발명의 설명

발명의 명칭: 이중 기능 도메인을 포함하는 융합단백질 및 이의 용도

기술분야

[1] 본 발명은 이중 기능 도메인을 포함하는 융합단백질 및 이의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 제1 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제1 도메인; 및 면역 조절자 또는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제2 도메인;을 포함하는 융합단백질에 관한 것으로서, 제1 표적은 질환 부위의 혈관세포 또는 기저세포에 과발현된 단백질이며, 제2 표적은 암세포 또는 면역세포의 표면에 과발현되거나 분비되는 단백질을 포함한다.

배경기술

[2] 항체 기반 치료제는 다양한 암, 염증성 질환, 감염병, 면역질환 등의 분야에서 널리 사용되고 있다. 하지만 임상적으로 약물의 낮은 전달율로 인한 효능 저하 및 질환 부위가 아닌 정상 조직에서의 약물 활성 작용에 의한 부작용이 유발되는 문제점이 있다. 현재 상기 문제점을 극복하기 위하여 질환 부위에 특이적으로 전달하여 활성화되는 약물을 개발하기 위하여 많은 연구들이 진행되고 있다.

[3] 그 중 특히 질환 부위 주변의 혈관세포에 과발현되어 있는 단백질에 결합함으로써 약물의 질환 부위 특이적 전달 및 활성을 통해 약물의 비질환 부위에서의 활성에 의한 부작용을 극복하기 위한 시스템 개발 연구들이 활발히 진행되고 있다.

[4] 하지만, 이와 같은 노력에도 불구하고 아직까지 가시적인 질환 부위 특이적 약물 전달 시스템 및 활성화 기술이 개발되지 않고 있어 앞으로 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

발명의 내용

기술적 과제

[5] 이에 본 발명자들은 정상 조직에는 영향을 미치지 않고 질환 부위 특이적으로 약물 전달 효율을 높일 수 있는 연구를 거듭한 결과, 질환 부위의 혈관세포 또는 기저세포에 특이적으로 과발현된 단백질에 결합하는 제1 도메인 및 질환 타겟 세포에 특이적으로 발현되는 단백질에 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중 도메인 구조체의 융합단백질이 질환 부위에 특이적으로 축적되어 질환 부위 특이적으로 약물 활성을 나타내는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

[6] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 측면은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제1 도메인; 및 면역 조절자 또는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제2 도메인;을 포함하는 융합단백질 및 이를 포함하는 융합단백질 이량체를 제공한다. 이때, 상기 제1 표적은 질환 부위의 혈관세

포 또는 기저세포에 과발현된 단백질이며, 제2 표적은 암 세포 또는 면역세포의 표면에 과발현되거나 분비되는 단백질일 수 있다.

[7] 본 발명의 다른 측면은 상기 융합단백질 또는 이를 포함하는 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 및 상기 벡터로 형질전환된 세포를 제공한다.

[8] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 형질전환된 세포를 배양하는 단계 및 상기 배양액으로부터 융합단백질 또는 이를 포함하는 융합단백질 이량체를 수득하는 단계를 포함하는 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 제조하는 방법을 제공한다.

[9] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질, 이를 포함하는 융합단백질 이량체 또는 이들의 약물 접합체(융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체) 및 이를 유효성분으로 포함하는 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[10] 본 발명의 또 다른 측면은 서열번호 159, 160, 173 내지 176 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 절단성 펩타이드를 제공한다.

[11] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질, 이를 포함하는 융합단백질 이량체 또는 이들의 약물 접합체(융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체)의 질환의 예방 또는 치료용 용도를 제공한다.

[12] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질, 이를 포함하는 융합단백질 이량체 또는 이들의 약물 접합체(융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체)를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

[13] 본 발명에 의한 이중 기능 도메인 구조체인 ReleaDome(도 1)은 제1 도메인 및 제2 도메인이 링커를 통해 연결된 구조를 갖는다. 이때, 상기 제1 도메인은 질환 부위의 혈관세포 또는 기저세포에 특이적으로 발현되거나 노출되어 있는 단백질에 결합하며, 제2 도메인은 질환 부위의 표적세포에 과발현되어 있는 단백질에 결합할 수 있다. 또한, 상기 링커는 질환 부위의 미세환경에서 특이적으로 발현되는 특정 단백질 분해효소에 의해 절단될 수 있는 기질 서열을 포함하는 것이다. 따라서, 상기 구조체는 신규한 구조체로서, 질환 부위에서 특이적으로 활성화될 수 있어 효율적으로 약효를 발휘할 수 있다. 또한, 상기 이중 기능 도메인 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질은 여러 형태로 다양한 기능을 포함하도록 설계될 수 있다. 따라서, 본 발명에 의한 이중 기능 도메인 구조체 및 이를 포함하는 다중 특이적 융합단백질은 종래의 항체를 대체하여 다양한 용도로 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[14] 도 1은 이중 기능 도메인(ReleaDome, 릴리돔)의 구조체의 모식도이다.

[15] 도 2는 ReleaDome을 포함하고 있는 다중 특이적 융합단백질의 모식도이다. 도 2a는 최소 구성 요소로 구성된 기본형 다중 특이적 융합단백질의 모식도이고, 도 2b 및 도 2c는 확장형 구조의 다중 특이적 융합단백질의 모식도이다.

[16] 도 3은 ReleaDome을 포함하고 있는 다중 특이적 융합단백질의 일 예를 나타낸 모식도이다. 도 3a는 ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변형체의 모식도이고, 도 3b는 ReleaDome을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변형체의 모식도이며, 도 3c는 ReleaDome을 포함하는 여러 형태의 다중 특이적 융합단백질의 모식도이다.

[17] 도 4는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-HER2]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체에 대한 분석 결과이다. 도 4a 내지 도 4e는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC(Size-exclusion-UPLC)를 통한 순도 분석 결과이다. 도 4f 및 도 4g는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루(Coomassie Brilliant Blue) 염색한 결과이다.

[18] 도 5는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-CD47]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 5a 및 도 5b는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 5c는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[19] 도 6은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 6a 내지 도 6c는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 6d 및 도 6e는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[20] 도 7은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-DLK1]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 7a 및 도 7b는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 7c는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[21] 도 8은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-HER2]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 8a 및 도 8b는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 8c는 ReleaBody 형태

의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[22] 도 9는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-CTLA4]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 9a 및 도 9b는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 9c는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[23] 도 10은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-CD47]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 10a 및 도 10b는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 10c는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[24] 도 11은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 11a 및 도 11b는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 11c는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[25] 도 12는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-B7H3]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체의 분석 결과이다. 도 12a 및 도 12b는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체 분자의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC를 통한 순도분석 결과이다. 도 12c는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질 및 이의 변이체를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[26] 도 13은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG CrossMab, KIH, Single arm-cleavable]의 분석 결과이다. 도 13a는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG CrossMab, KIH, Single arm-cleavable]의 모식도이다. 도 13b 및 13c는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG CrossMab, KIH, Single arm-cleavable]의 생산성, 특성 및 SEC-UPLC을 통한 순도분석 결과이다. 도 13d는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG CrossMab, KIH, Single arm-cleavable]를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[27] 도 14는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG asymmetric]의 분석 결과이다. 도 14a는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG asymmetric]의 모식도이다. 도 14b 및 도 14c는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG asymmetric]의 생산

성, 특성 및 SEC-UPLC을 통한 순도분석 결과이다. 도 14d는 다중 특이적 융합단백질의 변형체[DVD-IgG asymmetric]를 환원조건에서 SDS-PAGE 후 쿠마시 브릴리언트 블루 염색한 결과이다.

[28] 도 15는 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체로부터 약물-항체 접합비율(DAR, Drug-antibody ratio)을 분석한 결과이다. 도 15a 및 도 15b는 RP-UPLC(Reversed-phase chromatography) 방식으로 분석한 결과의 일 예이고, 도 15c 내지 도 15g는 rRP-UPLC(Reduced RP-UPLC)방식으로 분석한 결과의 일 예이다.

[29] 도 16은 5종의 단백질 분해효소의 환원조건에서의 SDS-PAGE 결과이다.

[30] 도 17a 내지 도 17c는 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 MT-SP1 단백질 분해효소에 의한 절단 효율(Cleavable activity)을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다.

[31] 도 18은 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 uPA 단백질 분해효소에 의한 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다.

[32] 도 19는 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 인간 MMP-2(hMMP-2) 단백질 분해효소에 의한 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다.

[33] 도 20은 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 MMP-9 단백질 분해효소에 의한 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다. 도 20a는 다중 특이적 융합단백질의 인간 MMP-9(hMMP-9) 단백질 분해효소에 의한 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과의 일 예이다. 도 20b는 hMMP-9 단백질 분해효소의 농도 의존적 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과의 일 예이다. 도 20c는 다중 특이적 융합단백질의 마우스 MMP-9(mMMP-9) 단백질 분해효소에 의한 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다.

[34] 도 21은 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질에 대해 hMMP-2 및 hMMP-9 단백질 분해효소 병용 시 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다. 도 21a는 다중 특이적 융합단백질, hMMP-2 및 hMMP-9(hMMP-2&-9)을 1:0.02:0.02의 비율로 혼합하여 반응하였을 경우의 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다. 도 21b는 다중 특이적 융합단백질, hMMP-2 및 hMMP-9를 1:0.02:0.06의 비율로 혼합하여 반응하였을 경우의 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다. 도 21c는 다중 특이적 융합단백질, hMMP-2 및 hMMP-9을 1:0.02:0.02 또는 1:0.02:0.06의 비율로 반응하였을 경우의 절단 효율을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다.

[35] 도 22는 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 항원 결합력을 ELISA를 통해 분석한 결과이다. 도 22a 내지 도 22d는 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질의 농도 및 단백질 분해효소[MT-SP1]의 처리 유무

에 따른 항원[HER2] 결합능 변화를 확인한 결과이다. 도 22e는 각 다중 특이적 융합단백질의 각 항원[ANXA1, HER2]에 대한 결합력을 확인한 결과이다.

[36] 도 23은 ANXA1에 결합 친화도를 가지는 각 UNIT1의 항원 결합 부위를 ELISA를 통해 매핑한 결과의 일 예이다.

[37] 도 24는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-HER2]의 각각의 종양 세포(SK-OV-3 세포, NCI-N87 세포, BT-474 세포)에 대한 결합력을 유세포 분석(Fc, Flow cytometry)을 통해 분석한 결과이다. 도 24a는 HER2가 발현되어 있는 SK-OV-3 세포에서 ReleaDome이 포함된 BA-0102-001의 농도 및 단백질 분해효소[MT-SP1]에 처리에 유무에 따른 항원 결합능을 확인한 결과이다. 도 24b는 HER2가 발현되어 있는 NCI-N87 세포에서 ReleaDome이 포함되어 있는 각각의 다중 특이적 융합단백질의 항원 결합능을 농도별로 확인한 결과이다. 도 24c는 HER2가 발현되어 있는 BT-474 세포에서 ReleaDome이 포함되어 있는 각각의 다중 특이적 융합단백질의 항원 결합능을 농도별로 확인한 결과이다.

[38] 도 25는 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-CD47]의 각각의 세포(CT-26 세포, MDA-MB-231 세포)에 대한 결합력을 유세포 분석을 통해 확인한 결과이다. 도 25a 및 도 25b는 마우스 CD47을 발현하는 CT-26 세포에서 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-CD47]의 융합단백질의 항원[CD47] 결합능을 농도별로 확인한 결과이다. 도 25c 내지 도 25f는 인간 CD47을 발현하는 MDA-MB-231 세포에서 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-CD47]의 항원[CD47] 결합능을 농도별로 확인한 결과이다.

[39] 도 26은 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-EGFR]의 각각의 종양 세포주(MDA-MB-231 세포, MDA-MB-453 세포)에 대한 결합력을 유세포 분석을 통해 확인한 결과이다. 도 26a 내지 도 26d는 인간 EGFR을 발현하는 MDA-MB-231 세포에서 각 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-EGFR]의 항원[EGFR] 결합능을 농도별로 확인한 결과이다. 도 26e는 인간 EGFR이 거의 발현되지 않는 MDA-MB-453 세포에서의 각 융합단백질의 항원 결합력을 확인한 결과이다.

[40] 도 27은 ANXA1에 결합 친화도를 나타내는 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)의 운송능(*In vitro* transcytosis)을 ELISA를 통해 분석한 결과이다. 도 27a는 EA.hy926 세포 및 MCF-7 세포 공동배양조건에서 각각의 제1 도메인(UNIT1)을 포함하고 있는 단일 항체의 운송능을 분석한 결과이다. 도 27b는 HUVEC 세포 및 MCF-7 세포의 공동배양조건에서 각각의 제1 도메인(UNIT1)을 포함하고 있는 단일 항체의 운송능을 분석한 결과이다. 도 27c는 HUVEC 세포 및 MCF-7 세포의 공동배양조건에서 단일 항체 및 다중 특이적 융합단백질의 운송능을 각각 분석한 결과이다.

[41] 도 28은 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체의 단백질 분해효소에 처리에 따른 세포 독성(*In vitro* cytotoxicity)을 분석한 결과이다. 도 28a는 HER2가 발현되는 NCI-N87 세포에서 TD-0102-001.017 또는 단백질 분해효소(MT-SP1 및 uPA)에 의해 제1 도메인이 절단된 (+)TD-0102-001.017을 농도별로 처리한 뒤 세포 독성을 확인한 결과이다. 도 28b는 HER2가 발현되는 BT-474 세포에서 TD-0102-001.017 또는 단백질 분해효소(MT-SP1)에 의해 제1 도메인이 절단된 (+)TD-0102-001.017을 농도별로 처리한 뒤 세포 독성을 확인한 결과이다. 도 28c는 HER2가 발현하는 SK-BR-3 세포에서 TD-0102-001.017 또는 단백질 분해효소(MT-SP1)에 의해 제1 도메인이 절단된 (+)TD-0102-001.017을 농도별로 처리한 뒤 세포 독성을 확인한 결과이다. 도 28d는 HER2가 발현하는 JIMT-1 세포에서 TD-0102-001.017 또는 단백질 분해효소(MT-SP1)에 의해 제1 도메인이 절단된 (+)TD-0102-001.017을 농도별로 처리한 뒤 세포 독성을 확인한 결과이다. 도 28e는 HER2가 발현하는 SK-OV-3 세포에서 TD-0102-001.017 또는 단백질 분해효소(MT-SP1)에 의해 제1 도메인이 절단된 (+)TD-0102-001.017을 농도별로 처리한 뒤 세포 독성을 확인한 결과이다.

[42] 도 29는 EGFR이 발현하는 MDA-MB-231 세포에 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체를 농도별로 처리한 뒤 세포 독성을 확인한 결과이다.

