2-293T
23638 마우스 CCR8-293T
23638 293T

도면1gh

G

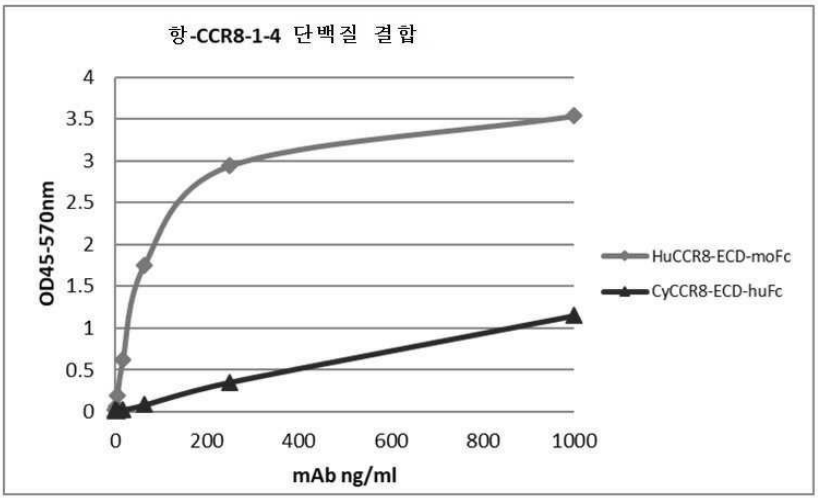

항-CCR8-1-3 단백질 결합
OD45-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
mAb ng/ml
HuCCR8-ECD-moFc
CyCCR8-ECD-huFc

H

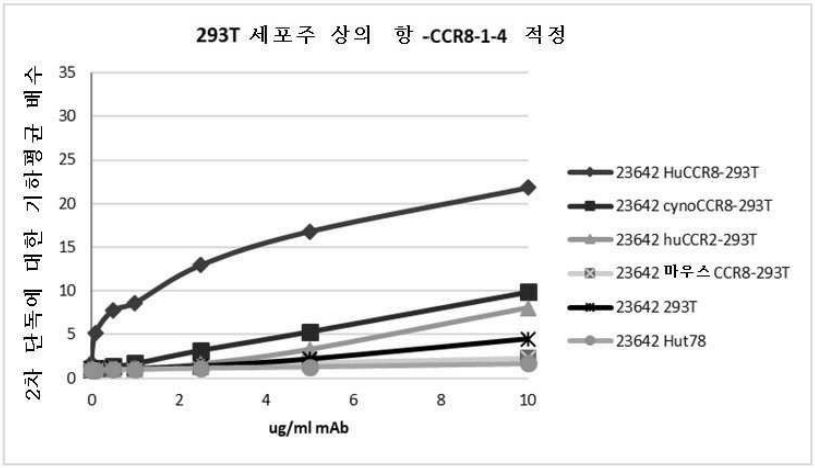

293T 세포주 상의 항-CCR8-1-3 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35
30
25
20
15
10
5
0
0
5
10
ug/ml mAb
23640 HuCCR8-293T
23640 cynoCCR8-293T
23640 huCCR2-293T
23640 마우스 CCR8-293T
23640 293T

도면1ij

I

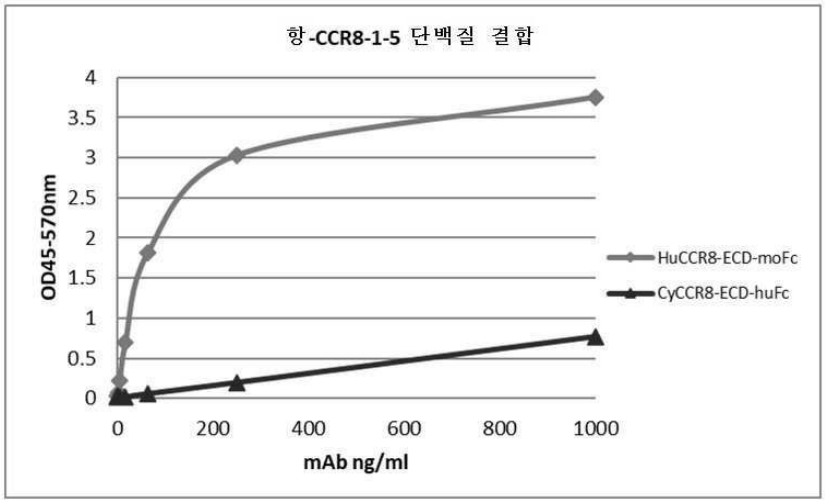

항-CCR8-1-4 단백질 결합
OD45-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
mAb ng/ml
HuCCR8-ECD-moFc
CyCCR8-ECD-huFc

J

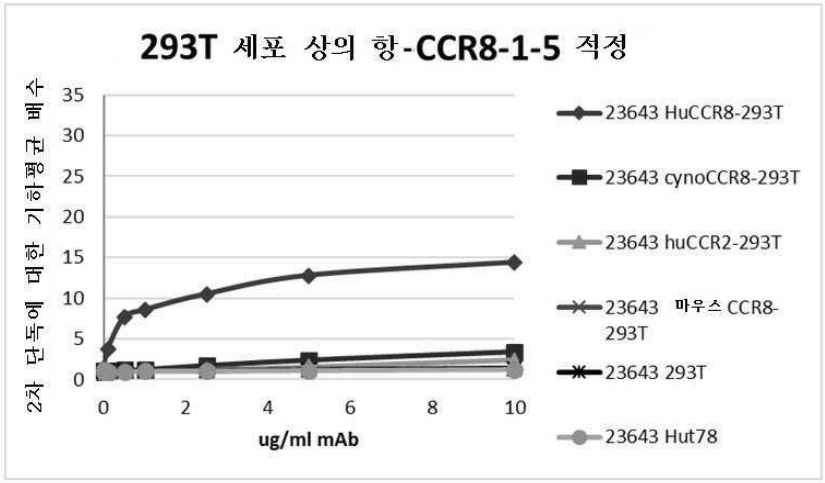

293T 세포주 상의 항 -CCR8-1-4 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35
30
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
23642 HuCCR8-293T
23642 cynoCCR8-293T
23642 huCCR2-293T
23642 마우스 CCR8-293T
23642 293T
23642 Hut78

도면1k1

K

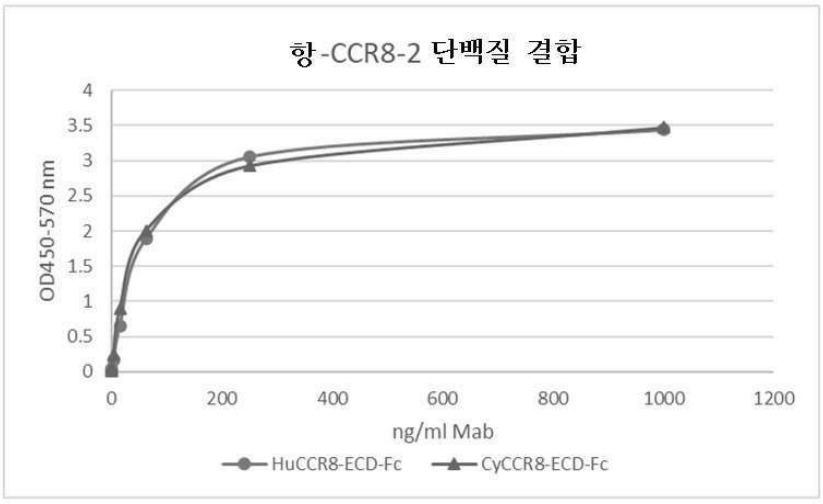

항-CCR8-1-5 단백질 결합
OD45-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
mAb ng/ml
HuCCR8-ECD-moFc
CyCCR8-ECD-huFc

L

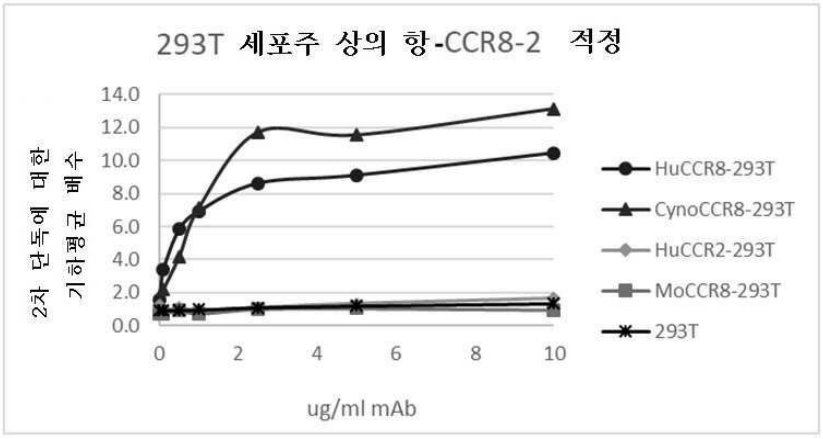

293T 세포 상의 항-CCR8-1-5 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35
30
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
23643 HuCCR8-293T
23643 cynoCCR8-293T
23643 huCCR2-293T
23643 마우스 CCR8-293T
23643 293T
23643 Hut78

도면2ab

A

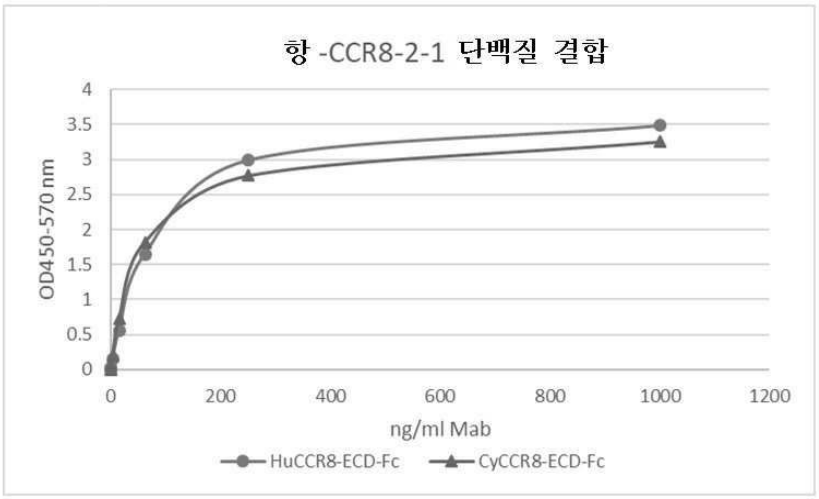

항-CCR8-2 단백질 결합
OD450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml Mab
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