[43] 도 30a 내지 도 30j는 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질의 열 안정성(Differential scanning fluorimetry)을 분석한 결과의 일 예이다.

[44] 도 31은 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질의 인간 혈장 내 안정성(Stability in species plasma)을 환원조건의 SDS-PAGE를 통해 분석한 결과이다. 도 31a는 형광염료가 접합된 각각의 다중 특이적 융합단백질을 확인한 결과이다. 도 31b 내지 도 31c는 형광염료가 접합된 각각의 다중 특이적 융합단백질을 인간 혈장과 혼합하여 37℃에서 날짜별로 반응시키면서 안정성을 분석한 결과이다.

[45] 도 32는 마우스를 이용하여 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질의 약물동태학(PK, Pharmacokinetics)을 분석한 결과이다. 도 32a는 BA-0109-012(4 mg/kg)의 약물동태학을 분석한 결과이고, 도 32b는 BA-0109-016(4 mg/kg)의 약물동태학을 분석한 결과이며, 도 32c는 BA-0109-018(4 mg/kg)의 약물동태학을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.

[46] 도 33은 종양 세포주 이식 종양 마우스 모델을 이용하여 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-HER2]의 암 조직 내 분포를 단층촬영 광학이미징(IVIS®)을 통해 분석한 결과이다. 도 33a는 HER2가 발현되는 NCI-N87(인간 위암 세포) 이종 이식(CDX, Cell-derived xenograft) 마우스 모델에 각각의 다중 특이적 융합단백질을 투여한 뒤, 4시간 후에 IVIS®를 통해 생체 내 분포를 확인한 결과이다. 도 33b는 HER2가 발현되는 JIMT-1 인간

유방암 CDX 마우스 모델에서 각각의 다중 특이적 융합단백질을 투여한 뒤, 4시간 후에 IVIS®를 통해 생체 내 분포를 확인한 결과이다.

[47] 도 34는 EGFR이 발현하는 JIMT-1 세포(인간 유방암 세포) CDX 마우스 모델에서 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-EGFR; TD-0109-003-CW)의 생체 조직 내 분포를 IVIS®를 통해 분석한 결과이다. 도 34a는 TD-0109-003-CW 투여 후 각 시간별 마우스의 생체 내 분포를 이미지를 통해 확인한 결과이고, 도 34b는 TD-0109-003-CW 투여 후 72시간 뒤 마우스에서 적출된 주요 장기의 형광 세기를 측정한 결과이다.

[48] 도 35는 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-CD47; BA-0107-005)의 생체 독성(*In vivo* toxicity)을 분석한 결과(안전성 평가)이다.

[49] 도 36은 HER2가 발현하는 NCI-N87 세포 CDX 마우스 모델에서 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-HER2]-약물 접합체의 항암 활성을 확인한 결과이다. 도 36a는 시험물질 투여 후, 날짜별 종양 크기를 측정한 결과이고, 도 36b는 실험물질 투여 후 62일차에 마우스에서 적출된 종양 무게를 측정한 결과이다.

[50] 도 37은 EGFR이 발현하는 MDA-MB-231 세포(인간 삼중 음성 유방암) CDX 마우스 모델에서 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-EGFR]-약물 접합체의 항암 활성을 평가한 결과이다. 도 37a는 시험물질 투여 후 날짜별 종양 크기를 측정한 결과이고, 도 37b는 시험물질 투여 후 날짜별 마우스의 체중을 측정한 결과이다.

[51] 도 38은 HER2가 발현하는 JIMT-1 세포 CDX 마우스 모델에서 본 발명의 일 구체예인 ReleaDome을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-HER2]-약물 접합체(0.0175 umol/kg) 또는 단일 항체-약물 접합체(0.0338 umol/kg)를 투여한 뒤 도 38a는 날짜별 종양 크기를 측정한 결과이고, 도 38b는 각각의 시험물질 투여 후 날짜별 마우스의 체중을 측정한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[52] **<용어 정의>**

[53] 본 명세서에서 사용하는 용어, "항체(Antibody)"는 특정 항원과 면역학적으로 반응하는 면역글로불린(Ig) 분자로, 항원을 특이적으로 인식하는 수용체 역할의 단백질 분자를 의미하고, 전체 항체(Whole antibody) 및 항체 단편(Antibody fragment)을 모두 포괄하는 개념이다. 또한, 항체는 면역글로불린이라고 지칭되기도 한다. 항체는 IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA에서 선택되는 어느 하나를 의미할 수 있으며, IgG의 하위 부류인 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 또는 IgA2일 수 있다. 또한, 항체는 작용 항체 또는 길항 항체일 수 있다.

[54] 구체적으로, 상기 항체 또는 이의 단편은 단일클론(Monoclonal) 항체, 다중클론(polyclonal) 항체, 단일 도메인(Single domain) 항체, 단쇄(Single chain) 항체, 다중

특이적(Multispecific) 항체, 인간 항체, 인간화(Humanized) 항체, 키메릭(Chimeric) 항체, 인트라바디(Intrabody), Fv, scFv, 이황화 결합으로 연결한 Fv(di-scFv), Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, 도메인 항체, 미니바디, 나노바디, VHH(Heavy chain variable domain of heavy chain antibody), IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, IgG4 항체, 항체 불변영역 유도체 및 임의의 에피토프(Epitope) 결합 단편을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[55] 본 명세서에서 사용하는 용어, "항원"은 항체에 선택적으로 결합할 수 있는 구조이다. 표적 항원은 폴리펩타이드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐 또는 기타 자연적으로 발생된 화합물이거나 합성된 화합물일 수 있다. 구체적으로, 항원은 폴리펩타이드이며, 세포 상 또는 세포 내에 존재하는 단백질일 수 있다.

[56] 본 명세서에서 사용하는 용어, "에피토프"는 항원 결정기를 지칭하고, 항체 또는 폴리펩타이드가 결합하는 항원 상의 영역이다. 단백질 에피토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기 뿐만 아니라 특이적 항원 결합 항체 또는 펩타이드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 항체 또는 수용체와 결합할 수 있는 복잡한 항원 분자의 가장 단순한 형태 또는 가장 작은 구조적 영역이다. 에피토프는 선형 또는 구조적/구조형태학적일 수 있다.

[57] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Fv", "Fv 단편" 또는 "Fv 영역"은 단일 항체의 중쇄 가변영역(VH, Vairable region of heavy chain) 및 경쇄 가변영역(VL, Variable region of light chain)을 포함하는 폴리펩타이드이다.

[58] 본 명세서에서 사용하는 용어, "단쇄 Fv(scFv)"는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 단일 폴리펩타이드 사슬 내에 존재하도록 포함하는 항체 단편을 의미한다.

[59] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Fab" 또는 "Fab 영역"은 항원에 결합하는 항체 영역을 지칭한다. 통상적인 IgG는 일반적으로 두 개의 Fab 영역을 포함한다. 각 Fab 영역은 전형적으로 각각의 중쇄 및 경쇄의 하나의 가변 영역 및 하나의 불변 영역으로 구성된다. 구체적으로, Fab 영역에서 중쇄의 가변영역 및 불변영역은 VH 및 CH1(Constant region of heavy chain 1) 영역이고, Fab 영역에서 경쇄의 가변영역 및 불변 영역은 VL 및 CL(Constant region of light chain) 영역이다. Fab 영역의 VH, CH1, VL 및 CL은 본 개시 내용에 따른 항원 결합 능력을 부여하기 위해 다양한 방식으로 배열될 수 있으며, VH와 VL이 서로 치환된 배열을 가지는 CrossMab Fab 방식을 포함한다.

[60] 본 명세서에서 사용하는 용어, "단일 도메인 항체(sdAb, Single domain antibody)"는 나노바디(Nanobody)라고도 불리는 단일 단량체 가변 도메인으로 구성된 항체 단편을 의미한다(VHH, Heavy chain variable domain of heavy chain antibody). 일반적으로 단 하나의 중쇄 가변영역을 포함하는 항원에 대한 결합 활성을 가지는 항체를 지칭한다. 주로 중쇄로부터 유래한 sdAb가 사용되나, 경쇄로부터 유래한 단일 가변 영역 단편 역시 항원에 대하여 특이적 결합이 되는 것으로 보고되고 있다.

[61] 본 명세서에서 사용하는 용어, "중쇄(Heavy chain)"는 약 50 kDa 내지 약 70 kDa의 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. 여기서 N 말단 부분은 약 120 내지 130 개 이상의 아미노산의 가변영역(Variable region)을 포함하고, C 말단 부분은 불변영역(Constant region)을 포함한다. 불변영역은 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)의 5 가지 유형 중 하나일 수 있다. 이때, α, δ 및 γ는 약 450개의 아미노산을 포함하고 μ 및 ε은 약 550개의 아미노산을 포함한다. 중쇄의 불변 도메인(CH 도메인)은 N 말단에서 C 말단까지 번호가 매겨져 있다(예: CH1, CH2, CH3 등).

[62] 본 명세서에서 사용하는 용어, "경쇄(Light chain)"는 약 25 kDa의 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. 여기서 N 말단 부분은 약 100 내지 약 110개 이상의 아미노산의 가변영역 및 C 말단 부분은 불변영역을 포함한다. 경쇄 불변영역(CL)은 카파(κ) 또는 람다(λ) 두 가지 유형이 있다. 이들 항체 부류의 임의의 CL 및 CH1 영역 또는 이들의 변이체는 본 개시 내용에 사용될 수 있다.

[63] 본 발명의 예시적인 구체예에서 CH1 및 CL은 각각 하기 표 1의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하기 아미노산 서열을 N 말단에서 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[64] [표1]

Constant region of heavy chain 1(CH1)		
Isotype	Variant	Amino acid sequence
IgG1	WT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (서열번호 241)
IgG1	Variant-LALAPG-knob	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKV (서열번호 242)
IgG2	WT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV (서열번호 243)
IgG1	variant	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSC(서열번호 244)
IgG4	WT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV (서열번호 245)
Light chain(LC)		
Name	Isotype	Variant	Amino acid sequence
DL1	Kappa	WT	RSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 246)
DL2	Kappa	K149C	RSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 247)
DL5	Lambda	WT	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS(서열번호 248)

[65]

[66] 본 발명의 일 구체예로서 기술된 융합단백질 구조체가 포함하는 구조식을 하기 표 2에 기재하였다.

[67] [표2]

구조식	구조체
구조식(I)	제1 구조체
구조식(II)	제2 구조체
구조식(IV)	제4 구조체
구조식(V)	제5 구조체
구조식(I')	제6 구조체
구조식(IV')	제7 구조체

구조식(I")	제8 구조체
구조식(IV")	제9 구조체
구조식(I"')	제11 구조체
구조식(I"")	제12 구조체
구조식(IV"')	제13 구조체
구조식(IV"")	제14 구조체
구조식(VI)	제15 구조체
구조식(VII)	제16 구조체
구조식(VIII)	제3 구조체

[68] 상기 표 1 및 표 2에 기재된 용어에 대하여 하기에 더 상세히 기술한다.

[69] **<융합단백질>**

[70] 본 발명의 일 측면은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제1 도메인; 및 면역 조절자 또는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제2 도메인;을 포함하는 융합단백질을 제공한다. 이때, 상기 제1 표적은 질환 부위의 혈관세포 또는 기저세포에 과발현된 단백질이며, 제2 표적은 암 세포 또는 면역세포의 표면에 과발현되거나 분비되는 단백질일 수 있다.

[71] 상기 제1 도메인 및 제2 도메인은 링커를 통해 결합될 수 있으며, 상기 링커는 절단형 또는 비절단형일 수 있다. 상기 제1 도메인 및 제2 도메인을 포함하는 융합단백질은 항암제를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 항암제 및 융합단백질은 링커를 통해 결합된 것일 수 있다.

[72] 또한, 상기 융합단백질은 Fc 영역 또는 이의 변이체 및/또는 항원 결합 부위를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 융합단백질 및 Fc 영역 또는 이의 변이체 또는 항원 결합 부위는 링커를 통해 결합될 수 있다. 또한, 상기 융합단백질 및 항원 결합 부위가 링커를 통해 결합되는 경우, 상기 항원 결합 부위는 항체의 중쇄 가변영역 또는 경쇄 가변영역만을 포함하는 것일 수 있다.

[73] 이와 같은 신규한 구조체에서 상기 제1 도메인은 비질환 부위에서 제2 도메인을 차폐함으로써 제2 도메인의 비질환 부위에서의 활성을 억제할 수 있다. 또한, 상기 제1 도메인은 질환 부위에서 질환 부위 특이적 절단효소에 의해 절단될 수 있으며, 그 결과 제2 도메인이 노출되어 질환 부위에서 특이적으로 활성화될 수 있어 효율적으로 약효를 발휘할 수 있다.

[74] 상기 융합단백질의 구체적인 구조에 대하여는 하기에 더 상세히 기술한다.

[75] **릴리돔**

[76] 본 발명의 일 측면은, 제1 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제1 도메인; 및 면역 조절자 또는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제2 도메인;을 포함하는 융합단백질을 제공한다.

[77] 본 명세서에서 사용하는 용어, "릴리돔(ReleaDome)"은 상기 제1 도메인 및 제2 도메인을 포함하는 이중 기능 도메인 구조체를 의미한다. 상기 제1 도메인 및 제2 도메인은 링커를 통해 연결된 것일 수 있다. 따라서, 본 발명에서 "ReleaDome"은 제1 도메인, 제2 도메인 및 링커를 포함하는 구조체를 의미한다. 본 발명에서 상기 ReleaDome은 본 발명에 따른 융합단백질의 최소 단위일 수 있다.

[78] **제1 도메인**

[79] 본 발명에서 제1 도메인은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함할 수 있다. 상기 제1 도메인은 본 명세서에서 「제1 구성요소」, 「A」 또는 「Outer domain」과 혼용하여 기재될 수 있다. 상기 제1 도메인은 비질환 부위에서 제2 도메인을 차폐할 수 있으며, 질환 부위에서 절단되어 제2 도메인을 질환 부위에 노출시켜 질환 부위 특이적으로 제2 도메인을 활성화시킬 수 있다.

[80] 상기 제1 표적은 질환 부위 주변의 혈관세포 또는 기저세포에 과발현되거나 과노출된 단백질일 수 있다. 또한, 상기 제1 표적은 질환 부위의 미세환경 내의 면역세포 또는 질환 세포에 과발현되거나 과노출된 단백질일 수 있다. 본 발명에 따른 융합단백질은 상기 제1 도메인을 통해 ReleaDome은 위치 특이적이고 발현 특이적으로 질환 부위에 위치할 수 있다.