B

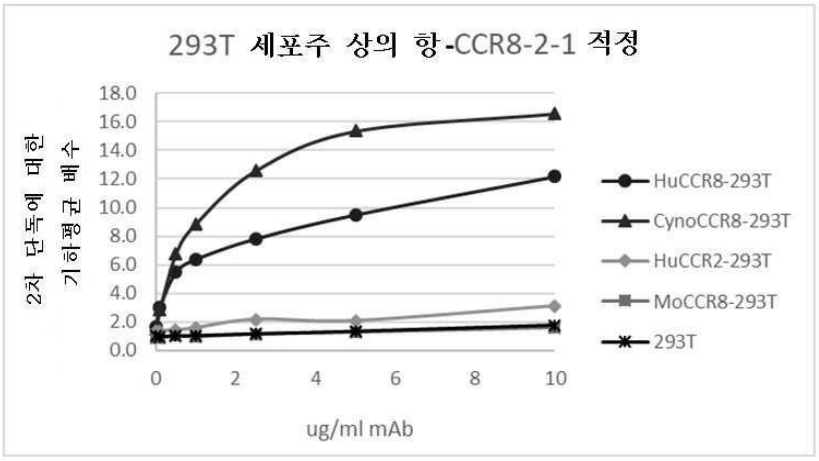

293T 세포주 상의 항-CCR8-2 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T

도면2cd

C

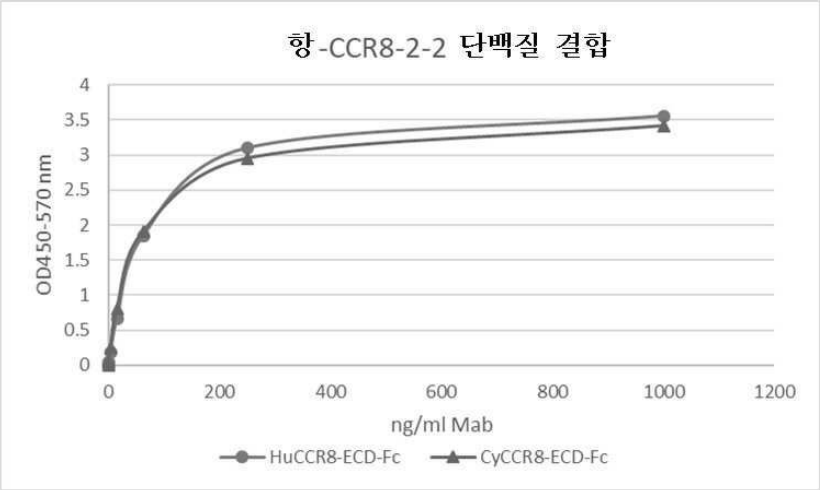

항 -CCR8-2-1 단백질 결합
OD450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml Mab
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

D

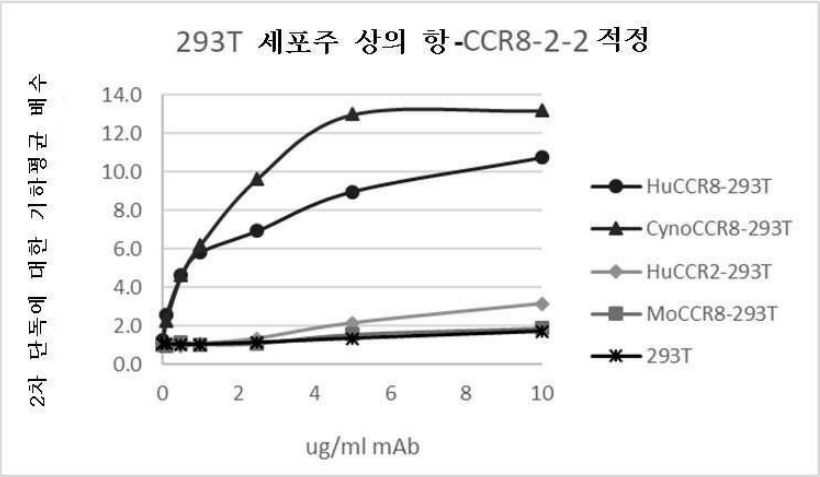

293T 세포주 상의 항-CCR8-2-1 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T

도면2ef

E

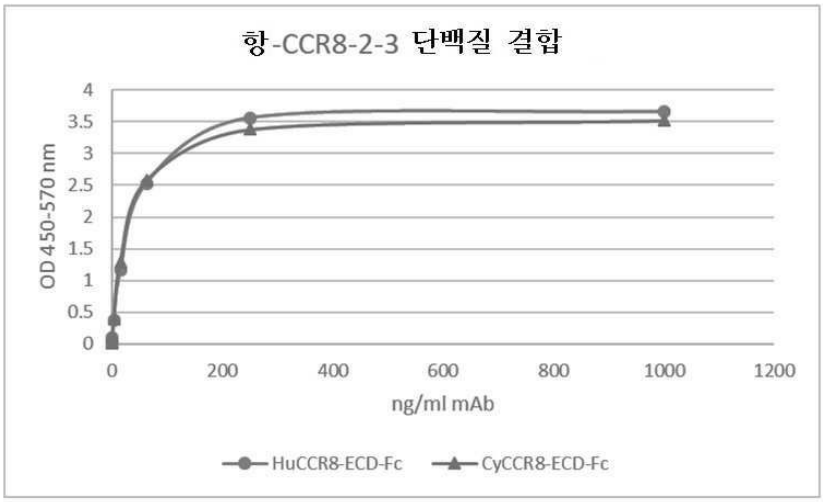

항-CCR8-2-2 단백질 결합
OD450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml Mab
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

F

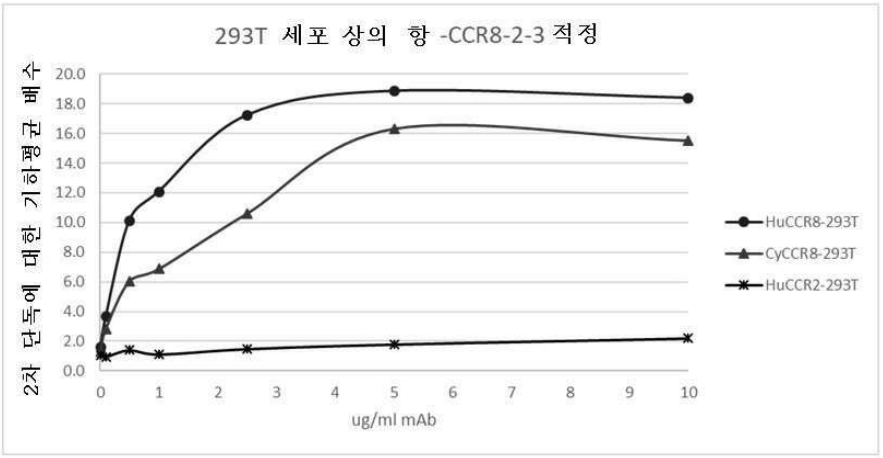

293T 세포주 상의 항-CCR8-2-2 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0
2
4
6
8
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T

도면2gh

G

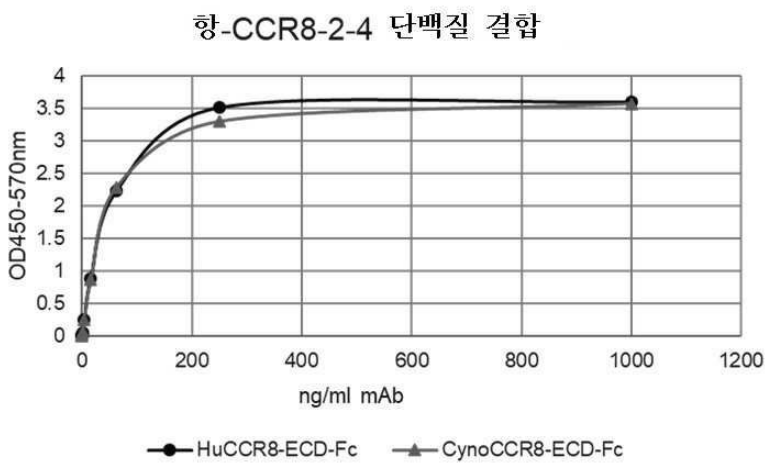

항-CCR8-2-3 단백질 결합
OD 450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

H

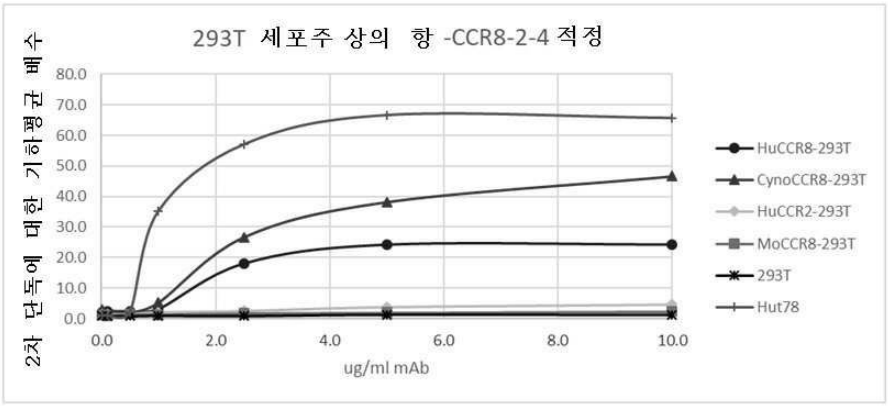

293T 세포 상의 항 -CCR8-2-3 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
20.0
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CyCCR8-293T
HuCCR2-293T