[81] 구체적으로, 상기 제1 표적은 Annexin A1(ANXA1), Albumin, App2, B7H3, Cav-1, CD36, EphA2, EphA3, EphB1, FAPα(Fibroblast activation protein alpha), ICAM1, Integrins, KDR(VEGF2), TEM8, TSP-1, ED-B, Endothelin-1, Endoglin(CD105), VEGFR1(FLT1), PDGFR, PSMA, VCAM-1, Myct1 등일 수 있다. 보다 구체적으로, ANXA1, TEM8, Albumin, KDR(VEGFR2), PSMA, ICAM1, FAPα, B7H3 또는 Myct1일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[82] 상기 제1 도메인은 제1 표적에 대한 항체 또는 이의 단편, 리간드 또는 이의 단편 및, 수용체 또는 이의 단편으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 제1 도메인의 형태는 일 예로, 항체 또는 이의 단편(예를 들어, scFv, Fv, VHH, Fab), 펩타이드(Peptide), 압타머(Aptamer) 등일 수 있고, 상기 제1 도메인의 항원이 될 수 있는 타겟의 자연계에 존재하는 Counterpart/ligand의 일부 또는 전부가 포함된 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게, 항체 또는 이의 단편, 또는 펩타이드일 수 있다. 상기 항체 및 이의 단편은 상술한 바와 동일하다. 본 발명의 일 구체예에서 상기 항체 단편은 scFv 또는 단일 도메인 항체일 수 있다.

[83] 구체적으로 상기 제1 도메인은 ANXA1, TEM8, Albumin, KDR(VEGFR2), PSMA, ICAM1, FAPα, B7H3 및 Myct1로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 또는 펩타이드일 수 있다. 하기 표 3은 본 명세서에서 기술한 여러 융합단백질들의 제1 도메인으로 설명한 항체 또는 이의 단편들의 가변영역 폴리펩타이드 서열 또는 펩타이드 서열을 나타낸 것이다. 예시적인 구체예에 따른 융합단백질들은 이들 가변영역 폴리펩타이드 또는 펩타이드

서열을 포함할 수 있다. 하기 아미노산 서열을 N 말단에서 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[84] [표3]

제1 구성요소: Transporting and Masking				
Part number	제1 표적	Clone name; UNIT1	Outer domain in HC	Outer domain in LC
A1	ANXA1	Y004	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINWDSSNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNNLRSEDTAVYYCVKLASDSGGYFESWGQGTLVTVSS(서열번호 1)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCARSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTAVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSSVVFGGGTKLTVL(서열번호 2)
A2	ANXA1	Y025	QVQLVESGGGLVESGGSLRLSCAASGFTFSNAWMTWVRQAPGKGLEWVGVIRSKTYGGTTEYAAPLRGRFSISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGAAYGPFDYWGQGTLITVSS(서열번호 3)	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSVPITVIYEDDQRPSGVPDRFSGSIDSFSNSASLTITGLKTEDEAEYYCQSYDDNTVVFGGGTKLTVL(서열번호 4)
A3	ANXA1	Y026	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 5)	DIVMTQTPLSLHVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLEWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCTQSIQVPYTFGQGTKLEIK(서열번호 6)
A4	ANXA1	Y031	QVQLVQSGGGVVQPGRSLKLSCETSGFTFNMHPMHWVRQAPGKGLEWVASIKYDGSKRYYTDSVKGRFTVSRDHVDTVYLQMNSLRAEDTAVYYCSCNGLGQDDEAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 7)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSSVVFGGGTKLTVL(서열번호 8)
A5	ANXA1	Y041	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRSEDTAVYYCTRYLHRLPFDVWGKGTTVTVSS(서열번호 9)	NFMLTQPHSVSESPGKMVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPITVIYEDNKRPSGVPDRFSGSIDSFSNSASLTITGLKTEDEADYYCQSYDDNTVVFGGGTKLTVL(서열번호 10)
A6	ANXA1	Y060	QVQLVESGGDWVEPGRSLRLSCRTSGFTFADYALNWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGGWTLGYAFDIWGQGTMITVSS(서열번호 11)	SYELTQPLSVSVSPGQTATITCSGHQLGNRYLSWYQKKPGQSPVLLISQDTNRPSGIPERFSGSDSGTTATLTIRETQAMDEADYYCQAWDSTTAVFGGGTKLTVL(서열번호 12)
A7	ANXA1	Y062	QMQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGIAPKLLIYQASTL

[85]

			GGTTEYAASVKGRFTISRNDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARIVAYGPFDYWGQGALVTVSS(서열번호 13)	ETGVPLRFSGRGSGTEFTLTINSLQPDDFATYYCQQYDDYSPLTFGGGTKVEIK(서열번호 14)
A8	ANXA1	Y063	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGRSRNKANSHTTEYAASVKGRFTISRDDSKKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAWLDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)	DIQMTQSPSSLSASVGDRLTITCRASQSILTYLNWYQQKPGKAPKLLVYAASSLQRGVPSRFSGRGSGTDFTLTISGLQPDDFALYYCQQSYSSPYSFGPGTKVDIK(서열번호 16)
A9	ANXA1	Y065	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVL(서열번호 18)
A10	ANXA1	Y090	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTGSGFTFGDYVMNWVRQVPGKGLEWVGFIRSKGYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 19)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPRLLIYSGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDVGTYYCMQTLETPLTFGGGTKVEIK(서열번호 20)
A11	ANXA1	Y091	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGITFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 21)	DIQMTQSPSSVFASVGDRVTITCRASQAISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYATSYLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPEDSATYFCEQAHSFPLTFGPGTKVDIK(서열번호 22)
A12	ANXA1	Y092	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDLRNGETIYAQRFQGRVTMSGDTATDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYDILTGYYRDAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 23)	DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCNSSRSVLHSSSNQNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASGRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQCYSTPYTFGQGTKLDIK(서열번호 24)
A13	ANXA1	Y097	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGNTFNGYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGSSTFYAQKFRGRVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCAQEGWTEQHPYAEYLQNWGQGTLVTVSS(서열번호 25)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQYIGTYLAWYQQQPGKAPKLLIYDASTLQPGVPSRFSGGGSGTDFTLTIRSVQPEDYATYFCQQSYITPFAFGQGTKLEIK(서열번호 26)
A14	ANXA1	Y098	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASILQTGVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPE

[86]

			MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRDYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 27)	DSATYFCEQAHSFPLTFGPGTKVDIK(서열번호 28)
A15	ANXA1	Y099	QVQLVESGGGAVKPGGSLRLSCEASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVADISGVNSFTNYAASVEGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 29)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK(서열번호 30)
A16	ANXA1	Y100	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 31)	DIQMTQSPSSVSASVGDSVTITCRASQDISTWLAWYQQKPGRAPKVLIYAASRLQDGVSSRFSGSGSGTDFNLSISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK(서열번호 32)
A17	ANXA1	Y102	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDADFYDNSGYYDDAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 33)	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGTPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRAKWPATFGQGTKLDIK(서열번호 34)
A18	ANXA1	Y105	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCATSGFTFGDYAMSWVRQAPGRGLEWVGFIRSKPHGGTTDFAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 35)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQPPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPRTFGQGTKVEIK(서열번호 36)
A19	ANXA1	Y107	QVQLVQSGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTTVTVSS(서열번호 37)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLDSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLHTLYTFGQGTKLDIK(서열번호 38)
A20	ANXA1	Y112	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGLTSSTYAMNWVRQAPGKGLEWVAGVSASGGSAYYAESVKGRFTISRDNSNNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCARHLAWGGMDVWGQGTTITVSS(서열번호 39)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQYIGTYLAWYQQQPGKAPKLLIYGASILQNGVPSRFSGSGSGTEFTLTITNLQPEDFASYYCQQLSSYPYTFGQGTKLDIK(서열번호 40)
A21	ANXA1	Y122	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT	DIVMTQSPLSLPVIPGEPASISCRSSK

[87]

			FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 41)	SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK(서열번호 42)
A22	ANXA1	Y123	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARATYYDILTGYYNDG YFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 43)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNL KSGVPSRFSGSGSGTHFTLTISSLHPE DFATYYCQQSYITQTWTFGQGTKVEIK (서열번호 44)
A23	ANXA1	Y124	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFN FNTYAMHWVRQAPGRGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 45)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTK VDIK(서열번호 46)
A24	ANXA1	Y125	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTY GGTTEYAASVTGRFTISRDDSRGIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 47)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GIGNWLAWYQQKPGEAPNLLIYGASNL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 48)
A25	ANXA1	Y126	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTTSGFT FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRTKTY GGTPEYAASLKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 49)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISNWVAWYQQKPGKAPKLLIYAASTL HSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPE DFAIYYCQQGHSFPYTFGQGTKLEIK(서열번호 50)
A26	ANXA1	Y127	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 51)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAFISCRSSQ NLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY MGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQPLQIPFTFGGGTK VEIK(서열번호 52)
A27	ANXA1	Y096	QVQLVESGGDLVKPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTEFTLKIS RVEAEDVGVYYCMHTLQLPFTFGPGTK

[88]

			DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 53)	VEIK(서열번호 54)
A28	ANXA1	Y108	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFS FSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 55)	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQ GISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSL QTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSE DFGTYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIK(서열번호 56)
A29	ANXA1	Y132	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 57)	DIQMTQSPSSVSASLGDRVTITCRASQ DIGHWLAWYQQKPGKAPKHLIYAASSL HSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPE DFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVDIK(서열번호 58)
A30	ANXA1	Y133	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEHAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 59)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ NLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQTLQTLYTFGQGTK VEIK(서열번호 60)
A31	ANXA1	Y140	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FRDYAMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 61)	DIQMTQSPSSVSASVGDSVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPE DFATYYCQQADSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 62)
A32	ANXA1	Y145	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCDVSGLT FSIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIGYDGG NSFYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGSLGTFDIWGQGTV VTVSS(서열번호 63)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKRLMYAASVL DAGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPE DFATYYCQQGDSFPRTFGPGTKVDIK(서열번호 64)
A33	ANXA1	Y559	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS NKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDQTRLGPTTFDYWG QGSLVTVSS(서열번호 65)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ NVDKWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASGL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYDSYPLTFGGGTKVEIK(서열번호 66)
A34	ANXA1	Y569	QVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYS FTSFWISWVRQMPGKGLEWMGRIDPSDG	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCSGGSR DVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVN

[89]

			YTSYSPSFQGHVTISVDKSINTAYLQWNSLKASDTAMYYCARHNRKTLGRVDVWGQGTTVTVSS(서열번호 67)	KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCTSFAGENNFGVFGGGTKLTVL(서열번호 68)
A35	ANXA1	Y683	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 69)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASALESGVPSRFSASGYGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGKSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 70)
A36	ANXA1	Y705	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFNFENYAMHWVRQVPGKGLEWVSLISGDGSSTHYTDSLRGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGKLDYWGQGTLVTVSS(서열번호 71)	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLTSGSVSTSHFPSWYQQTPGQAPRTLIYFTDTHSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCVLYMGSGIYAFGTGTKVTVL((서열번호 72)
A37	ANXA1	Y711	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 73)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLMSAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTPRTFGQGTKVDIK(서열번호 74)
A38	ANXA1	Y712	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCRTSGFSFGDYAMTWVRQAPGKGLEWVGFIRSKRFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSTSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 75)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQPISTWLVWYQHKPEKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLDIK(서열번호 76)
A39	ANXA1	Y715	QVQLVESGGGLVQPGHSLRLSCTSSGFNFGDHAVSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTPEYAASVKDRFSISRDDSKSSAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 77)	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTLYTFGQGTKLEIK(서열번호 78)
A40	ANXA1	Y716	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFIFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 79)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITISCQASQDIKNYLNWYQKKPGKAPKLLIYGASNLAAGVPSRFSGSGYGTDFTFIISGLQPEDVATYYCQQYEELAALTFGGGTKVEIK(서열번호 80)

[90]

A41	ANXA1	Y719	QVQLVESGGGLVQPGRSLRISCKASGFN FGDYPLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 81)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYTSSTL QSEVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPE DFATYYCQQSYSLPRTFGPGTKVDIK(서열번호 82)
A42	ANXA1	Y722	QMQLVQSGGGLVKPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 83)	DIQMTQSPSSVSASIGDRITITCRASQ GISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPD DFATYYCQQSYSIPRTFGQGTKVEIK(서열번호 84)
A43	ANXA1	Y723	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 85)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRNYLGWYQQKPGRAPKLLIYAASSL QSGVPSRFRGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCLQDHDYPYTFGQGTKVEIK(서열번호 86)
A44	ANXA1	Y727	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 87)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLEWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQSLQTPPYTFGQGT KVEIK(서열번호 88)
A45	ANXA1	Y728	QMQLVESGGDLVQPGRSLRLSCRTSGFT FGEYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAF GGTPEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 89)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASH DISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYATSSL QNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYFCQQGKSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 90)
A46	ANXA1	Y735	QVQLVESGGGLIHPGESLRLSCAASGFS FSSHAMSWVRQAPGKGLEWVATISETGG IAFYADSVKGLFTISRDNSKNTLSLQMN SLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDT FDMWGQGTVVTVSS(서열번호 91)	DIVMTQTPLSLPVTLGEPASISCRSSQ SLLHTNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLVY SASTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGIYYCMQALQTPWTFGQGTK VEIK(서열번호 92)
A47	ANXA1	Y738	QVQLVQSGGGVVQPGTSLRLSCAASGFT FSSSTMHWVRQAPGKGLEWVAGFSYDGD TQWYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMN	QSALTQPASVSGSPGQSITFSCTGTSS DFGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVS KRPSGVSNHFSGSKSGNTASLTISGLQ

[91]

			SLRSEDTAVYYCARENVAADWFDAWGQG ALITVSS(서열번호 93)	AEDEADYYCSSFTGDSVIFGGGTKLTV L(서열번호 94)
A48	ANXA1	Y741	QVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAGSGFT TNSYTMAWVRQAPGKGLEWVSSISSSTN YMYYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDT FDMWGQGTLVTVSS(서열번호 95)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVQAEDVGTYYCMQTLQTLPYTFGQGT KLEIK(서열번호 96)
A49	ANXA1	Y748	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FGDYYMNWIRQAPGKGLEWVAYISSSSA YTRYADSVKGRFTISRDNTKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDT FDLWGQGTMITVSS(서열번호 97)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYYYLDWYLQKPGQSPQVLIY LGSNRAPGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEADDVGIYYCMQGLMTPFTFGPGTK LDIK(서열번호 98)
A50	ANXA1	Y758	QVQLVESGGVAVQPGGSLRLSCTASGFT LDDYSMHWVRQRPGKGLEWVSVIYTGGN TYYSESVKGRFNIARDNSKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTF DLWGQGTMVTVSS(서열번호 99)	DIVMTQTPLSLPVTPGGPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALRTPYTFGQGTK VDIK(서열번호 100)
A51	ANXA1	Y765	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYT LSELSIHWVRQAPGKGLEWMGRFDPEDG ETSYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDT FDMWGQGTLVTVSS(서열번호 101)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY MGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQGLQTPYTFGQGTK VEIK(서열번호 102)
A52	ANXA1	Y769	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCVGSGFK FGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFDISRDDSESIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 103)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ EITTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQADSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 104)
A53	ANXA1	Y781	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYT FSSYWMHWVRQAPGQRLEWMGEINPGNG HTNYNEKFKSRVTITVDKSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDT FDMWGQGTLVTVSS(서열번호 105)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLGWYRQKPGQSPQLLIY LGSNRAFGVPDRFSGSGSGTDYTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALRTPYTFGQGAK LDIK((서열번호 106)
A54	ANXA1	Y813	QMQLVESGGGFVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPGRGLEWLGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호	DIQMTQSPSSVSASVGDKVTIACRASQ GIVSWLAWYQQKPGKAPRLLIYAASNL QDGVPSRFSGSGSGTVFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK(서열번호 108)

[92]

			107)	
A55	ANXA1	Y829	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFN FGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 109)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQ GIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPD DFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A56	ANXA1	Y842	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFN FGDYPLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDMWGQGTLITVSS(서열번호 111)	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASE DISRQLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLDIK(서열번호 112)
A57	ANXA1	Y843	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYALNWVRQAPGKGLEWVGFIRSQTY GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 113)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHTNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLVY SASTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RLEAEDVGVYYCMQALQTPWTFGQGTK VEIK(서열번호 114)
A58	ANXA1	S001	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSGYYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGS SIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGSPGFDYWGQGTLV TVSS(서열번호 115)	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCSGSSF NIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYSDSH RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQS EDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGGTKLT VL(서열번호 116)
A59	ANXA1	Y1471	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFN FGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 109)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY MGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTQLTFGGGTK VEIK(서열번호 117)
A60	ANXA1	Y1471 .1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFN FGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 118)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY MGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQALQTQLTFGGGTK VEIK(서열번호 117)
A61	ANXA1	Y1494	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFN FGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRI	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQ GIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL

[93]

			GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 119)	QSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A62	ANXA1	Y1494.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRIGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 120)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A63	ANXA1	Y1494.2	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 121)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A64	ANXA1	Y1501	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 122)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A65	ANXA1	Y1501.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 123)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A66	ANXA1	Y1501.2	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 124)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A67	ANXA1	Y1502	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(

[94]

			DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 125)	서열번호 110)
A68	ANXA1	Y1502.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 126)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A69	ANXA1	Y829.2	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 118)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
A70	TEM8	m825	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 127)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVL(서열번호 128)
A71	Albumin	anti-Albumin	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNYAINWVRQAPGKGLEWIGIIWASGTTFYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARTVPGYSTAPYFDLWGQGTLVTVSS(서열번호 129)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSPSVWSNFLSWYQQKPGKAPKLLIYEASKLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGGGYSSISDTTFGGGTKVEIK(서열번호 130)
A72	KDR(VEGFR2)	Ramucirumab	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVTDAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 131)	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQGIDNWLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLDTGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQAEDFAVYFCQQAKAFPPTFGGGTKVDIK(서열번호 132)
A73	PSMA	MEDI3726	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS(서열번호 133)	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK(서열번호 134)
A74	ICAM1	Icmo0191fgi	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYPISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYQSGSTYYNPSLKRRVTMSLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYCSGGSCYPFDY	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGGSTVNWYQQLPGTAPKLLIYNNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAISGLQSEDEADYYCESWDDSLSGRVFGGGTKLT

[95]

			WGQGTLVTVSS(서열번호 135)	VL(서열번호 136)
A75	FAPα	humanized MFP5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNGINWLRQAPGQGLEWMGEIYPRSTNTLYAQKFQGRVTITADRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFCARTLTAPFAFWGQGTLVTVSS(서열번호 137)	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSGVNFMHWYQQKPGQAPRRLIFDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPPTFGQGTKVEIK(서열번호 138)
A76	B7H3	m8524	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS(서열번호 139)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGQGTRLEIK(서열번호 140)
A77	ANXA1	Y829.2 scFv in HC	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 141)	N/A
A77-1	ANXA1	Y829.2 scFv in LC	N/A	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 141)
A78	ANXA1	Y829.2 VHH	QVQLVQSGGGSVKAGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKEREFVAFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTTVTVSS(서열번호 142)	N/A
A78-1	ANXA1	Y829.	N/A	QVQLVQSGGGSVKAGRSLRLSCTASGF

[96]

		2 VHH in LC		TFGDYAMSWVRQAPGKEREFVAFIRSK AYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIA YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSR GYYYDTFDLWGQGTTVTVSS(서열번호 142)
A79	ANXA1	Y829.2 Fab	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFN FGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSC(서열번호 143)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQ GIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPD DFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKR SVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 144)
A80	ANXA1	IF7 in HC	IFLLWQR(서열번호 145)	N/A
A80-1	ANXA1	IF7 in LC	N/A	IFLLWQR(서열번호 145)
A81	TEM8	m825 Fab	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYT FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG TTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC(서열번호 146)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNL RDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRP SGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAED EADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVLR SVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 147)
A82	ANXA1	Y829 VH-VL cross	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQG IRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFA TYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGF NFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSK SFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIA YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSR GYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 109)
N/D, Not determined; N/A, Not associated				

[97] **- ANXA1**

[98] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 ANXA1에 결합하는 펩타이드, 또는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[99] 본 명세서에서 사용하는 용어, "아넥신 A1(ANXA1, Annexin A1)"은 리포코틴 1(Lipocortin 1), 칼팩틴-2(Calpactin II), 크로모바인딘-9(Chromobindin-9), 포스포리파아제 A2 억제 단백질(Phospholipase A2 inhibitory protein) 또는 p35로도 알려져 있다. 일반적으로 ANXA1은 세포 간의 신호 전달에 관여하며 칼슘(Ca) 농도에 따라 기능이 조절되는 것으로 알려져 있다. 또한, ANXA1은 암 세포의 성장 및 전이에 영향을 미치는 인자로 여겨지며, 다양한 암에서의 ANXA1의 과발현이 보고되고 있다.

[100] 본 발명에서 ANXA1은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 ANXA1 단백질은 천연형 또는 변이체 ANXA1 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 "천연형(Wild type)"은 자연에서 발견되는 단백질 또는 이를 암호화하는 핵산을 모두 포함하는 것으로 야생형과 혼용하여 기재할 수 있다. 상기 천연형 ANXA1 단백질이란 천연형 ANXA1 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 ANXA1 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 1616의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 ANXA1을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, ANXA1은 서열번호 1616의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[101] 본 발명에서 상기 ANXA1 단백질 변이체는 N 말단의 일부가 결실된 ANXA1의 단편을 의미한다. 구체적으로 상기 ANXA1 단백질 변이체는 서열번호 1616의 아미노산 서열을 가지는 단백질의 N 말단으로부터 1번째 내지 26번째 아미노산이 연속적으로 결실된 아미노산을 포함하는 형태일 수 있다. 구체적으로 서열번호 1617의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 변이체와 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 ANXA1을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, 서열번호 1617의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[102] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 단편일 수 있다.

[103] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 277, 284, 291, 298, 304, 310, 320, 326, 332, 336, 338, 344, 355, 370, 382, 392, 396, 398, 405, 411, 417, 420, 427, 432, 436, 441, 444, 449, 456, 460, 465, 470, 475, 478 및 489로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 279, 286, 293, 300, 305, 322, 328, 334, 340, 346, 351, 357, 365, 372, 378, 386, 394, 400, 406, 413, 422, 429, 434, 442, 446, 451, 458, 462, 467, 472, 480, 486, 491, 494, 495, 496, 497 및 498로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열번호 281, 288, 295, 302, 307, 312, 317, 324, 330, 342, 348, 353, 359, 361, 362, 374, 380, 388, 402, 408, 415, 424, 453 및 492로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나

의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역; 및 서열번호 500, 512, 525, 531, 538, 551, 557, 564, 570, 575, 580, 592, 595, 599, 603, 608, 616, 621, 625, 631, 636, 645, 651, 654, 659, 667, 670, 675, 678, 684, 690, 698, 704, 708, 711 및 714로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502, 508, 514, 523, 527, 533, 540, 547, 553, 559, 566, 582, 587, 609, 617, 632, 639, 647, 663, 680, 685 및 716으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열번호 504, 510, 516, 529, 535, 542, 544, 549, 555, 561, 568, 572, 578, 584, 586, 588, 590, 597, 602, 606, 611, 613, 619, 624, 627, 630, 634, 641, 643, 649, 653, 662, 665, 669, 673, 674, 682, 687, 689, 693, 696, 697, 718 및 719로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[104] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 504의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함(A1)할 수 있다.

[105] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 288의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 508의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A2).

[106] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 516의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A3).

[107] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열

번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 504의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A4).

[108] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 307의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 523의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A5).

[109] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 525의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 527의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 529의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A6).

[110] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 531의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 533의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 535의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A7).

[111] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 324의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 538의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 542의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A8).

[112] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 330의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 544의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A9).

[113] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 332의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 334의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 547의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 549의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A10).

[114] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 336의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 551의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 553의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 555의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A11).

[115] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 338의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 340의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 557의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 561의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A12).

[116] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 344의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 564의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 568의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 25

의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A13).

[117] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 353의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 570의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 555의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A14).

[118] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 357의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 572의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A15).

[119] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 575의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 578의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A16).

[120] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 584의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A17).

[121] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 365의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을

포함하는 LCDR2 및 서열번호 586의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하할 수 있다(A18).

[122] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 587의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 588의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A19).

[123] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 370의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 372의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 374의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 564의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 590의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 상기 경쇄 가변영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A20).

[124] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 592의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 572의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A21).

[125] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 378의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 380의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 595의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 597의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A22).

[126] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 382의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번

호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 572의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A23).

[127] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 599의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A24).

[128] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 386의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 388의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 603의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 606의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A25).

[129] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 608의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 611의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A26).

[130] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 613의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A27).

[131] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 392의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 394의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 616의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 617의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 619의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A28).

[132] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 621의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A29).

[133] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 608의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 624의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A30).

[134] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 396의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 625의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 627의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A31).

[135] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 398의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 400의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 402의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 625의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 630의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 63

의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A32).

[136] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 405의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 406의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 408의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 631의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 632의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 634의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A33).

[137] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 411의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 636의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 639의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 641의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A34).

[138] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 603의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 643의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A35).

[139] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 645의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 647의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 649의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A36).

[140] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 651의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을

포함하는 LCDR2 및 서열번호 653의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A37).

[141] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 654의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A38).

[142] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 624의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A39).

[143] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 659의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 662의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A40).

[144] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 531의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 663의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 665의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 81의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A41).

[145] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번

호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 667의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 669의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A42).

[146] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 670의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 673의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A43).

[147] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 674의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A44).

[148] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 675의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 553의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 643의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A45).

[149] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 678 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A46).

[150] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 684의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 685의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 687의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A47).

[151] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 689의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A48).

[152] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 690의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 693의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 97의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A49).

[153] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 696의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A50).

[154] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 697의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호

101의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A51).

[155] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 698의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 627의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A52).

[156] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 696의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 105의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A53).

[157] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 704의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A54).

[158] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 109의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A55/A82). 또한, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A69/A77/A77-1).

[159] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번

호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 711의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A56).

[160] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 678의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A57).

[161] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 714의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 716의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 718의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 서열번호 115의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 116의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A58).

[162] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 719의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 109의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A59).

[163] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 719의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A60).

[164] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A61). 또한, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A62).

[165] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A63).

[166] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A64). 또한, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A65).

[167] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 497의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A66).

[168] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 498의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번

호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A67). 또한, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A68).

[169] 본 발명에서 상기 항체 단편이 단일 도메인 항체일 수 있다. 이때, 상기 항체 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 142의 아미노산 서열(A78)을 포함할 수 있다.

[170] **- TEM8**

[171] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 TEM8에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[172] 본 명세서에서 사용하는 용어, "TEM8"은 Anthrax toxin receptor 1(ANTXR1)으로도 알려져 있으며, 제1 형의 막관통 단백질(Transmembrane protein)이다. TEM8은 대장암을 비롯하여 다양한 종양 주변의 혈관 내피세포(Endothelial cell) 또는 종양 세포에서 과발현되는 것으로 알려져 있다.

[173] 본 발명에서 TEM8은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 TEM8 단백질은 천연형 또는 변이체 TEM8 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 TEM8 단백질이란 천연형 TEM8 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 TEM8 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[174] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 TEM8을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, TEM8은 서열번호 177의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[175] 일 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 서열번호 721의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 723의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 725의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 763의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 765의 아미노산 서열

을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 767의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A70/A81).

[176] **- 알부민**

[177] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 알부민(Albumin)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[178] 본 명세서에서 사용하는 용어, "알부민"은 세포의 기본 물질을 구성하는 단백질의 하나로 자연 상태에서 존재하는 단순 단백질이며 분자량이 65-70 kDa이다.

[179] 본 발명에서 알부민은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 알부민 단백질은 천연형 또는 변이체 알부민 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 알부민 단백질이란 천연형 알부민 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 알부민 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[180] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 알부민을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, 알부민은 서열번호 178의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[181] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 727의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 729의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 731의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 770의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 772의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 774의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A71).

[182] **- KDR(VEGFR2)**

[183] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 KDR(VEGFR2, Vascular endothelial growth factor receptor 2)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[184] 본 명세서에서 사용하는 용어, "KDR"은 혈관내피 성장인자 수용체 2(VEGFR2; KDR/Flk-1)로도 알려져 있다. 혈관내피 성장인자(VEGF)는 34~42 kDa 분자량을 지닌 헤파린에 결합하는 당단백질로 내피세포의 이동을 촉진하는 대표적인 성장인자이다. VEGF는 5가지의 아형(VEGF-A, -B, -C, -D, 및 F)이 존재하며 각

각의 수용체와 반응하는 것으로 알려져 있다. 상기 수용체로는 VEGFR1(Flt-1; Fms like-tyrosine kinase-1), VEGFR2(flk-1/KDR), VEGFR3, PDGF(Platelet derived growth factor) 수용체 및 NP-1(Neuropilin-1)이 알려져 있다. VEGFR1은 VEGF-A, VEGF-B 또는 PDGF와 결합하고, VEGFR2는 VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D 또는 VEGF-E와 결합하며, VEGFR3은 VEGF-C 또는 VEGF-D와 결합한다. 상기 VEGF 수용체들은 각각 VEGF가 결합하면 수용체의 이량체(Dimer)와 함께 자가인산화를 통하여 활성화된다. 최근의 보고에 의하면 VEGF에 의한 혈관 신생은 내피세포에서 발현되는 Flt-1 및 KDR의 활성화를 통하여 매개되는 것으로 알려져 있다. 특히 KDR은 세포의 성장, 생존 및 이동에 중요한 기능을 하는 것으로 나타나고 있다.