도면2ij

I

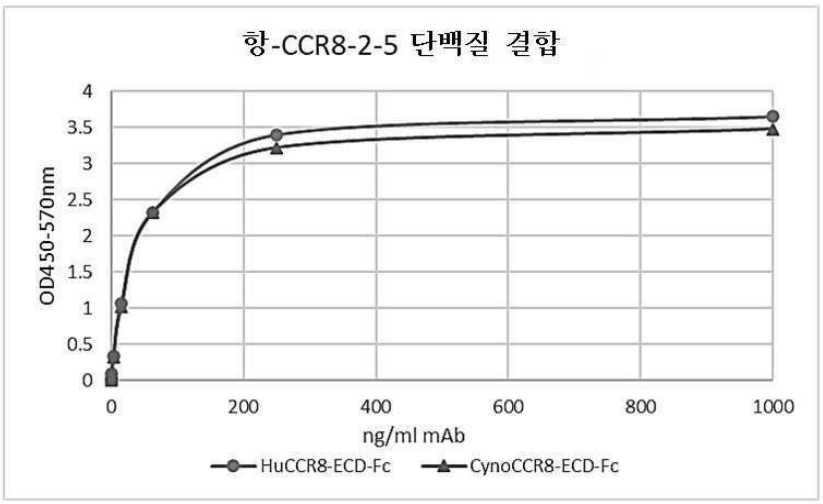

항-CCR8-2-4 단백질 결합
OD450-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CynoCCR8-ECD-Fc

J

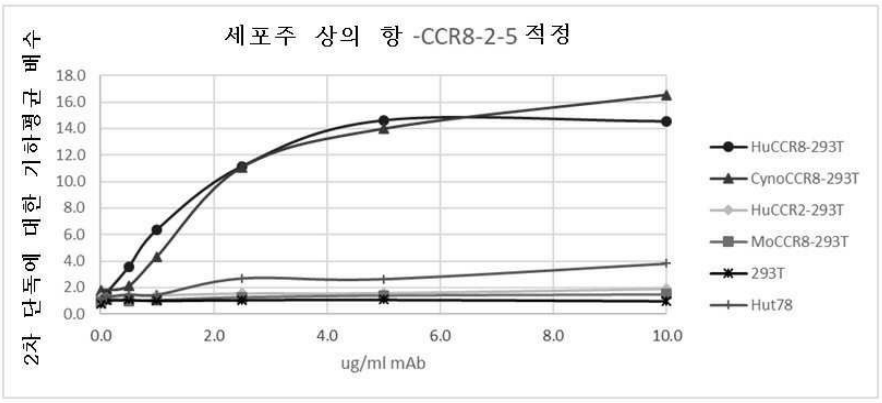

293T 세포주 상의 항 -CCR8-2-4 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T
Hut78

도면2k1

K

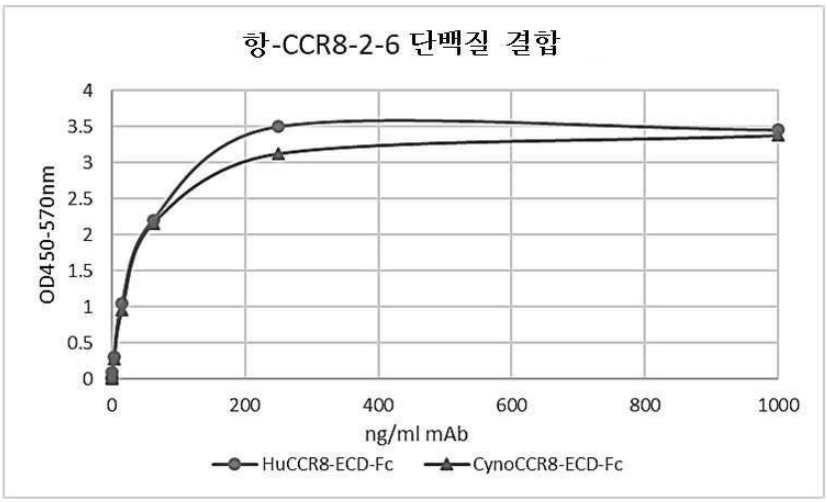

항-CCR8-2-5 단백질 결합
OD450-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CynoCCR8-ECD-Fc

L

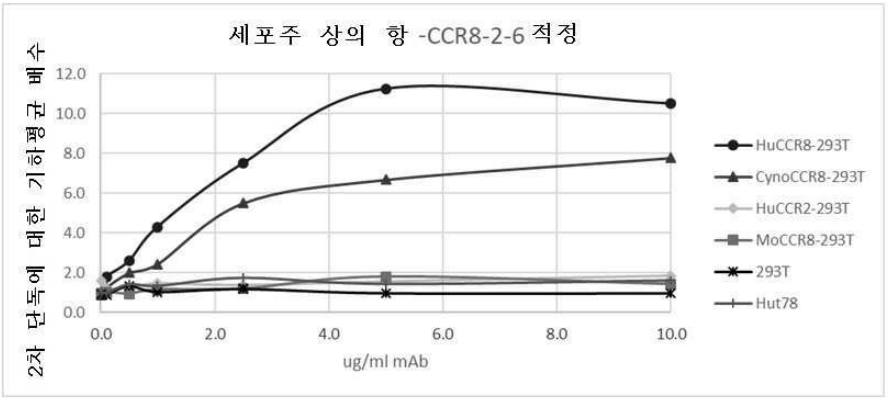

세포주 상의 항 -CCR8-2-5 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T
Hut78

도면2mn

M

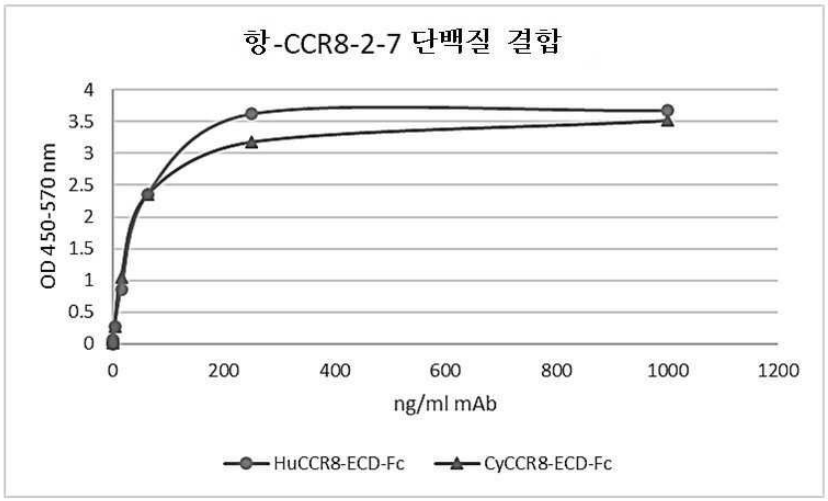

항-CCR8-2-6 단백질 결합
OD450-570nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CynoCCR8-ECD-Fc

N

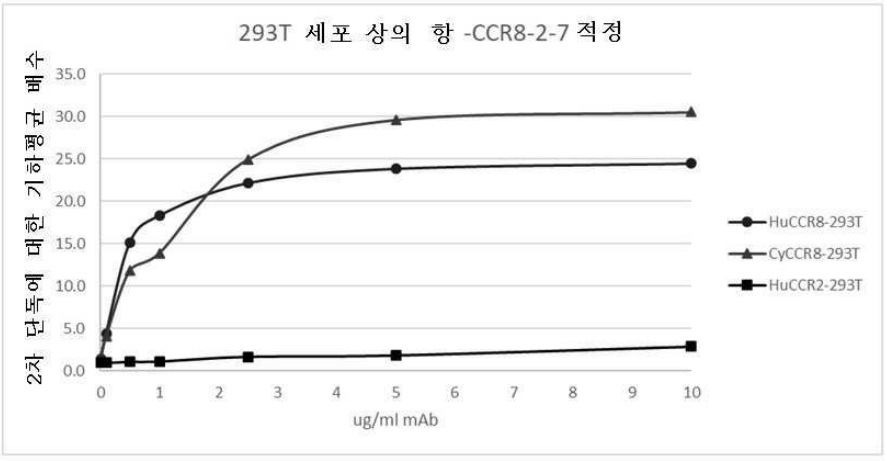

세포주 상의 항 -CCR8-2-6 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CynoCCR8-293T
HuCCR2-293T
MoCCR8-293T
293T
Hut78

도면2op

O

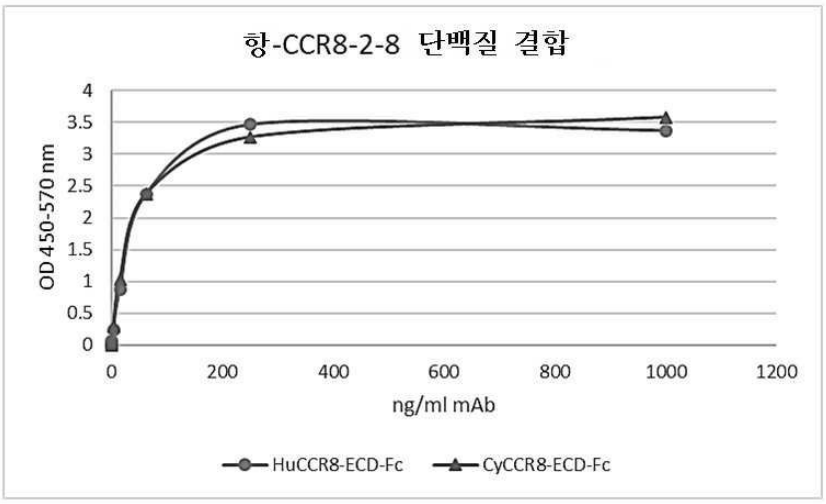

항-CCR8-2-7 단백질 결합
OD 450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

P

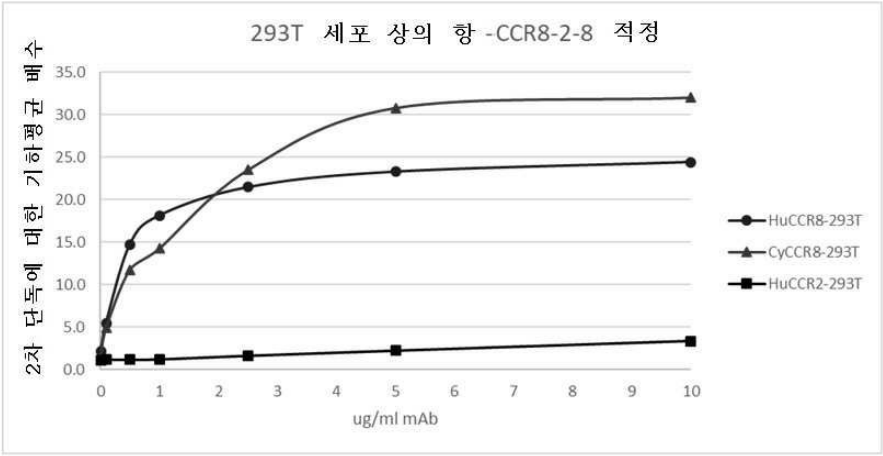

293T 세포 상의 항 -CCR8-2-7 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CyCCR8-293T
HuCCR2-293T