[185] 본 발명에서 KDR은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 KDR 단백질은 천연형 또는 변이체 KDR 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 KDR 단백질이란 천연형 KDR 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 KDR 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[186] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 KDR을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, KDR 단백질은 서열번호 179의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[187] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 733의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 735의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 736의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 778의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 132의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A72).

[188] **- PSMA**

[189] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 PSMA(Prostate specific membrane antigen)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[190] 본 명세서에서 사용하는 용어, "PSMA"은 전립선의 상피세포에서 합성되는 당단백 효소를 의미한다. 전립선 이외의 조직에서는 거의 생성되지 않아 전립선암을 선별하고 감시하기 위해 이용되는 유용한 종양표지자로 사용된다.

[191] 본 발명에서 PSMA는 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 PSMA 단백질은 천연형 또는 변이체 PSMA 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 PSMA 단백질이란 천연형 PSMA 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 PSMA 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 180의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[192] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 PSMA 단백질을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, PSMA 단백질은 180의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[193] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 738의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 740의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 742의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 781의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 784의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 134의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A73).

[194] **- ICAM1**

[195] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 ICAM1(Intercellular adhesion molecule 1)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[196] 본 명세서에서 사용하는 용어, "ICAM1"은 CD54로도 일컬어지며, 면역글로불린 슈퍼패밀리에 속하는 세포 표면 접착 분자이다. ICAM1은 약 90 kDa의 세포 표면 당단백질로서 HLA-DR 항원과 같이 대부분의 유핵세포에 분포한다. 림프구 표면접촉분자인 LFA-1(Lymphocyte function associated antigen-1)과 리간드 결합을 형성하여 세포와 세포 사이의 상포작용에 관여하는 것으로 알려져 있다.

[197] 본 발명에서 ICAM1은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 ICAM1 단백질은 천연형 또는 변이체 ICAM1 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 ICAM1 단백질이란 천연형 ICAM1 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 ICAM1 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 181의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[198] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 ICAM1 단백질을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, ICAM1 단백질은 181의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[199] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 745의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 747의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 749의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 786 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 788의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 790의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 135의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A74).

[200] **- FAPα**

[201] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 FAPα(Fibroblast activation protein α)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[202] 본 명세서에서 사용하는 용어, "FAPα"은 약 170 kDa의 막관통 단백질이며, 세포 내 도메인 및 막관통 도메인이 없는 수용성 형태로도 존재한다. 일반적으로 정상 성인 조직에서는 부재하지만, 폐, 대장, 방광, 난소 및 유방암을 포함하여, 모든 원발성 및 전이성 상피 종양의 90% 이상의 반응성 기질 섬유아세포 상에서 과발현되어 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 기질 섬유아세포에서 뿐 아니라 상피 유래의 악성 세포의 일부 유형에서도 발현되며, FAP 발현이 악성 표현형과 상관성이 있음이 알려져 있다.

[203] 본 발명에서 FAPα는 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 FAPα 단백질은 천연형 또는 변이체 FAPα 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 FAPα 단백질이란 천연형 FAPα 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 FAPα 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 182의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[204] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 FAPα 단백질을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, FAPα 단백질은 182의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[205] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 751의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 753의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 755의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 792의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 794의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 796의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A75).

[206] **- B7H3**

[207] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 B7H3(B7 Homologue 3)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[208] 본 명세서에서 사용하는 용어, "B7H3"는 CD276(Cluster of differentiation 276)으로도 일컬어지며, 면역관문 억제분자를 의미한다. 정상세포에서는 매우 제한적이나 원발성(Primary) 및 전이성(Metastatic) 종양 뿐만 아니라 종양 혈관계(Tumor vasculature)에서 현저히 증가되어 있다. 또한, 분화된 종양 세포, 종양 개시(Initiating) 또는 암 줄기세포(Cancer stem cell)를 포함하는 다수의 세포 유형에서 발현되며, 상기 발현은 일부 종양 유형에서 나쁜 예후와 깊은 상관성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

[209] 본 발명에서 B7H3은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 B7H3 단백질은 천연형 또는 변이체 B7H3 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 B7H3 단백질이란 천연형 B7H3 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 B7H3 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 183의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[210] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 B7H3 단백질을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, B7H3 단백질은 183의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[211] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제1 도메인은 서열번호 757의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 759의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 761의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 799의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호

139의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(A76).

[212] - **Myct1**

[213] 보다 구체적으로 상기 제1 도메인은 Myct1(myc target 1)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[214] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Myct1"은 MTLC로 알려져 있으며 c-Myc의 표적 유전자를 의미한다. 상기 c-Myc은 발암 과정에서 가장 빈번하게 활성화되는 종양 단백질로서, 세포 주기(Cell cycle), 세포사멸(Apoptosis) 및 형질전환(Cellular transformation) 등에 관여하는 유전자의 발현을 조절한다. 상기 Myct1은 c-Myc 단백질에 의하여 전사가 촉진되며, 비정상적인 발현은 암 발생, 진행, 전이 및 예후와 관련 있는 것으로 보고되어 있다. 특히, 종양 미세환경(Tumor microenvironment, TME) 내에서 혈관신생 및 면역을 조절하는 핵심 단백질로 알려져 있다. 또한, 혈액 관련 질환에서는 조혈줄기세포(Hematopoietic stem cell, HSC)의 자가 재생 및 분화 뿐만 아니라 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML) 세포의 증식 및 세포사멸에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

[215] 본 발명에서 Myct1은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 Myct1 단백질은 천연형 또는 변이체 Myct1 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 B7H3 단백질이란 천연형 Myct1 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 Myct1 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있다.

[216] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 Myct1 단백질을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다.

[217] 본 발명에서 상기 제1 도메인을 이루는 항체 또는 이의 단편, 펩타이드, 또는 단백질 결합 부위를 「UNIT1」로 명명하였다.

[218] **제2 도메인**

[219] 본 발명에서 제2 도메인은 면역 조절자 또는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함할 수 있다. 상기 제2 도메인은 본 명세서에서 「제3 구성요소」, 「C」 또는 「Inner domain」과 혼용하여 기재될 수 있다.

[220] 본 발명에서 ReleaDome의 제2 도메인의 표적 단백질에 대한 결합능은 비질환 부위에서 제1 도메인을 통해 차폐되어, 제1 도메인의 표적 부위까지 비활성화 상태로 이송될 수 있다.

[221] 본 명세서에서 상기 "면역 조절자"는 질환 부위의 면역계를 조절하는데 주요한 역할을 하고 있는 조절 물질을 의미한다. 구체적으로, 상기 면역 조절자는 사이

토카인, 케모카인 또는 이들의 단편일 수 있다. 또한, 상기 면역 조절자는 상기 사이토카인, 케모카인 또는 이들의 단편에 결합하는 분자일 수 있다.

[222] 본 발명에서 상기 제2 표적은 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질일 수 있다. 이때, 표적세포는 종양세포, 질환 관련 기질세포 또는 면역세포일 수 있다.

[223] 본 발명에서 상기 융합단백질은 제2 도메인을 통해 질환 특이적 표적 단백질에 결합하여 질환에 대한 약리 활성을 나타낼 수 있다.

[224] 구체적으로, 상기 제2 표적은 4-1-BB, 5T4, ACE, ADAM9, ADRB3, AKAP4, ALK, ANXA1, ANXA2, ANXA5, ASCT2, AXL, B7H3, B7H4, BCL2, BCMA, CA125, CA6, CA9, CCL11, CCR5, CEN106, CD2, CD4, CD5, CD15, CD16, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD25, CD27, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD41, CD44, CD44v6, CD46, CD48, CD51, CD52, CD54, CD56, CD62, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD79, CD80, CD90, CD97, CD99, CD105, CD117, CD123, CD133, CD135, CD138, CD142, CD163, CD171, CD, CD242, CD319, CD352, CDCP1, CEA, CLDN3, CLDN6, CLDN9, CLDN18.2, CXCR2, CXCR4, CXCR5, CFC1B, CEACAM5, CEACAM6, c-Met, c-Kit, CTLA4, DLL3, DLK-1, DR5, DPEP3, Dectin-2, ED-B, EGFR, Endothelin-1, Endoglin, ENPP3, EpCAM, EphA2, ETA, FAPα, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FRα, GD2, GD3, GloboH, GPC3, GPR20, GPRC5D, HER2, HER3, ICAM1, ICAM2, ICOS-L, IGF-1R, KAAG-1, L1CAM, LCK, LGR5, LIV-1, LRRC15, LY6E, MAGE, Mesothelin, MUC1, MUC16, MMP-14, NCAM1, Nectin-4, Notch3, NaPi2b, PDGFR, PD-L1, PD-L2, PSCA, PSMA, PTK7, RAGE-1, RANKL, RNF43, RON, ROR1, ROR2, SAP-1, SLAMF7, SLC44A4, Survivin, SAIL, STn, SSEA-4, SEZ6, SLC44A4, SLTRK6, TEM1, TEM8, TM4SF1, TNFLYPD3, TF, TIE2, TIM-1, TRAC, TROP-2, VEGFR1(FLT1), VEGFR2(KDR), VCAM-1, VSIG4, VISTA 또는 XAGE-1일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[225] 제2 도메인의 형태는 일 예로, 항체 또는 이의 단편(예를 들어, Fv, scFv, VHH, Fab), 펩타이드(Peptide), 압타머(Aptamer) 등일 수 있고, 또는 상기 제2 도메인의 항원이 될 수 있는 타겟의 자연계에 존재하는 Counterpart/ligand의 일부 또는 전부가 포함된 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게, 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 항체 및 이의 단편은 상술한 바와 동일하다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 항체의 단편은 scFv 또는 단일 도메인 항체일 수 있다.

[226] 구체적으로, 상기 제2 도메인은 HER2, CD47, EGFR, CTLA4, B7H3, ANXA1, DLR1, CD3, CLDN18.2, TEM8, FAPα, EpCAM, PD-1, PD-L1 및 Amyloid-beta(Aβ) protofibrils로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 하기 표 4는 본 명세서에서 기술한 여러 융합단백질들의 제2 도메인으로 설명한 항체 또는 이의 단편들의 가변영역 폴리펩타이드 서열을 나타낸 것이다. 예시적인 구체예에 따른 융합단백질들은 이들 가변영역 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[227] [표4]

제3 구성요소: 표적 결합				
Part Number	제2 표적	Clone Name; UNIT2	Inner domain in HC	Inner domain of LC
C1	HER2	Trastuzumab	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 184)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK(서열번호 185)
C2	HER2	Trastuzumab (disulfide)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 186)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK(서열번호 187)
C3	CD47	Candidate14	QVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPGRGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWGQGTSVTVSS(서열번호 188)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRASQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLELK(서열번호 189)
C4	CD47	Candidate14 (disulfide)	QVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPGRCLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWGQGTSVTVSS(서열번호 190)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRASQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGCGTKLELK(서열번호 191)
C5	CD47	Magrolimab	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 192)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIK(서열번호 193)
C6	CD47	Magrolimab	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQCLEWMGT	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIY

[228]

		(disulfide)	IYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 194)	KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGCGTKLEIK(서열번호 195)
C7	CD47	CC-90002	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSS(서열번호 196)	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK(서열번호 197)
C8	CD47	CC-90002 (disulfide)	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQCLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSS(서열번호 198)	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGCGTKVEIK(서열번호 199)
C9	EGFR	Cetuximab	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA(서열번호 200)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK(서열번호 201)
C10	EGFR	Cetuximab (disulfide)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKCLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA(서열번호 202)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGCGTKLELK(서열번호 203)
C11	EGFR	Panitumumab	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 204)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK(서열번호 205)
C12	EGFR	Panitumumab (disulfide)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRD	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGCGTKVEIK(

[229]

			RVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 206)	서열번호 207)
C13	EGFR	Necitumumab	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 208)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIK(서열번호 209)
C14	EGFR	Necitumumab (disulfide)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKCLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVS(서열번호 210)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGCGTKAEIK(서열번호 211)
C15	CTLA4	Ipilimumab (disulfide)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKCLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 212)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGCGTKVEIK(서열번호 213)
C16	CTLA4	Tremelimumab (disulfide)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS(서열번호 214)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGCGTKVEIK(서열번호 215)
C17	B7H3	m8524	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS(서열번호 139)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGQGTRLEIK(서열번호 140)
C18	B7H3	m8524 (disulfide)	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS(서열번호 216)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGCGTRLEIK(서열번호 217)

[230]

C19	ANXA1	Y829	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 109)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)
C20	DLK1	18A5	QVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSS(서열번호 218)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVNITCRASQDISRRLAWYQQKPGKAPKLLIYGAASLQSAVASRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFANYYCQQIYTTPLTFGGGTKVEIK(서열번호 219)
C21	CD3	SP34#8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSS(서열번호 220)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIK(서열번호 221)
C22	CLDN18.2	Zolbetuximab	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRSWRGNSFDYWGQGTTLTVSS(서열번호 222)	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK(서열번호 223)
C23	CLDN18.2	PR002726	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFVMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCAKDAAAGTKFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 224)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK(서열번호 225)
C24	TEM8	m825	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 127)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVL(서열번호 128)
C25	FAP α	humanized MFP5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNGINWLRQAPGQGLEWMGE	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSGVNFMHWYQQKPGQAPRRLIFDTSKLA

[231]

			IYPRSTNTLYAQKFQGRVTITADRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFCARTLTAPFAFWGQGTLVTVSS(서열번호 137)	SGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPPTFGQGTKVEIK(서열번호 138)
C26	EpCAM	ING-1	QIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTKYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTEEPTYGDDFKGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTATYFCARFGSAVDYWGQGTLVTVSS(서열번호 226)	DIVMTQSALSNPVTLGESGSISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNRASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPRTFGQGTKLEMK(서열번호 227)
C27	PD-1	Nivolumab	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS(서열번호 228)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK(서열번호 229)
C28	PD-L1	Atezolizumab	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 230)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 231)
C29	CD3	SP34#8(disdulfide)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSS(서열번호 232)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGCGTKVEIK(서열번호 233)
C30	EGFR	Panitumumab (cross)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK(서열번호 205)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 204)
C31	PD-L1	Atezolizumab(disulfide,cross)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGCGTKVEIK(서열번호 236)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKCLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 237)

[232]

C32	PD-L1	Atezolizumab scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 238)	N/A
C33	Amyloid-beta (Aβ-protofibrils)	Lecanemab	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYGDTVKGRFTISRDNAKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYGRSYYTMDYWGQGTTVTVSS(서열번호 239)	DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGTKLEIK(서열번호 240)
N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated				

[233] **- HER2**

[234] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 HER2에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[235] 본 명세서에서 사용하는 용어, "HER2"는 ErbB-2 또는 CD340으로도 알려져 있으며, ErbB(HER/EGFR/ERBB) 패밀리에 속하는 단백질이다. ErbB 패밀리는 ErbB-1(HER1, EGFR), ErbB-2(HER2/neu), ErbB-3(HER3) 및 ErbB-4(HER4)의 4종류의 결합 수용체 티로신 키나제 서브패밀리로 구성된다. 상기 4종류의 수용체는 모두 세포외 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포 내 도메인을 포함한다. 이때, 상기 세포 내 도메인은 리간드 의존적 또는 비의존적으로 다수의 신호 분자와 상호작용한다. 특히 HER2의 리간드는 아직 알려진 바가 없다. HER2는 다른 세 종류의 수용체 중 하나와 이종이량체를 형성하여 작동하는 것으로 알려져 있다. 상기 ErbB 패밀리 계열의 수용체는 세포 증식(Proliferation)과 생존(Survival) 외에도 세포의 부착(Adhesion), 이동(Migration) 및 분화(Differentiation)를 조절하는데 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히 HER2는 유방암에서 가장 강력한 암유전자(Oncoprotein)로 알려져 있다. HER2가 정상적인 수준인 경우에는 정상적인 유선조직의 성장과 발달에 관여하지만, 비정상적으로 HER2가 과발현되거나 증폭되면 정상세포 조절이 붕괴되어 유선조직에서는 공격적인 암세포가 형성된다. HER2 과발현은 침윤성 유방암의 약 20-30%에서 나타나고 있으며 과발현은 악성도가 보다 높은 공격적인 암으로 유방암의 불량한 예후와도 관계가 있는 것으로 알려지고 있다.

[236] 본 발명에서 HER2는 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 HER2 단백질은 천연형 또는 변이체 HER2 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 HER2 단백질이란 천연형 HER2 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 HER2 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[237] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 HER2를 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, HER2는 서열번호 148의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[238] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-HER2 항체인 Trastuzumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체체적으로 서열번호 802의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 804의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 806의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C1). 또는 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C2).

[239] **- CD47**

[240] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[241] 본 명세서에서 사용하는 용어, "CD47"은 인테그린-관련 단백질(IAP)로도 알려진 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. CD47은 세포 표면 면역글로불린으로서, 이의 리간드는 대식세포(Macrophage) 및 수지상세포(Dendritic cell)에 주로 발현되는 SIRPα와 상호작용을 하여, 대식세포 및 수지상세포의 식세포작용을 억제한다. 상기 CD47은 다양한 종양에서 과발현된 것으로 알려져 있으나, 정상 조직에도 과발현되는 것이 보고되었다.

[242] 본 발명에서 CD47은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 CD47 단백질은 천연형 또는 변이체 CD47 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 CD47 단백질이란 천연형 CD47 단백질의 아미노산 서열을

포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 CD47 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[243] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 CD47을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, CD47은 서열번호 149의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[244] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CD47 항체인 Candidate14의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 809의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 811의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 813의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C3). 또는 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C4).

[245] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CD47 항체인 Magrolimab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 815의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 817의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 819의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 929의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C5). 또는 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C6).

[246] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CD47 항체인 CC-90002의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 821의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 823의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 825의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 932의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 934의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 936의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포

함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C7). 또는 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C8).

[247] **- EGFR**

[248] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 표피생장인자 수용체(EGFR, Epidermal growth factor receptor)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[249] 본 명세서에서 사용하는 용어, "EGFR"은 상술한 바와 같이 HER1 또는 ErbB-1으로도 알려져 있으며, ErbB(HER/EGFR/ERBB) 패밀리에 속하는 단백질이다. EGFR은 세포의 성장, 분열, 생존 및 사멸을 조절한다. 다양한 암에서 종양 조직 내에 EGFR의 과발현된 것이 보고되었으며, 상기 EGFR이 증가된 종양조직은 침습, 전이 및 항암제 내성이 높은 것으로 알려져 있다.

[250] 본 발명에서 EGFR은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 EGFR 단백질은 천연형 또는 변이체 EGFR 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 EGFR 단백질이란 천연형 EGFR 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 EGFR 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[251] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 EGFR을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, EGFR은 서열번호 150의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[252] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-EGFR 항체인 Cetuximab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 829의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 832의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 834의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 939의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 941의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 943의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C9). 또는 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C10).

[253] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-EGFR 항체인 Panitumumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 838의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 840의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 842의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C11). 이때, 상기 중쇄 가변영역은 경쇄에 위치할 수 있고, 경쇄 가변영역은 중쇄에 위치할 수 있다(C30). 또는, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C12).

[254] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-EGFR 항체인 Necitumumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 846의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 937의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C13). 또는 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C14).

[255] **- CTLA4**

[256] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 세포 독성 T 림프구 연관 항원 4(CTLA-4, Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[257] 본 명세서에서 사용하는 용어, "CTLA4"는 CD152로도 알려져 있는 면역 관문 단백질이다. CTLA4는 CD28과 상동성을 가지며, 항원제시세포(APC, Antigen present cell) 표면의 B7-1(CD80) 또는 B7-2(CD86)와 경쟁적으로 결합한다. 이때, CD80 또는 CD86에 CD28이 결합하면 면역 반응이 활성화되지만, CTLA4가 결합하면 면역 반응이 억제된다. 결합하여 면역 반응을 억제하는 것으로 알려져 있다. 특히, CTLA4는 CD28와 비교하여 CD80 또는 CD86에 대하여 더 큰 친화력 및 결합력을 나타내는 것으로 알려져 있다.

[258] 본 발명에서 CTLA4는 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 CTLA4 단백질은 천연형 또는 변이체 CTLA4 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 CTLA4 단백질이란 천연형 CTLA4 단백질의 아미노

산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 CTLA4 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[259] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 CTLA4를 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, CTLA4는 서열번호 151의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[260] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CTLA4 항체인 Ipilimumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 850의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 852의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 854의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 948의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 949의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 951의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C15).

[261] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CTLA4 항체인 Tremelimumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 855의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 952의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 954의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C16).

[262] **- B7H3**

[263] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 B7H3에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 B7H3는 상술한 바와 동일하다.

[264] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-B7H3 항체(m8524)의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 757의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 759의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 761의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 799의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열

번호 139의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C17). 또는, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C18).

[265] **- ANXA1**

[266] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 ANXA1에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 ANXA1은 상술한 바와 동일하다.

[267] 본 발명에서 상기 제2 도메인은 상기 UNIT1의 A55의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 109의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C19). 상기 UNIT1의 A55는 상술한 바와 동일하다.

[268] **- DLK1**

[269] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 DLK1(Delta-like 1 homolog)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[270] 본 명세서에서 사용하는 용어, "DLK1"은 Notch/delta/serrate 패밀리의 구성원인 막관통 단백질이다.

[271] DLK1은 세포 외 도메인, 막관통 도메인 및 세포 내 도메인을 포함한다. 상기 세포 외 도메인은 6개의 EGF-유사 반복(EGF-like repeat) 도메인을 가진다. 또한, DLK1은 종양괴사인자 알파 전환 효소(TACE, Tumor necrosis factor alpha converting enzyme)에 의해 세포 외 도메인이 세포막에서 분리되어(shedding), 독자적으로 기능을 하는 것으로 알려져 있다. 암과 관련하여 뇌암 및 간암에서 과발현이 보고되어 있다.

[272] 본 발명에서 DLK1은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 DLK1 단백질은 천연형 또는 변이체 DLK1 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 DLK1 단백질이란 천연형 DLK1 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 DLK1 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 152의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[273] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 DLK1을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, DLK1은 서열번호 152의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[274] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-DLK1 항체(18A5)의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 861의 아미노산

서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 957의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 958의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 960의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C20).

[275] **- CD3**

[276] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 CD3에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[277] 본 명세서에서 사용하는 용어, "CD3"은 T 세포 수용 복합체와 관련하여, T 세포 상에 발현되는 동종이량체 또는 이종이량체 단백질을 의미하며, 이는 T 세포 활성화에 필수적인 요소이다. 기능성 CD3는 ε, ζ, δ, γ와 같은 4개의 상이한 사슬 중 2개 이상의 이량체성 회합으로 형성되며, CD3 이량체성 배열로는 γ/ε, δ/ε 및 ζ/ζ가 존재한다. CD3에 대한 항체는 T 세포 상에 존재하는 CD3에 결합하여, T 세포 활성화를 유도하는 것으로 알려져 있다.

[278] 본 발명에서 CD3은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 CD3 단백질은 천연형 또는 변이체 CD3 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 CD3 단백질이란 천연형 CD3 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 CD3 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 153의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[279] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 CD3을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, CD3은 서열번호 153의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[280] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CD3 항체(SP34#8)의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 962의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 964의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 966의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 221의

아미노산 서열을 포함할 수 있다(C21). 또는, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 232의 아미노산을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C29).

[281] **- CLDN18.2**

[282] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 CLDN18.2(Claudin 18.2)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[283] 본 명세서에서 사용하는 용어, "CLDN18.2"는 Claudin18의 isoform 중 하나로, 세포가 물질 흐름을 조절하는 상피세포 및 상피밀착연접의 주요 구성요소가 되는 막관통 단백질이다. 상기 CLDN18.2는 위에서 제한적으로 발현되며, 위점막의 장벽 기능을 유지하고 위산에서 수소 이온이 누출되는 것을 방지하는 것으로 알려져 있다. 췌장암, 식도암, 난소 선암종 및 폐암 등 여러 유형의 종양에서 과발현이 보고되어 있다.

[284] 본 발명에서 CLDN18.2는 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 CLDN18.2 단백질은 천연형 또는 변이체 CLDN18.2 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 CLDN18.2 단백질이란 천연형 CLDN18.2 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 CLDN18.2 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 154의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[285] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 CLDN18.2를 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, CLDN18.2는 서열번호 154의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[286] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CLDN18.2 항체인 Zolbetuximab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 968의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 971의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C22).

[287] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-CLDN18.2 항체인 PR002726의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 878의 아미노산

서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 973의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C23).

[288] **- TEM8**

[289] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 TEM8에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 TEM8은 상술한 바와 동일하다.

[290] 본 발명에서 상기 제2 도메인은 상기 UNIT1의 A70의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변영역은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C24). 상기 UNIT1의 A70은 상술한 바와 동일하다.

[291] **- FAPα**

[292] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 FAPα에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 FAPα는 상술한 바와 동일하다.

[293] 본 발명에서 상기 제2 도메인은 상기 UNIT1의 A75의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변영역은 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C25). 상기 UNIT1의 A75는 상술한 바와 동일하다.

[294] **- EpCAM**

[295] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 상피세포 접착분자(EpCAM, Epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[296] 본 명세서에서 사용하는 용어, "EpCAM"은 상피조직에 존재하고, 동종의 수용체에 대하여 특이적인 접착성을 나타내는 세포접착분자의 일종을 의미한다.

[297] 상기 세포접착분자(CAM, Cell adhesion molecule)는 세포외 기질을 구성하는 피브로넥틴(Fibronectin), 콜라겐(Collagen), 라미닌(Laminine) 등의 분자와 상기 분자를 수용하는 세포표면에 존재하는 수용체를 통칭하는 용어를 의미한다. 이들 중 카데린(Cadherin), NCAM(Neural cell adhesion molecule) 등은 동종의 수용체에 대하여 특이적인 접착성을 나타내지만, 이들을 제외한 대부분의 세포접착분자는 이종의 접착분자에 대하여도 접착활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

[298] 본 발명에서 EpCAM은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 EpCAM 단백질은 천연형 또는 변이체 EpCAM 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 EpCAM 단백질이란 천연형 EpCAM 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 EpCAM 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센

터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[299] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 EpCAM을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, EpCAM은 서열번호 155의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[300] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-EpCAM 항체인 ING-1의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 975의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 977의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 979의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C26).

[301] **- PD-1**

[302] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 PD-1(Programmed cell death-1)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[303] 본 명세서에서 사용하는 용어, "PD-1"은 CD279로도 알려져 있으며, 활성화된 T 세포(면역세포)의 표면에 발현되어 있는 면역관문 단백질을 말한다. 정상적인 상황에서, PD-1은 신체 조직의 자가면역 관용을 매개 및 유지하고, 염증 반응 과정에서 면역 계통이 과도하게 활성화되어 자가조직을 손상시키는 것을 방지하여, 자가면역성 질병이 발생하지 않도록 하는데 긍정적인 작용을 한다. 하지만, 병리 상황에서, PD-1은 종양 면역 및 다양한 자가면역 질환의 발생 및 발전 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. PD-1은 B 세포, 자연살해세포, 단핵세포, 수지상세포에서도 발현되며, PD-L1 또는 PD-L2와 결합하여 T 세포의 자가사멸을 유도함으로써 세포의 면역 반응을 약화시킨다.

[304] 본 발명에서 PD-1은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 PD-1 단백질은 천연형 또는 변이체 PD-1 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 PD-1 단백질이란 천연형 PD-1 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 PD-1 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 156의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[305] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 PD-1을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, PD-1은 서열번호 156의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[306] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-PD-1 항체인 Nivolumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 981의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C27).

[307] **- PD-L1**

[308] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 PD-L1(Programed cell death ligand 1)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[309] 본 명세서에서 사용하는 용어, "PD-L1"은 종양세포 또는 조혈세포의 표면에 발현되는 단백질이다. CD274 또는 B7H1으로 알려져 있다. PD-L1은 PD-1의 리간드로서 PD-L1 및 PD-1이 결합하면, T 세포의 자가사멸을 유도함으로써 세포의 면역활성을 약화시킨다.

[310] 본 발명에서 PD-L1은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다. 또한, 상기 PD-L1 단백질은 천연형 또는 변이체 PD-L1 단백질을 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 천연형 PD-L1 단백질이란 천연형 PD-L1 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 일반적으로 지칭한다. 상기 PD-L1 단백질에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 157의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[311] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 PD-L1을 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, PD-L1은 서열번호 157의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[312] 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-PD-L1 항체인 Atezolizumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 895의 아미노산

서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 984의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C28). 또는, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이때 제2 도메인 중쇄 가변영역이 경쇄에 위치하고, 경쇄 가변영역이 중쇄에 위치하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다(C31).