도면2qr

Q

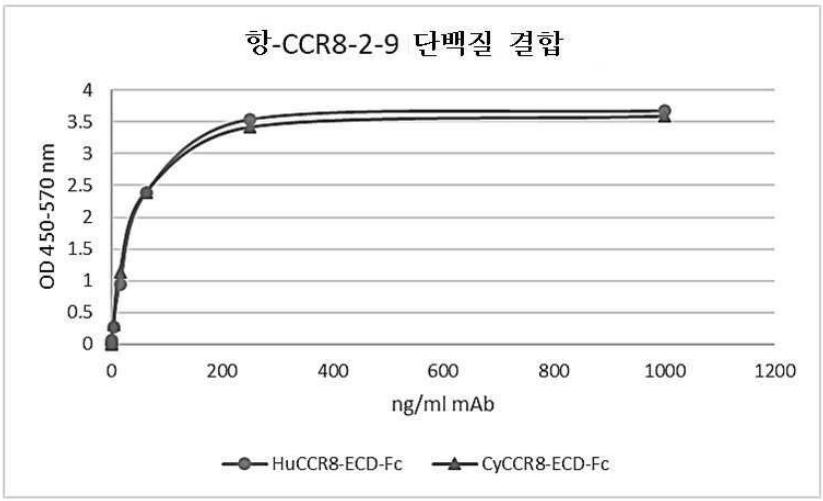

항-CCR8-2-8 단백질 결합
OD 450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

R

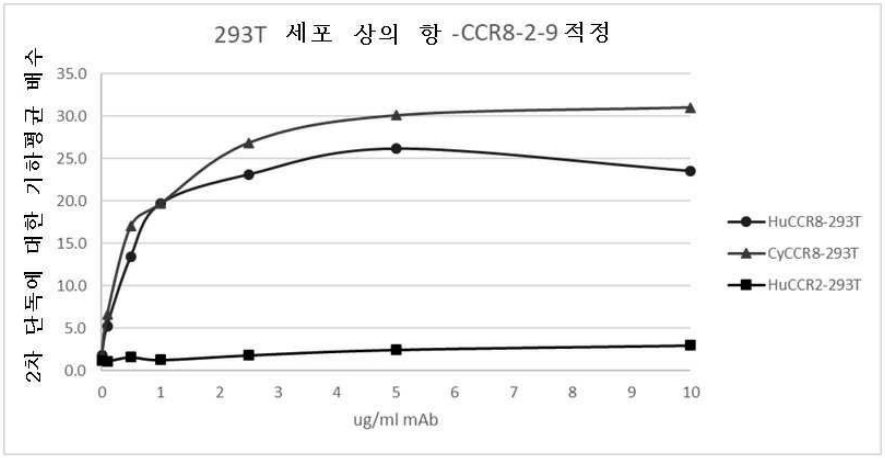

293T 세포 상의 항 -CCR8-2-8 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CyCCR8-293T
HuCCR2-293T

도면2st

S

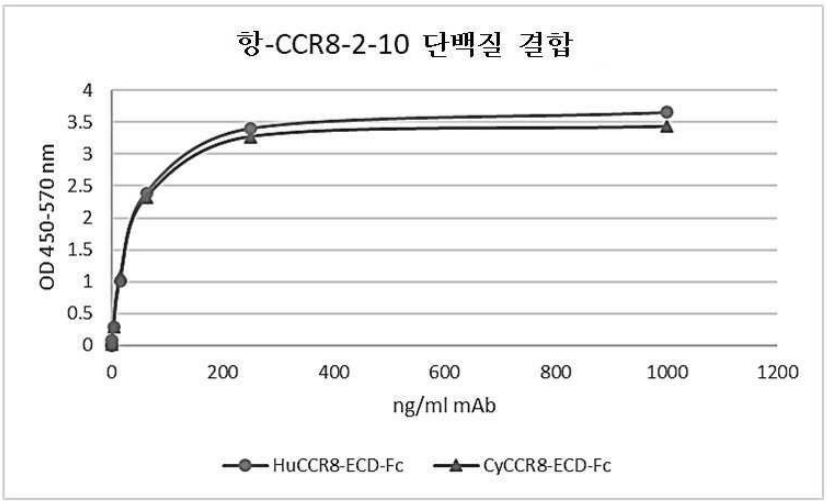

항-CCR8-2-9 단백질 결합
OD 450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

T

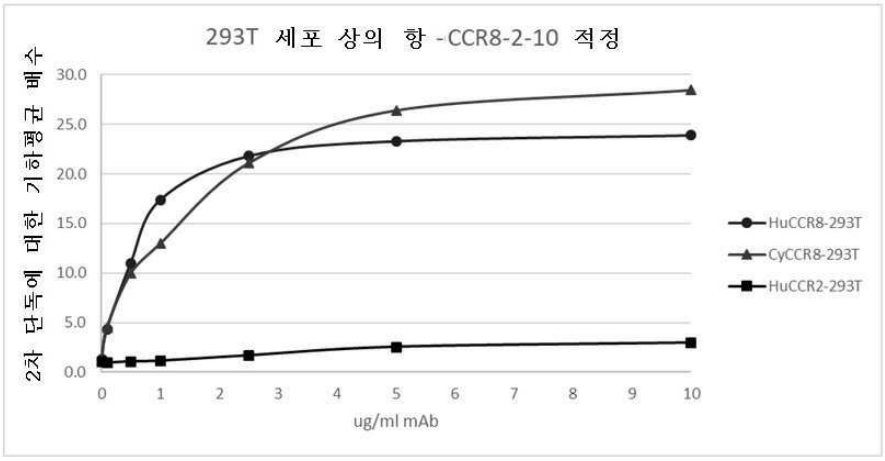

293T 세포 상의 항 -CCR8-2-9 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CyCCR8-293T
HuCCR2-293T

도면2uv

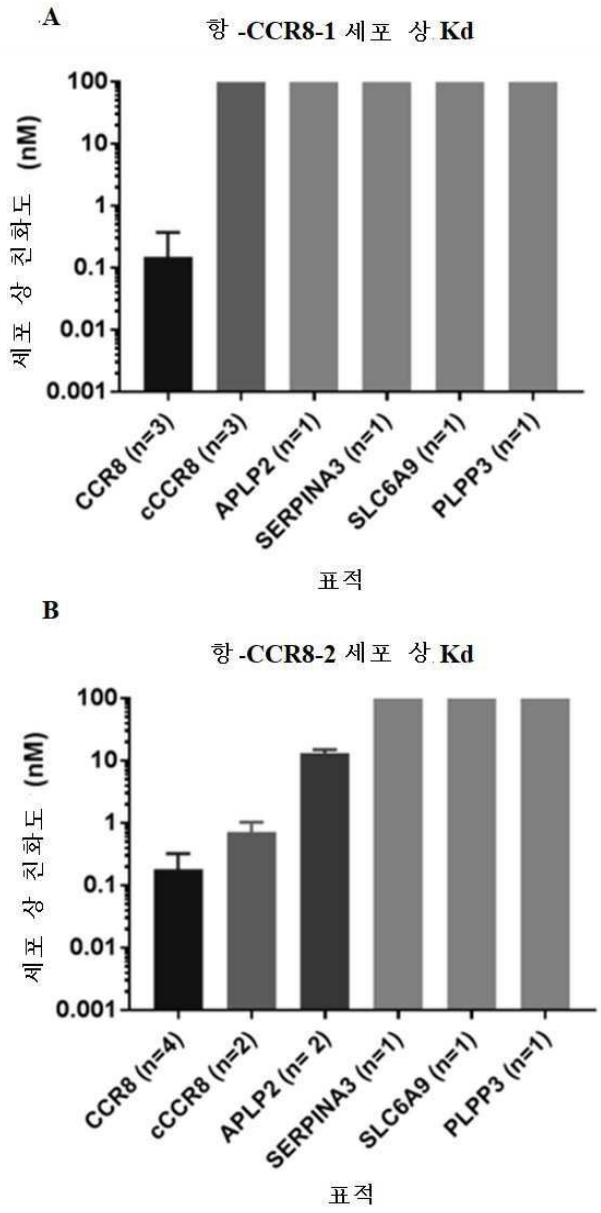
U


항-CCR8-2-10 단백질 결합
OD 450-570 nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
ng/ml mAb
HuCCR8-ECD-Fc
CyCCR8-ECD-Fc

V

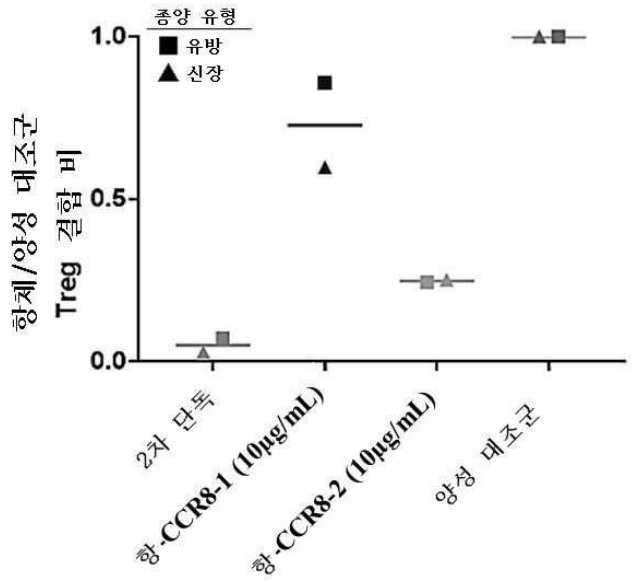

293T 세포 상의 항 -CCR8-2-10 적정
2차 단독에 대한 기하평균 배수
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ug/ml mAb
HuCCR8-293T
CyCCR8-293T
HuCCR2-293T