[313] **- 아밀로이드 베타 프로토피브릴**

[314] 보다 구체적으로 상기 제2 도메인은 아밀로이드 베타 프로토피브릴(Aβ protofibrils, Amyloid beta protofibrils)에 결합하는 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[315] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Amyloid beta(Aβ) protofibrils"는 Aβ 단량체(Monomer)로부터 Aβ 플라크(Plaque)가 형성되기까지 응집 형태의 케스케이드에서 생성되는 하나의 중간 형태의 Aβ 응집체를 의미한다. Aβ의 피브릴 침착물로 이루어진 아밀로이드 플라크(Amyloid plaque)가 알츠하이머 질환의 특징이지만, 사후 알츠하이머 환자의 뇌 조직 및 뇌척수액에서 측정된, 가용성 Aβ, 특히 올리고머 및 프로토피브릴은 질병 진행과 더 관련되어 있고 시냅스 및 신경세포에 유해한 것으로 보고되고 있다.

[316] 본 발명에서 Aβ 프로토피브릴은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류를 포함하는 포유류 유래의 것이라면 제한없이 포함될 수 있다.

[317] 상기 Aβ 프로토피브릴에 대한 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오티드 서열은 미국국립생물공학정보센터(NCBI)의 유전자은행(GenBank)과 같은 공지의 데이터베이스 등에서 얻을 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[318] 또한, 상기 단백질과 동일한 활성을 갖거나 염색체 상의 상기 아밀로이드 베타를 암호화하는 유전자 위치가 동일한 이상, 상기 단백질의 하나 또는 몇 개의 아미노산이 첨가, 결실, 치환되는 서열로 구성될 수 있다. 구체적으로, 아밀로이드 베타는 서열번호 158의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[319] 본 발명의 일 구체예에서 상기 제2 도메인은 항-Aβ 프로토피브릴 항체인 Lecanemab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 986의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 989의 아미노산 서

열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함할 수 있다(C33).

[320] 본 발명에서 상기 제2 도메인을 이루는 면역 조절자, 항체 또는 이의 단편, 또는 항원 결합 부위를 「UNIT2」로 명명하였다.

[321] 링커

[322] 본 발명에서 상기 융합단백질의 제1 도메인 및 제2 도메인은 링커로 연결될 수 있다. 이때, 상기 링커는 제1 링커일 수 있다. 바람직하게, 제1형 절단성 링커일 수 있다.

[323] 본 발명의 ReleaDome은 제1 도메인 및 제2 도메인이 상기 제1형 절단성 링커로 연결됨으로써 비질환 부위에서는 제1 도메인에 의해 제2 도메인의 결합력이 차폐되어 비활성화 상태로 존재할 수 있다. 또한, 상기 ReleaDome이 제1 도메인이 특이적으로 결합하는 질환 부위에 위치하는 경우, 질환 부위 특이적으로 발현되는 단백질 분해효소에 의해 상기 절단성 링커가 절단됨으로써 제1 도메인이 해리되고 제2 도메인이 표적에 결합하게 되어 약리 효과를 나타낼 수 있다.

[324] **제1 링커**

[325] 상기 제1 링커는 펩타이드 링커일 수 있다. 또한, 상기 제1 링커는 절단형 링커일 수 있고, 또는 비절단형 링커일 수 있다. 이하, 제1 링커의 절단형 링커는 '제1형 절단성 링커'로 기재하고, 비절단형 링커는 '제1형 비절단성 링커'로 기재하였다. 또한, 본 명세서에서 제1 링커를 「제2 구성요소」 또는 「B」와 혼용 기재하였다.

[326] 본 명세서에서 사용하는 용어, "펩타이드 링커"는 하나 이상의 아미노산으로 이루어진 펩타이드를 의미한다. 전형적으로 1 내지 100개의 연속된 아미노산, 1 내지 50개의 연속된 아미노산 또는 3 내지 30개의 연속된 아미노산, 또는 5 내지 15개의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 펩타이드 링커는 당해 기술에 알려져 있거나 본원에서 설명된다.

[327] **- 제1형 절단성 링커**

[328] 본 명세서에서 사용하는 용어, "제1형 절단성 링커"는 절단성 펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 링커를 의미한다. 상기 절단성 펩타이드는 단백질 분해효소 절단 부위를 포함하는 폴리펩타이드로서, 단백질 분해효소(프로테아제)에 의해 특이적으로 절단될 수 있다. 본 명세서에서 상기 '절단성 펩타이드'는 '기질 펩타이드'와 혼용하여 기재될 수 있다. 상기 단백질 분해효소는 표적 기질 단백질(substrate) 내 2개의 특정 아미노산 잔기 사이의 펩타이드 결합을 가수분해하는 효소이다. 따라서, 상기 "절단 부위"는 단백질 분해효소에 의해 인식되고 절단되는 표적 기질 단백질 내의 아미노산 서열을 의미하며, 상기 절단성 펩타이드는 이러한 단백질 분해효소 절단 부위의 아미노산 서열(기질 서열)을 포함할 수 있다. 상기 절단성 펩타이드는 일반적으로 효소, 전형적으로 펩티다아제, 프로테아

제, 뉴클레아제, 리파제 등에 의해 절단된다. 또한, 절단성 펩타이드는 환경 신호, 예를 들어, 온도, pH, 염 농도 등에서의 변화에 의해 절단될 수 있다.

[329] 본 발명에서 상기 절단성 펩타이드는 비질환 부위와 비교하여 질환 부위에서 특이적으로 과발현되거나 과활성된 단백질 분해효소에 의해 절단되는 절단 부위의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[330] 일 구체예로 상기 절단성 펩타이드는 종양 관련 단백질 분해효소 절단 부위의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 여기서 종양 관련 단백질 분해효소는 종양 세포 또는 종양 환경에서 과발현되는 단백질 분해효소일 수 있다.

[331] 일 구체예로 상기 절단성 펩타이드는 퇴행성 뇌질환(예를 들어, 알츠하이머병) 관련 단백질 분해효소 절단 부위의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 여기서 퇴행성 뇌질환 관련 단백질 분해효소는 퇴행성 뇌질환이 발병된 환경에서 과발현 되는 단백질 분해효소일 수 있다.

[332] 본 발명에서 상기 절단성 펩타이드의 길이, 및 아미노산 구성 및 배열에 따라 제2 도메인(제3 구성요소)을 차폐하는 제1 도메인(제1 구성요소)의 마스킹 효과(Masking effect)가 달라질 수 있다.

[333] 상기 절단성 펩타이드는 상이한 절단 효율을 나타낼 수 있으며, 비질환 부위에서는 절단되지 않거나 매우 약한 절단 효율을 나타낼 수 있다.

[334] 구체적으로, 상기 질환 부위 특이적으로 발현되는 단백질 분해효소는 인간 Matrix metalloprotease(MMP)-1, MMP-2, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17,MMP-18, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23, MMP-24, MMP-25, MMP-26, MMP-27, MMP-28, 인간 Cathepsin A, Cathepsin B, Cathepsin C, Cathepsin D, Cathepsin E, Cathepsin F, Cathepsin G, Cathepsin H, Cathepsin K, Cathepsin L1, Cathepsin V, Cathepsin O, Cathepsin S, Cathepsin W, Cathepsin Z, 인간 Eenterokinase(EK), 인간 Thrombin(Thr), 인간 tPA(,Tissue plasminogen activator), 인간 Granzyme BGrB), 인간 uPA(Urokinase-type plasminogen activator), 인간 ADAMTs-5(A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type1 motif 5, A5), Kallikreins, 인간 K1, 인간 K10, 인간 Plasmin, Collagenase, Type IV collagenase, Sromelysin, Factor Xa, Cymotrypsin-like protease, Typsin-like protease, Elastase-like protease, Sbtilisin-like protease, Atinidain, Bomelain, Calpain, Caspases, Caspase-3, Mirl CP, Papain, HIV-1 protease, HSV protease, CMV protease, Chymosin, Renin, Pepsin, Matriptase, Legumain, Plasmepsin, Nepenthesin, Metalloexopeptidases, Metalloendopeptidases, Prostate specific antigen(PSA/hK3), Interleukin-1β converting enzyme, Thrombin, FAPα, Dipeptidyl peptidase, Type II transmembrane serine proteases(TTSP), Neutrophil serine protease, Proteinase 3, Neutrophil serine protease4, Mast cell chymase, Mast cell tryptases 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[335] 상기 절단성 펩타이드는 2개 내지 20개의 연속된 아미노산으로 이루어질 수있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 연속된 아미노산으로 이루어진 것일 수 있다.

[336] 또한, 본 발명에서 상기 절단성 펩타이드는 변이체를 포함할 수 있다. 이때, 상기 변이체(또는 PRS 변이체)는 1개 이상의 단백질 분해효소에 대한 기질 서열을 포함하는 절단성 펩타이드를 의미한다. 이때, 포함된 각각의 단백질 분해효소의 기질 서열의 구성 및 배열이 상이하게 조합될 수 있다. 따라서, 상기 절단성 펩타이드 변이체를 인지하는 단백질 분해효소는 1종 또는 1종 이상일 수 있으며, 상기 기질 서열 및 단백질 분해효소에 따라 기질 펩타이드의 절단 효율이 달라질 수 있다.

[337] 보다 구체적으로, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, uPA, MT-SP1, MMP-3, MMP-7 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 단백질 분해효소에 의해 절단되는 것일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 176으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산을 포함할 수 있다.

[338] 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 163 내지 서열번호 166, 서열번호 169 또는 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 uPA에 의해서 절단될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-3에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 163 내지 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 166 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[339] 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2 및 MMP-9에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2 및 uPA에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2 및 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호

173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9 및 uPA에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 163 내지 서열번호 166, 서열번호 169 또는 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9 및 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 163 내지 서열번호 166, 서열번호 169 또는 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 uPA 및 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 161 내지 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9 및 uPA에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, uPA 및 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9, uPA 및 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 161 내지 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, uPA 및 MT-SP1에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 166 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[340] 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, uPA, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MT-SP1, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9, uPA, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 160 내지 서열번호 170 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9, MT-

SP1, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 166, 서열번호 169, 서열번호 170 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 uPA, MT-SP1, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 160 내지 서열번호 168 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[341] 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, uPA, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 161, 서열번호 163 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, uPA, MT-SP1, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-9, uPA, MT-SP1, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 160 내지 서열번호 170 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[342] 일 구체예에서, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, uPA, MT-SP1, MMP-3 및 MMP-7에 의해서 절단될 수 있다. 구체적으로 상기 절단성 펩타이드는 서열번호 159 내지 서열번호 170, 서열번호 173 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[343] 하기 표 5은 본 명세서에서 제공되는 절단성 링커에 포함될 수 있는 절단성 펩타이드의 예시적인 서열을 나타낸 것이다. 하기 아미노산 서열을 N 말단에서 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다. 예시적인 구체예에 따른 본 발명에 의한 융합단백질들은 이들 절단성 펩타이드를 포함할 수 있다.

[344] 이하, 본 발명에서 상기 절단성 펩타이드를 포함하는 제1형 절단성 링커를 'PRS(Protein recognition site)' 또는 '제1형 절단성 링커'와 혼용하여 기재하였다.

[345] [표5]

제2 구성요소: Protease recognition site(PRS)			
Part Number	PRS	PRS attached to VH1	PRS attached to VL1
B1	PRS0	PLSAAAGSDN((서열번호 159)	PLSAAAGSDNH(서열번호 160)
B2	PRS1	LSGRSDN(서열번호 161)	LSGRSDNH(서열번호 162)
B3	PRS2	PLGLSGRSDN(서열번호 163)	PLGLSGRSDNH(서열번호 164)
B4	PRS3	LSGRSANPAGL(서열번호 165)	LSGRSANPAGLY(서열번호 166)
B5	PRS4	PLSGRSDN(서열번호 167)	PLSGRSDNH(서열번호 168)
B6	PRS5	PLGL(서열번호 169)	PLGLY(서열번호 170)
B7	PRS6	ASTKG(서열번호 171)	ASTKGP(서열번호 172)
B8	PRS7	PLSAAA(서열번호 173)	PLSAAAH(서열번호 174)
B9	PRS8	EAD(서열번호 175)	EADH(서열번호 176)

[346]

[347] 본 발명에서 상기 제1형 절단성 링커는 상기 절단성 펩타이드의 N 말단 및/또는 C 말단에 스페이스 도메인을 포함할 수 있다. 상기 스페이스 도메인은 절단성 펩타이드의 N 말단 및/또는 C 말단에 위치하며, 단백질 분해효소 절단 부위를 포함하지 않는 펩타이드로서 상기 단백질 분해효소가 절단성 펩타이드의 절단 부위에 보다 접근 가능하도록 위치시키는 역할을 할 수 있다. 스페이스 도메인의 길이는 효소적 절단을 위한 접근성에 맞추어 최적화될 수 있다. 상기 스페이스 도메인은 각각 약 1 내지 100개의 아미노산을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로 1 내지 100개, 1 내지 80개, 1 내지 60개, 1 내지 50개 또는 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어질 수 있다.

[348] **- 제1형 비절단성 링커**

[349] 본 명세서에서 사용하는 용어, "제1형 비절단성 링커"는 프로테아제에 의해 절단되는 절단 부위를 포함하지 않는 펩타이드 링커를 의미한다. 상기 비절단성 링커는 당해 기술에 알려져 있거나 본원에서 설명된다. 상기 제1형 비절단성 링커는 1 내지 50개의 연속된 아미노산, 또는 3 내지 30개의 연속된 아미노산, 또는 5 내지 20개의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 상기 비절단성 링커는 (G4S)n일 수 있고, (G)n을 추가로 더 포함할 수 있다. 상기 비절단성 링커는 (G)n 또는 (GS3)n일 수 있다. 이때, n은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 비절단성 링커는 서열번호 261 내지 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하기 표 6는 본 명세서에서 제공되는 비절단성 링커에 포함될 수 있는 예시적인 서열을 나타낸 것이다. 하기 아미노산 서열을 N 말단에서 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다. 예시적인 구체예에 따른 본 발명에 의한 융합단백질들은 이들의 서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[350] 이하, 본 발명에서 상기 제1형 비절단성 링커를 「제5 구성요소」 또는 「E」와 혼용하여 기재하였다.