도면3

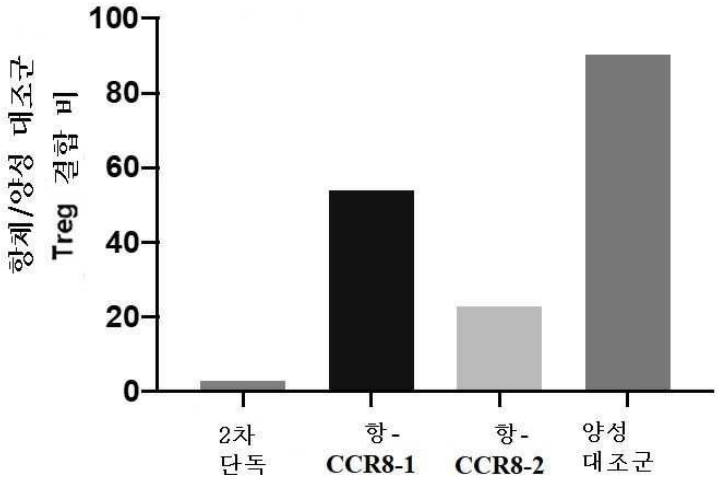

A
항 -CCR8-1 세포 상 Kd
세포 상 친화도 (nM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
CCR8 (n=3)
cCCR8 (n=3)
APLP2 (n=1)
SERPINA3 (n=1)
SLC6A9 (n=1)
PLPP3 (n=1)
표적
B
항 -CCR8-2 세포 상 Kd
세포 상 친화도 (nM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
CCR8 (n=4)
cCCR8 (n=2)
APLP2 (n= 2)
SERPINA3 (n=1)
SLC6A9 (n=1)
PLPP3 (n=1)
표적

도면4

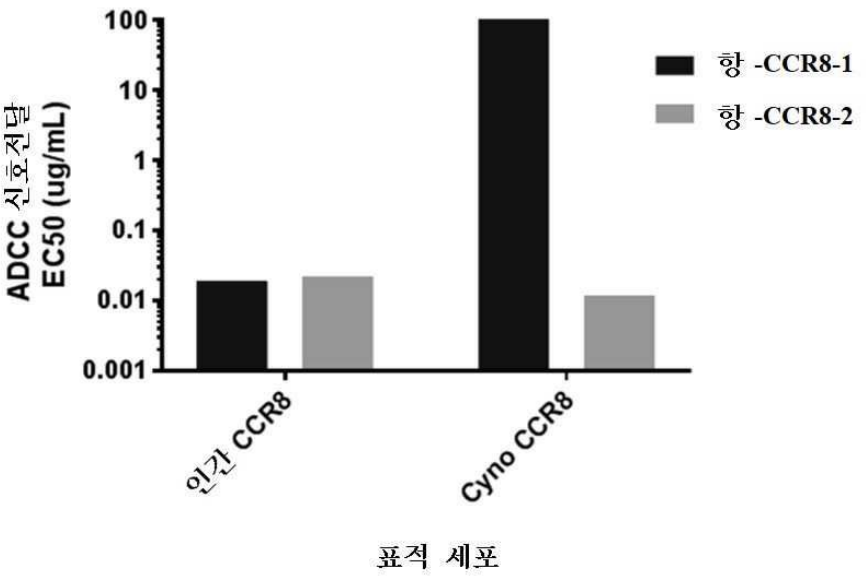
A


종양 유형
유방
신장
항체/양성 대조군 Treg 결합 비
1.0
0.5
0.0
2차 단독
항-CCR8-1 (10μg/mL)
항-CCR8-2 (10μg/mL)
양성 대조군

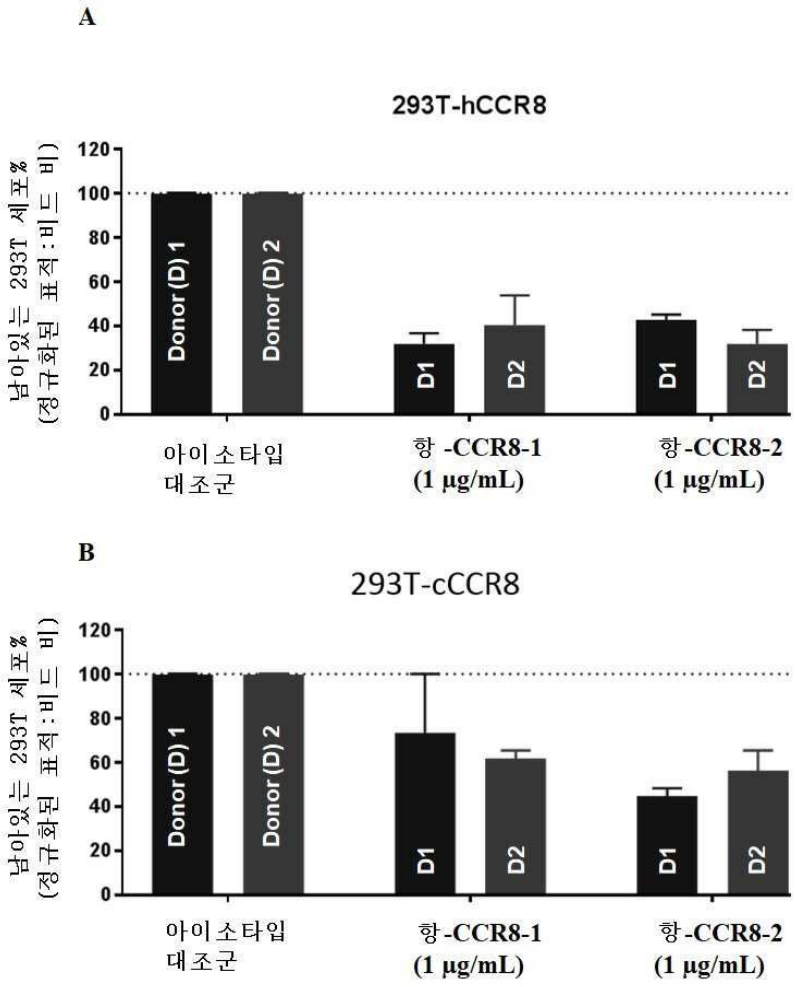
B


항체/양성 대조군 Treg 결합 비
100
80
60
40
20
0
2차 단독
항-CCR8-1
항-CCR8-2
양성 대조군

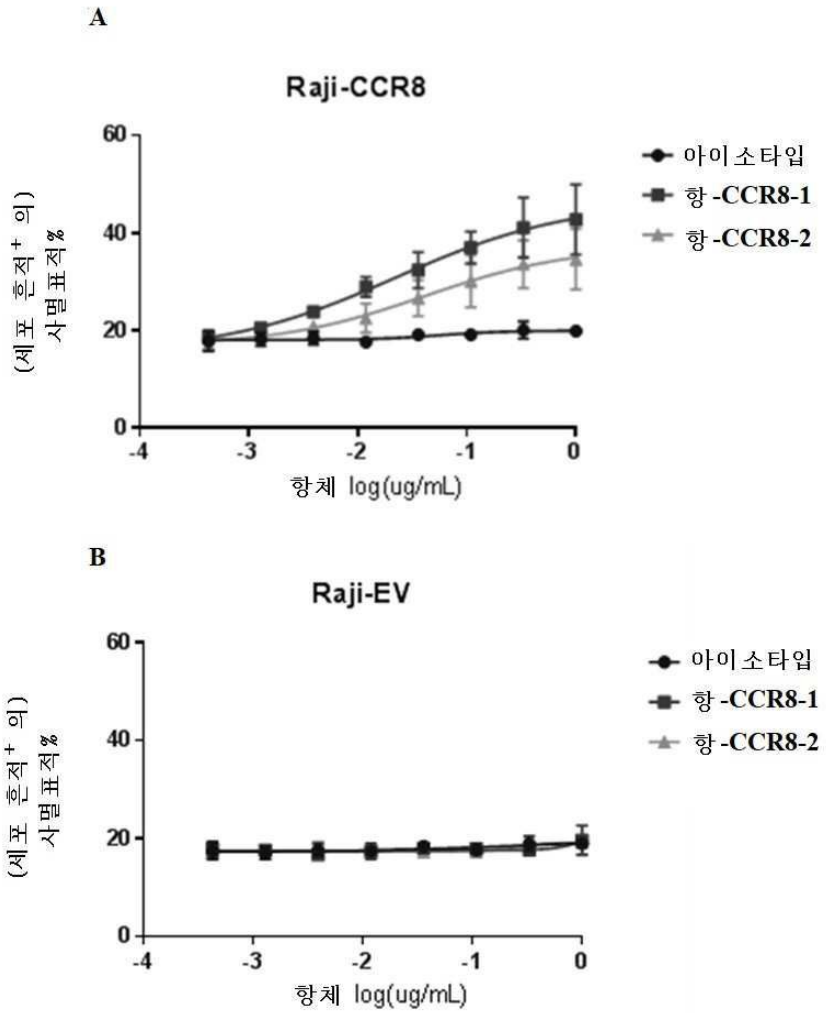
도면5


ADCC 신호전달
EC50 (ug/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
항 -CCR8-1
항 -CCR8-2
인간 CCR8
Cyno CCR8
표적 세포

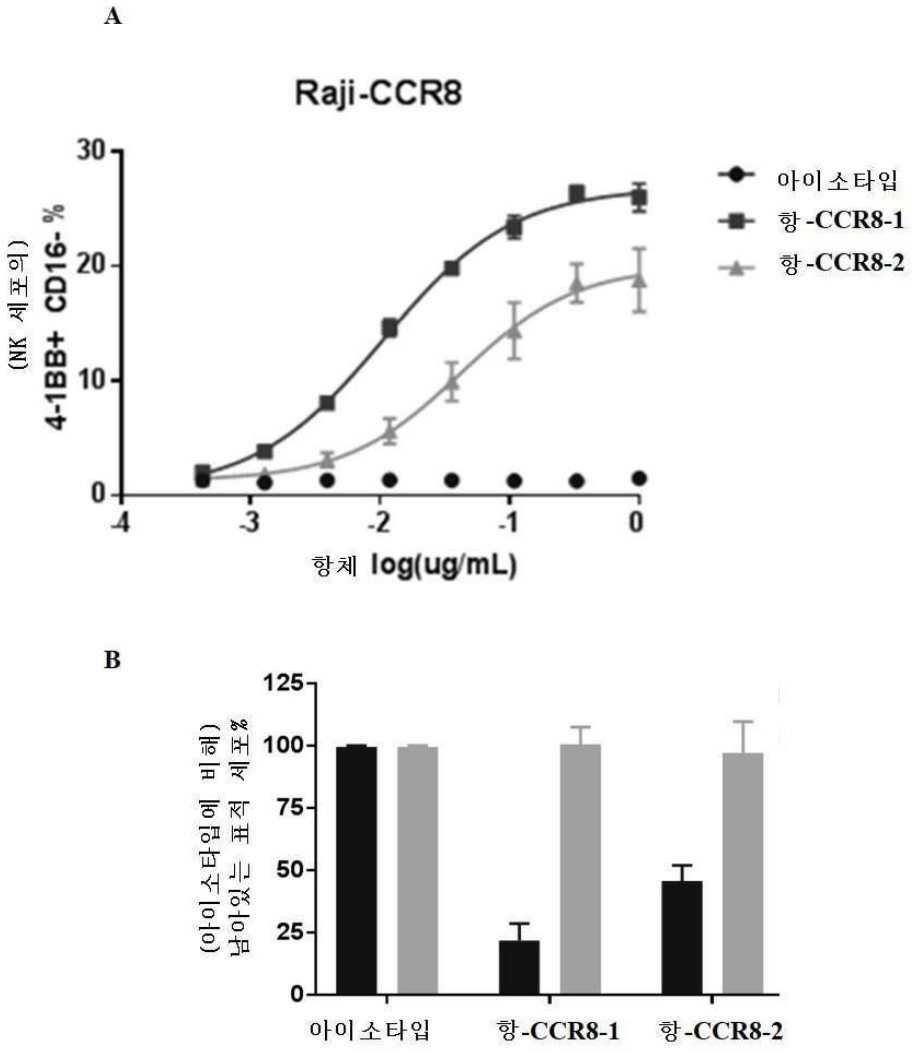
도면6


A
293T-hCCR8
남아있는 293T 세포%
(정규화된 표적:비드 비)
120
100
80
60
40
20
0
Donor (D) 1
Donor (D) 2
D1
D2
D1
D2
아이소타입
대조군
항 -CCR8-1
(1 μg/mL)
항-CCR8-2
(1 μg/mL)
B
293T-cCCR8
남아있는 293T 세포%
(정규화된 표적:비드 비)
120
100
80
60
40
20
0
Donor (D) 1
Donor (D) 2
D1
D2
D1
D2
아이소타입
대조군
항-CCR8-1
(1 μg/mL)
항-CCR8-2
(1 μg/mL)

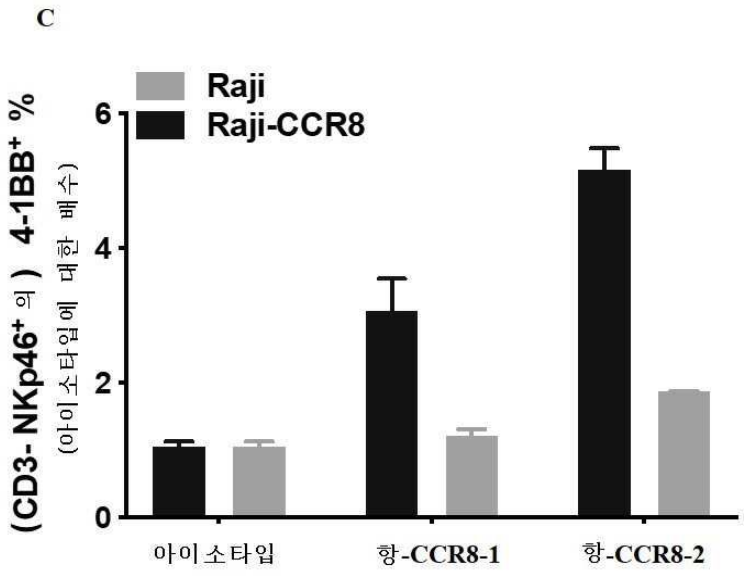
도면7


A
Raji-CCR8
(세포 흔적+ 의) 사멸표적%
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
항체 log(ug/mL)
아이소타입
항-CCR8-1
항-CCR8-2
B
Raji-EV
(세포 흔적+ 의) 사멸표적%
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
항체 log(ug/mL)
아이소타입
항-CCR8-1
항-CCR8-2

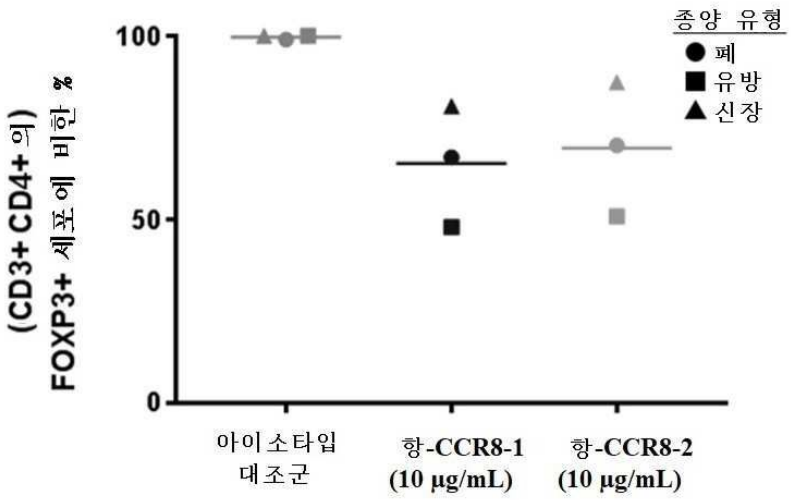
도면8ab


A
Raji-CCR8
(NK 세포의) 4-1BB+ CD16- %
30
20
10
0
-4
-3
-2
-1
0
항체 log(ug/mL)
아이소타입
항-CCR8-1
항-CCR8-2
B
(아이소타입에 비해) 남아있는 표적 세포%
125
100
75
50
25
0
아이소타입
항-CCR8-1
항-CCR8-2

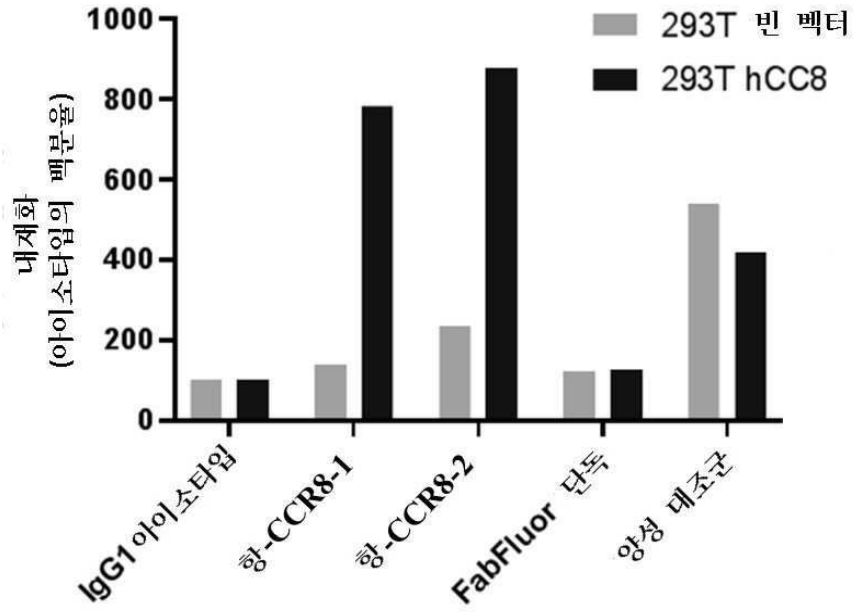
도면8c


C
Raji
Raji-CCR8
(CD3- NKp46+ 의) 4-1BB+ %
(아이소타입에 대한 배수)
6
4
2
0
아이소타입
항-CCR8-1
항-CCR8-2

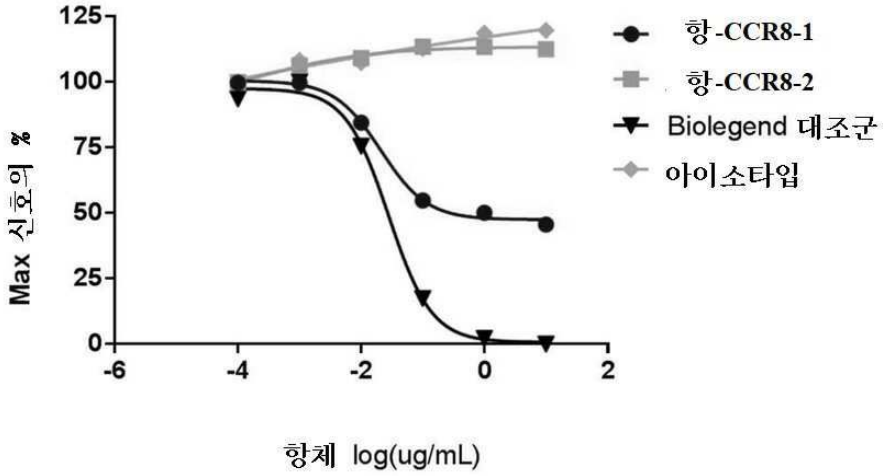
도면9


종양 유형
폐
유방
신장
(CD3+ CD4+ 의)
FOXP3+ 세포에 비한 %
100
50
0
아이소타입
대조군
항-CCR8-1
(10 μg/mL)
항-CCR8-2
(10 μg/mL)

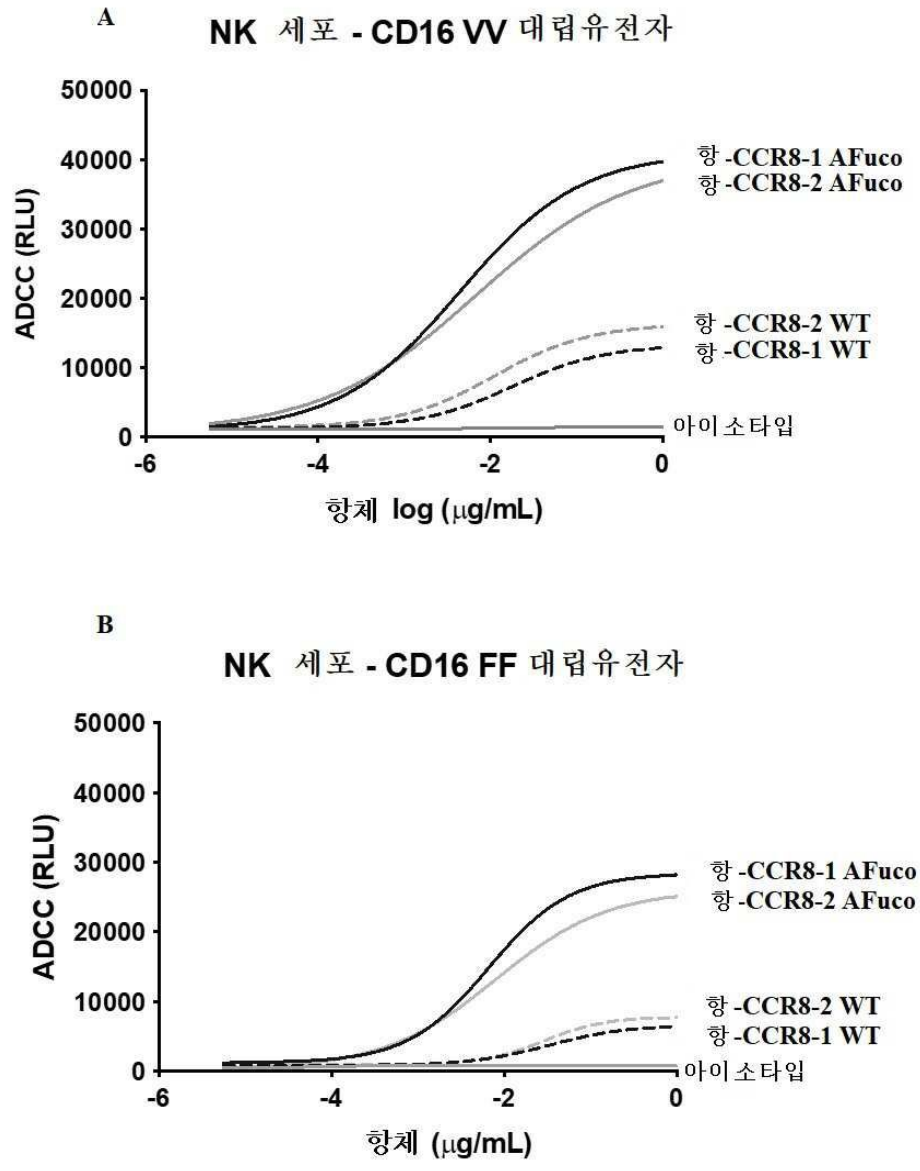
도면10


293T 빈 벡터
293T hCC8
내재화
(아이소타입의 백분율)
1000
800
600
400
200
0
IgG1 아이소타입
항-CCR8-1
항-CCR8-2
FabFluor 단독
양성 대조군

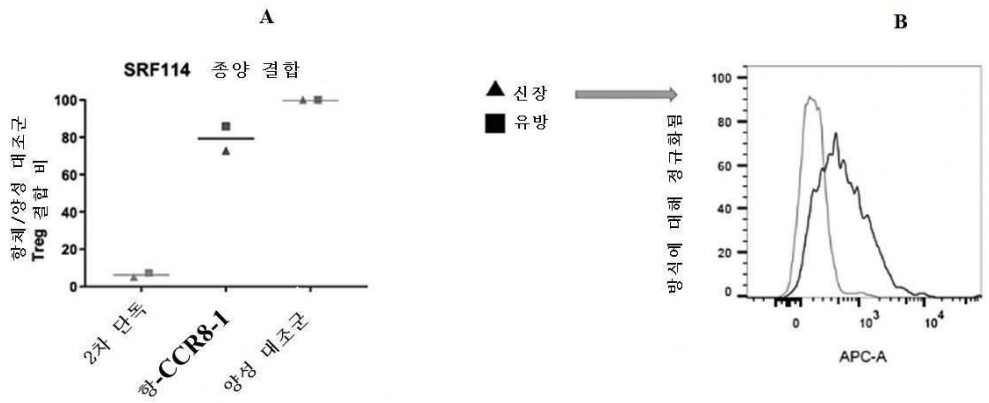
도면11


125
100
75
50
25
0
Max 신호의 %
-6
-4
-2
0
2
항체 log(ug/mL)
항-CCR8-1
항-CCR8-2
Biolegend 대조군
아이소타입

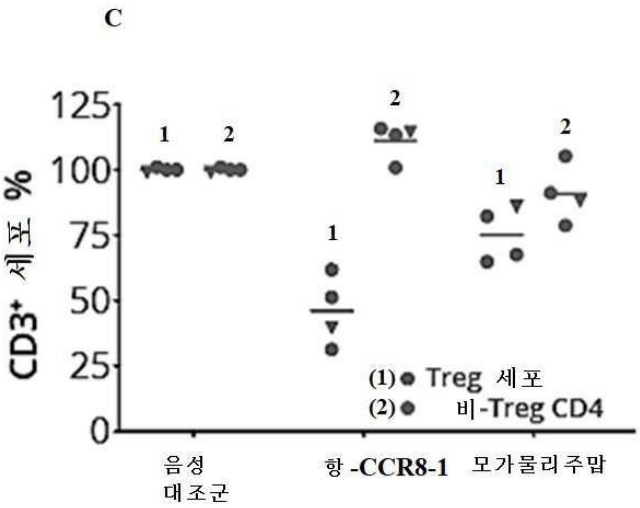
도면12


A
NK 세포 - CD16 VV 대립유전자
50000
40000
30000
20000
10000
0
ADCC (RLU)
-6
-4
-2
0
항체 log (μg/mL)
항-CCR8-1 AFuco
항-CCR8-2 AFuco
항-CCR8-2 WT
항-CCR8-1 WT
아이소타입
B
NK 세포 - CD16 FF 대립유전자
50000
40000
30000
20000
10000
0
ADCC (RLU)
-6
-4
-2
0
항체 (μg/mL)
항-CCR8-1 AFuco
항-CCR8-2 AFuco
항-CCR8-2 WT
항-CCR8-1 WT
아이소타입

도면13ab



도면13c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> VACCINEX, INC.

<120> ANTI-CCR8 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> WO/2021/142002

<140> PCT/US2021/012329

<141> 2021-01-06

<150> US 63/198,803

<151> 2020-11-13

<150> US 62/985,152

<151> 2020-03-04

<150> US 62/957,758

<151> 2020-01-06

<160> 242

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 1

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser

1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

35 40 45

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Arg Glu Ser Tyr Arg Val Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<400> 2

000

<210> 3

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic sequence

<400> 3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
100 105

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 5

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 6

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 7

Gly Arg Glu Ser Tyr Arg Val Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 8

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 9

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 10

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 11

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2 Heavy Chain

<400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Phe Ala Arg Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 12

<400> 12

000

<210> 13

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2 Light Chain

<400> 13

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
100 105

<210> 14

<400> 14

000

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 15

Ala Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 16

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 17

Arg Phe Ala Arg Gly Trp Phe Asp Pro

1 5

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 18

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 19

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 20

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 21

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-4 Heavy Chain, Anti-CCR8-2-5 Heavy Chain

<400> 21

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Val Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-4 Light Chain, Anti-CCR8-2-5 Light Chain

<400> 23

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
100 105

<210> 24

<400> 24

000

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 25

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 26

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 27

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

1 5 10

<210> 28

<

211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 28

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 29

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 30

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 31

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-7 Heavy Chain

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Asp Ser Tyr Arg Lys Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-7 Light Chain

<400> 33

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu

35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Thr Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Asp Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Arg Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 34

<400> 34

000

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 35

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 36

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 37

<

211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 37

Gly Arg Asp Ser Tyr Arg Lys Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 38

Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 39

Asp Asn Thr Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 40

Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu Arg Met Trp Val

1 5 10

<210> 41

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1 Heavy Chain

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Val Arg Asn Arg Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<400> 42

000

<210> 43

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1 Light Chain

<400> 43

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Ser Thr Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 44

<400> 44

000

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 45

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210

> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 46

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 47

Ala Val Arg Asn Arg Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 48

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 49

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 50

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Phe Val Val

1 5 10

<210> 51

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-1 Heavy Chain

<400> 51

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Arg Gly Phe Ile Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Thr Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Phe Ala Arg Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52

<400> 52

000

<210> 53

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-1 Light Chain

<400> 53

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 54

<400> 54

000

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 55

Gly Tyr Thr Met Leu

1 5

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 56

Ala Ile Thr Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 57

Arg Phe Ala Arg Gly Trp Phe Asp Pro

1 5

<210> 58

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 58

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 59

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 60

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 61

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-9 Heavy Chain

<400> 61

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<400> 62

000

<210> 63

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-9 Light Chain

<400> 63

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Thr Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Asp Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Arg Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 64

<400> 64

000

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 65

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 66

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 67

Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 68

Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 69

Asp Asn Thr Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 70

Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu Arg Met Trp Val

1 5 10

<210> 71

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-8 Heavy Chain

<400> 71

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Arg Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-8 Light Chain

<400> 73

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Thr Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Asp Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Arg Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 75

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 76

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 77

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence

<400> 77

Gly Arg Arg Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 78

Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 79

Asp Asn Thr Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 80

Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu Arg Met Trp Val

1 5 10

<210> 81

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-10 Heavy Chain

<400> 81

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82

<400> 82

000

<210> 83

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-10 Light Chain

<400> 83

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn
20 25 30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Ala Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Gly Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 84

<400> 84

000

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 85

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 86

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 87

Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 88

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn Phe Val Ser

1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 89

Asp Asp Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 90

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 91

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-3 Heavy Chain

<400> 91

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92

<400> 92

000

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-3 Light Chain

<400> 93

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 94

<

400> 94

000

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 95

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 96

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 97

Gly Arg Lys Ser Tyr Arg Asp Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 98

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 99

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<

210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 100

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 101

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-1 Heavy Chain

<400> 101

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr
115

<210> 102

<400> 102

000

<210> 103

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-1 Light Chain

<400> 103

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr His Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Ile Thr His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 104

<400> 104

000

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 105

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 106

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 107

Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 108

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 109

Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 110

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ile Thr His Val Val

1 5 10

<210> 111

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Anti-CCR8-1-2 Heavy Chain

<400> 111

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr
115

<210> 112

<400> 112

000

<210> 113

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-2 Light Chain

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Gly Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Ser Leu Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Ser Arg Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala His Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Gly Asn

85 90 95

Ile Asn Leu Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 115

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 116

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 117

Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 118

Thr Gly Thr Ser Gly Asp Val Gly Ser Tyr Ser Leu Val Ser

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 119

Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 120

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 120

Ser Ser Tyr Thr Gly Asn Ile Asn Leu Pro Val Val

1 5 10

<210> 121

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-3 Heavy Chain

<400> 121

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr
115

<210> 122

<400> 122

000

<210> 123

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-3 Light Chain

<400> 123

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ile Tyr

20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Phe Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Pro

85 90 95

Val Thr Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 125

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 126

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 127

Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 128

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 128

Ser Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ile Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210>

129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 129

Glu Val Ile Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 130

Ser Ser Tyr Ala Gly Pro Val Thr Tyr Val Val

1 5 10

<210> 131

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-4 Heavy Chain

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr

115

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-4 Light Chain

<400

> 133

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

1 5 10 15

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

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

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 135

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 136

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 137

Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 138

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 138

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Lys Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 139

Glu Ala Thr Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 140

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Arg Val Phe Val Val

1 5 10

<210> 141

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-5 Heavy Chain

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr
115

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 142

His His His His His His
1 5

<210> 143

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-1-5 Light Chain

<400> 143

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr His Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Ser Thr Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 144

<400> 144

000

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 145

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 146

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 147

Gly Val Gly Asn Gly Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 148

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 148

Ser Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 149

Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 150

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Tyr Val Val

1 5 10

<210> 151

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Anti-CCR8-2-6 Heavy Chain

<400> 151

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Val Ser Tyr Arg Glu Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

115

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-6 Light Chain

<400> 153

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
100 105

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 155

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 156

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 156

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 157

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 157

Gly Arg Val Ser Tyr Arg Glu Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 158

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 158

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 159

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 160

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 161

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-2 Heavy Chain

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Phe Ala Arg Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr

115

<210> 162

<400> 162

000

<210> 163

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CCR8-2-2 Light Chain

<400> 163

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn His

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Arg Ala Val Pro Lys Leu Val
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Tyr Ser Leu

85 90 95

Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 165

Ala Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 166

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 166

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 167

Arg Phe Ala Arg Gly Trp Phe Asp Pro

1 5

<210> 168

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 168

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 169

Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 170

Ala Thr Trp Asp Tyr Ser Leu Thr Ala Val Val

1 5 10

<210> 171

<211> 355

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human CCR8 Sequence

<400> 171

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr Asp Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Cys Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr

20 25 30

Asn Gly Lys Leu Leu Leu Ala Val Phe Tyr Cys Leu Leu Phe Val Phe

35 40 45

Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Leu Val Val Cys Lys

50 55 60

Lys Leu Arg Ser Ile Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ser

65 70 75 80

Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Phe Pro Phe Gln Thr Tyr Tyr Leu Leu

85 90 95

Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys Val Val Ser Gly Phe

100 105 110

Tyr Tyr Ile Gly Phe Tyr Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser

115 120 125

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Tyr Ala Leu Lys Val

130 135 140

Arg Thr Ile Arg Met Gly Thr Thr Leu Cys Leu Ala Val Trp Leu Thr

145 150 155 160

Ala Ile Met Ala Thr Ile Pro Leu Leu Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser

165 170 175

Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu

180 185 190

Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu

195 200 205

Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln

210 215 220

Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val

225 230 235 240

Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val

245 250 255

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys

260 265 270

Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile

275 280 285

Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly

290 295 300

Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser

305 310 315 320

Gln Ile Phe Asn Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu

325 330 335

Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg Ser Ser Ser Val Asp

340 345 350

Tyr Ile Leu

355

<210> 172

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> N-terminal extracellular domain of human CCR8

<400> 172

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr Asp Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Cys Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr

20 25 30

Asn Gly Lys

35

<210> 173

<211> 299

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human CCR8-Fc

<400> 173

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Ala His Ser Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr

20 25 30

Asp Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Ser Asp Ala Glu Leu

35 40 45

Ile Gln Thr Asn Gly Lys His His His His His His Ser Gly Gly Gly

50 55 60

Gly Ser Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

65 70 75 80

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

85 90 95

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

100 105 110

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

115 120 125

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

130 135 140

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

145 150 155 160

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

165 170 175

Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

180 185 190

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu

195 200 205

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe

210 215 220

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

225 230 235 240

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr

245 250 255

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

260 265 270

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

275 280 285

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

290 295

<210> 174

<211> 299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynomolgus CCR8-Fc

<400> 174

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Ala His Ser Met Asp Tyr Thr Leu Asp Pro Ser Met Thr Thr Met Thr

20 25 30

Asp Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Leu Ser Ser Pro Ser Asp Gly Glu Leu

35 40 45

Ile Gln Arg Asn Asp Lys His His His His His His Ser Gly Gly Gly

50 55 60

Gly Ser Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

65 70 75 80

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

85 90 95

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

100 105 110

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

115 120 125

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

130 135 140

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

145 150 155 160

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

165 170 175

Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

180 185 190

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu

195 200 205

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe

210 215 220

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

225 230 235 240

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr

245 250 255

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

260 265 270

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

275 280 285

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

290 295

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 175

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<400> 177

000

<210> 178

<400> 178

000

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<400> 180

000

<210> 181

<400> 181

000

<210> 182

<400> 182

000

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<400> 184

000

<210> 185

<400> 185

000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<

400> 200

000

<210> 201

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is Ser, Asp, Gly, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Tyr, Ala, or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is His, Leu, or Asn

<400> 201

Xaa Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> VH CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is Asp, Gly, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is His, Leu, or Asn

<400> 202

Xaa Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223

> Wherein Xaa is either Gly or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Leu or Asn

<400> 203

Xaa Tyr Thr Met Xaa

1 5

<210> 204

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ala

<400> 204

Xaa Tyr Xaa Met His

1 5

<210> 205

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is Ile, Gly, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Asn, Ser, or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is Pro, Trp, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is either Gly or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is Ser, Gly, or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Wherein Xaa is either Gln or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Wherein Xaa is either Phe or Val

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Wherein Xaa is either Gln or Lys

<400> 205

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 206

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ser

<400> 206

Ala Ile Xaa Ala Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 207

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Gly or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Trp or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Ile or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Gly or Tyr

<400> 207

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210

> 208

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ile or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Pro or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is either Gly or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Wherein Xaa is either Gln or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Wherein Xaa is either Phe or Val

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Wherein Xaa is either Gln or Lys

<400> 208

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ser Xaa Xaa Tyr Ala Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Arg or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Arg or Gly

<400> 209

Xaa Val Xaa Asn Xaa Phe Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 210

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Lys, Val, Asp, Glu, or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is Asp, Glu, Lys, or Val

<400> 210

Gly Arg Xaa Ser Tyr Arg Xaa Ser Leu Arg Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 211

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is Asn, Ser, or Pro

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is Ile, Arg, Val, or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is Asn, Val, or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is Leu or the absence of an amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is Pro, Phe, Tyr, or His

<400> 211

Ser Ser Tyr Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val

1 5 10

<210> 212

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is Ile, Arg, or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is Asn, Val, or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is Leu or the absence of an amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is Pro, Phe, Tyr, or His

<400> 212

Ser Ser Tyr Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val

1 5 10

<210> 213

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Phe or Tyr

<400> 213

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Xaa Val Val

1 5 10

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is either Arg or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Val or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Phe or His

<400> 214

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Xaa Xaa Xaa Val Val

1 5 10

<210> 215

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Met

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Val or Trp

<400> 215

Xaa Xaa Trp Asp Xaa Ser Leu Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 216

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is Thr, Arg, or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Met

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Val or Trp

<400> 216

Xaa Xaa Trp Asp Xaa Ser Leu Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Val or Trp

<400> 217

Xaa Thr Trp Asp Xaa Ser Leu Xaa Ala Xaa Val

1 5 10

<210> 218

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Arg or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Met or Ala

<400> 218

Gly Xaa Trp Asp Ser Ser Leu Xaa Xaa Trp Val

1 5 10

<210> 219

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Gly or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Phe

<400> 219

Xaa Gly Xaa Xaa Ser Asn Ile Gly Xaa Asn Xaa Val Ser

1 5 10

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Val or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Asn, Thr, Ile, or Ser

<400> 220

Glu Xaa Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Val or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Asn, Thr, or Ser

<400> 221

Glu Xaa Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ser

<400> 222

Glu Val Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Val

<400> 223

Glu Xaa Thr Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Ser

<400> 224

Glu Val Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Thr

<400> 225

Glu Val Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Asp or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Arg

<400> 226

Asp Asn Xaa Xaa Pro Ser

1 5

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Asp, Thr, or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Arg

<400> 227

Asp Asn Xaa Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Asp or Asn

<400> 228

Asp Asn Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Arg

<400> 229

Asp Asn Xaa Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is Asp, Thr, or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Arg

<400> 230

Asp Xaa Xaa Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Asp

<400> 231

Asp Xaa Xaa Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 232

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Lys or Arg

<400> 232

Asp Xaa Xaa Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 233

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is Asn, Ser, or Pro

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is Ile, Arg, Val, or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is Asn, Val, or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is Leu or the absence of an amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is Pro, Phe, Tyr, or His

<400> 233

Ser Ser Tyr Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val

1 5 10

<210> 234

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa is either Asn or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is Ile, Arg, or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is Asn, Val, or Thr

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is Leu or the absence of an amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is Pro, Phe, Tyr, or His

<400> 234

Ser Ser Tyr Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val

1 5 10

<210> 235

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is Phe or Tyr

<400> 235

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Xaa Val Val

1 5 10

<210> 236

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa is either Arg or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Val or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Phe or His

<400> 236

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Xaa Xaa Xaa Val Val

1 5 10

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Met

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Val or Trp

<400> 237

Xaa Xaa Trp Asp Xaa Ser Leu Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is Thr, Arg, or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Met

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Val or Trp

<400> 238

Xaa Xaa Trp Asp Xaa Ser Leu Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa is either Tyr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Thr or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa is either Val or Trp

<400> 239

Xaa Thr Trp Asp Xaa Ser Leu Xaa Ala Xaa Val

1 5 10

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein Xaa is either Ala or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa is either Arg or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Wherein Xaa is either Met or Ala

<400> 240

Gly Xaa Trp Asp Ser Ser Leu Xaa Xaa Trp Val

1 5 10

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence - antigenic tag

<400> 241

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence - hemagglutinin

<400> 242

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5