[351] [표6]

제5 구성요소	Part Number	Variant	Amino acid sequnece
G4S linker	E1	$(G4S)_1$	GGGGS(서열번호 261)
	E2	$(G4S)_2$	GGGGSGGGGS(서열번호 262)
	E3	$(G4S)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 263)
	E4	PCPAPELLGGP$(G4S)_1$	PCPAPELLGGPGGGGS(서열번호 264)
linker	E5	-	PCPAPELLGGP(서열번호 265)
(G)n linker	E6	$(G)_7$	GGGGGGG(서열번호 266)

[352] **제2 링커**

[353] 본 명세서에서 제2 링커는 본 발명의 융합단백질 및 페이로드를 연결하는 링커를 의미한다. 제2 링커는 절단형 링커 및 비절단형 링커일 수 있다. 상기 비절단형 링커는 융합단백질-약물 접합체가 표적세포에 내재화된 후, 세포질 또는 리소좀에서 이화작용을 거쳐 약물이 링커와 결합한 형태로 방출되는 것을 의미한다. 반면, 절단형 링커는 융합단백질-약물 접합체가 표적세포에 내재화된 후, 리소좀 또는 엔도좀의 특별한 환경 또는 효소에 의해 절단되어 약물이 방출되는 것을 의미한다. 이하, 상기 절단형 링커를 '제2형 절단성 링커'로 기재하며, 비절단형 링커를 '제2형 비절단성 링커'로 기재할 수 있다.

[354] 상기 제2형 절단성 링커는 절단이 일어나는 원리에 따라 분류될 수 있다.

[355] 상기 제2형 절단성 링커는 화학 절단형(Chemical cleavable) 또는 효소 절단형(Enzymatic cleavable)일 수 있다.

[356] 일 구체예에 있어서, 상기 화학 절단형 링커는 Acid-labile 링커 또는 reducible 링커일 수 있다.

[357] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Acid-labile 링커"는 혈액과 같은 중성 pH에서는 안정하지만, 암세포 미세환경, 리소좀 또는 엔도좀과 같은 산성 환경(pH 5 내지 pH 6)에서는 산 가수분해에 의해 절단이 일어나는 링커를 의미한다. 상기 Acid-labile 링커는 히드라존(Hydrazone) 링커 또는 에스터(Ester) 링커를 포함한다.

[358] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Reducible 링커"는 환원성 물질에 의해 환원되어 절단이 일어나는 링커를 의미한다. 일 구체예에서, 상기 Reducible 링커는 다이설파이드(Disulfide) 링커일 수 있다.

[359] 본 명세서에서 사용하는 용어, "효소 절단형 링커"는 세포 내의 환원성 물질에 의해 절단되는 링커를 의미한다. 상기 효소 절단형 링커는 펩타이드-기반 링커(Peptide-based linker) 또는 특정 효소-기반 링커(Specific enzyme-based linker)일 수 있다.

[360] 본 명세서에서 사용하는 용어, "펩타이드-기반 링커"는 세포 내에 상대적으로 많이 존재하는 효소에 의해 절단되는 링커로서, 특정한 펩타이드 결합 절단 부위를 포함하는 링커이다. 상기 펩타이드-기반 링커는 발린-시트룰린(Valine-citrulline), 발린-알라닌(Valine-alanine) 및 페닐알라닌-글라이신(Phenylalanine-glycine)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 결합 부위를 포함하는 링커일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 발린-시트룰린 링커, 발린-알라닌 링커, 알라닌-알라닌-알라닌 또는 페닐알라닌-글라이신일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[361] 본 명세서에서 사용하는 용어, "특정 효소-기반 링커"는 특정 효소에 의해 절단되도록 설계된 링커를 의미한다. 상기 특정-효소 기반 링커는 β-갈락토사이드(β-galactoside), β-글루쿠로나이드(β-glucuronide) 및 포스포다이에스터(Phosphodiester)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 효소에 의해 절단되는 것일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 특정-효소 기반 링커는 β-갈락토사이드 링커, β-글루쿠로나이드 링커, 포스포다이에스터 링커 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 것일 수 있다.

[362] 일 구체예에서 있어서, 상기 제2형 비절단성 링커는 Maleimidocaproyl(MC) 링커 또는 Succimidyl 4-(N-aleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate(SMCC) 링커일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[363] 일 구체예에 있어서, 상기 절단형 링커는 히드라존(Hydrazone) 링커, 에스터(Ester) 링커, 다이설파이드(Disulfide) 링커, 발린-시트룰린(Valine-citrulline) 링커, 발린-알라닌(Valine-alanine) 링커, 알라닌-알라닌-알라닌(Alanin-alanin-alanin) 링커, 페닐알라닌-글라이신(Phenylalanine-glycine) 링커, β-갈락토사이드(β-galactoside) 링커, β-글루쿠로나이드(β-glucuronide) 링커 및 포스포다이에스터(Phosphodiester) 링커 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 것일 수 있다.

[364] 일 구체예에 있어서, 상기 링커는 구조적 변형을 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 링커는 일부 구조에 폴리에틸렌글리콜(PGE, Polyethylene glycol)이 치환되거나, 자가 분해성 화학 구조(SIG, Self-immolative group)를 포함하는 것일 수 있다.

[365] **제3 링커**

[366] 본 발명에서 상기 제3 링커는 5 내지 80개의 연속된 아미노산, 7 내지 70개의 연속된 아미노산, 또는 10 내지 60개의 연속된 아미노산, 또는 12 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드 링커일 수 있다. 상기 제3 링커는 적어도 하나의 시스테인을 포함할 수 있다. 구체적으로, 한 개, 두 개 또는 세 개의 시스테인을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 면역글로불린의 힌지에서 유래된 것일 수 있다.

[367] 상기 제3 링커는 면역글로불린의 힌지 또는 이의 변이체를 포함할 수 있다. 이때, 상기 힌지는 이황화 결합을 결실하거나 추가의 이황화 결합을 도입하도록 변형될 수 있다.

[368] 본 발명의 일 구체예로 상기 제3 링커는 서열번호 270 내지 서열번호 275로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 하기 표 7은 본 발명에서 제공되는 제3 링커에 포함될 수 있는 코어 힌지 서열을 가진 예시적인 IgG 하위 유형 및 이의 단편을 나열한 것이다. 이때, 아미노산 서열은 N 말단에서 C 말단으로 순차적으로 기재하였다.

[369] 이하, 본 발명에서 상기 제3 링커를 「힌지」 또는 「코어 힌지(Core hinge)」와 혼용하여 기재하였다.

[370] [표7]

제3 링커	Part Number	IgG subtype	Amino acid sequence
Core hinge (hinge/hinge variant)	DHH1	IgG1	EPKSCDKTHTCPPCP(서열번호 270)
	DHH2	IgG2	ERKCCVECPPCP(서열번호 271)
	DHH3	IgG3	ELKTPLDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$(서열번호 272)
	DHH4	IgG4	ESKYGPPCPSCP(서열번호 273)
	DHH5	IgG1-RB	DKTHTCPPCP(서열번호 274)
	DHH6	IgG4-Variant	ESKYGPPCPPCP(서열번호 275)

[371] **융합단백질의 구조**

[372] 구체적으로, 본 발명의 융합단백질은 하기 구조식 (I) 및 (II)를 포함할 수 있다.

[373] N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-C' (I);

[374] N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)

[375] 이때, 상기 구조식 (I) 및 (II)에 있어서,

[376] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[377] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[378] 상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[379] 상기 T1''은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[380] 상기 T1' 및 T1''은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,

[381] 상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[382] 상기 I1''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[383] 상기 I1' 및 I1''은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,

[384] 상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[385] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,

[386] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[387] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[388] 상기 L1, L2', L2" 및 L3는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때 L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형이며,

[389] 상기 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[390] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역 및 경쇄 불변영역은 상술한 바와 동일하다.

[391] 상기 L1 및 L3는 각각 독립적으로 제1형 비절단성 링커이고, L2' 및 L2"은 제1형 비절단성 링커 또는 제1형 절단성 링커일 수 있다. 제1 링커, 제1형 절단성 링커 및 제1형 비절단성 링커는 상술한 바와 동일하다.

[392] 구체적으로, 상기 구조식 (I)의 제1 구조체는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편의 중쇄 가변영역(VH1) 또는 경쇄 가변영역(VL) 및 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH2) 또는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하고; 상기 구조식 (II)의 제2 구조체는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL1) 또는 중쇄 가변영역(VH1) 및 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL2) 또는 중쇄 가변영역(VH2)을 포함하며, 상기 제1 구조체 및 제2 구조체는 결합하여 제1 표적 및 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위를 형성할 수 있다.

[393] 이때, 상기 제1 구조체 및 제2 구조체의 결합은 i) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[394] 구체적으로, 상기 제1 구조체 및 제2 구조체의 결합은 Kabat numbering 기준으로 CH1의 103번째 시스테인과 CL의 107번째 시스테인 사이에 존재하는 이황화 결합에 의해 형성될 수 있다. 또한, 상기 제1 구조체 및 제2 구조체는 아미노산 치환을 통해 시스테인(Cys)이 더 포함될 수 있다. 이러한 변이체의 예로는 제2 도메인의 가변영역에서 변이를 포함할 수 있다. 구체적으로, Kabat numbering 기준 VH2의 44번째 위치와 VL2의 100번째 위치에 시스테인으로 치환하여 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[395] 구체적으로 상기 융합단백질은 하기 구조식 (IV) 및 (V)를 포함할 수 있다.

[396] N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-C' (IV);

[397] N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)

[398] 이때, 상기 구조식 (IV) 및 (V)에 있어서,

[399] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[400] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[401] 상기 T2은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,

[402] 상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[403] 상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[404] 상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,

[405] 상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[406] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,

[407] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[408] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[409] 상기 L7 및 L8은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[410] 상기 f, g 및 h는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[411] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역 및 경쇄 불변영역은 상술한 바와 동일하다.

[412] 상기 L7은 제1 링커이고, L8은 제1형 비절단성 링커일 수 있다. 상기 제1 링커, 제1 링커 및 제1형 비절단성 링커는 상술한 바와 동일하다.

[413] 구체적으로, 상기 구조식 (IV)의 제4 구조체는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편의 중쇄 가변영역(VH1) 및 제2 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 또는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하고; 상기 구조식 (V)의 제5 구조체는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2) 또는 중쇄 가변영역(VH2)을 포함하며, 상기 제4 구조체 및 제5 구조체는 결합하여 제1 표적 및 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위를 형성할 수 있다.

[414] 이때, 제4 구조체 및 제5 구조체의 결합은 i) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[415] 구체적으로, 상기 제4 구조체 및 제5 구조체의 결합은 Kabat numbering 기준 CH1의 103번째 시스테인과 CL의 107번째 시스테인 사이에 존재하는 이황화 결합에 의해 형성될 수 있다. 또한, 상기 제4 구조체 및 제5 구조체는 아미노산 치환

을 통해 시스테인(Cys)이 더 포함될 수 있다. 이러한 변이체의 예로는 제2 도메인의 가변영역에서 변이를 포함할 수 있다. 구체적으로, Kabat numbering 기준 VH2의 44번째 위치와 VL2의 100번째 위치에 시스테인으로 치환하여 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[416] **제7 구성요소를 포함하는 릴리돔**

[417] 본 발명에서 상기 융합단백질은 페이로드를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 융합단백질 및 페이로드는 링커를 통해 결합된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 페이로드는 융합단백질 제2 도메인의 경쇄 불변영역의 C 말단에 링커를 통해 융합단백질과 결합할 수 있다. 상기 페이로드는 항암제일 수 있으며, 상기 링커는 제2 링커일 수 있다.

[418] 본 명세서에서 상기 제2 링커 및 페이로드를 「제7 구성요소」로 명명하고, 「UNIT3」과 혼용하여 기재하였다. 또한, 상기 제7 구성요소를 포함하는 융합단백질을 '융합단백질-약물 접합체'와 혼용하여 기재하였다.

[419] 또한, 상기 융합단백질은 상기 제7 구성요소와의 결합을 향상시키기 위하여 펩타이드 모티프를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 융합단백질 및 펩타이드 모티프는 제1 비절단성 링커를 통해 연결될 수 있으며, 상기 펩타이드 모티프는 효소 반응을 통해 상기 제7 구성요소와 결합할 수 있다.

[420] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 제2 도메인의 경쇄 불변영역(CL)의 C 말단에 제1형 비절단성 링커 및 펩타이드 모티프를 포함할 수 있으며, 상기 펩타이드 모티프는 효소 반응을 통해 제7 구성요소와 결합할 수 있다.

[421] **- 펩타이드 모티프**

[422] 본 명세서에서 사용하는 용어, "펩타이드 모티프"는 효소에 의하여 인식될 수 있는 아미노산 모티프를 의미한다. 이때, 상기 효소는 소르타제(Sortase), FGE (Formylglycine generating enzyme), 트랜스글루타미나제(TG, Transglutaminase) 또는 이소프레노이드 트랜스퍼라제(Isoprenoid transferase)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[423] 상기 "소르타제"는 그람-양성 박테리아 유래의 효소로 'LPXTG' 아미노산 서열을 인식하여 말단 글라이신(Gly)을 N 말단 글라이신 잔기를 포함하는 접합 파트너로 대체하는 것을 촉매한다. 따라서, 상기 아미노산 모티프를 C 말단에 포함하는 융합단백질은 글라이신 기능화된 페이로드와 접합하여 다양한 융합단백질-약물 접합체를 형성할 수 있다. 상기 아미노산 모티프는 LPXTG, LPXAG, LPXSG, LAXTG, LPXTG, LPXTA 또는 NPQTG일 수 있다(이때, X는 임의의 아미노산이며, 바람직하게는 X는 E 또는 Q이다).

[424] 상기 "FGE"는 아미노산 모티프 "LCXPXR"(이때, X는 세린(Ser), 트레오닌(Thr), 알라닌(Ala) 또는 글라이신(Gly)이다) 아미노산 서열을 인식하여 해당 서열 내의 시스테인(Cys)을 알데히드(Aldehyde)기를 가진 포밀-글라이신(Formyl-glycine)으로 산화하여 전환시킨다. 따라서, 상기 아미노산 모티프를 포함하는 융합단백질

은 Hydrazino-iso-Pictet-Spengler(HIPS) ligation을 형성하여 다양한 위치에 선택적으로 융합단백질-약물 접합체를 형성할 수 있다.

[425] 상기 "트랜스글루타미나제"는 일반적으로 글루타민(Gln) 측쇄와 1차 아민을 유한 소분자 사이의 아미드 결합 형성을 촉매한다. 상기 효소 중 Streptoverticillium mobaraense의 트랜스글루타미나제는 "LLQG" 아미노산 서열 내 글루타민(Gln)을 인식한다. 따라서, 상기 아미노산 모티프를 포함하는 융합단백질은 다양한 위치에 선택적으로 융합단백질-약물 접합체를 형성할 수 있다.

[426] 상기 "이소프레노이드 트랜스퍼라제"는 단백질의 C 말단에 또는 그 부근에 특정 아미노산 모티프를 인식할 수 있고, 특정 아미노산 모티프를 갖는 단백질에 이소프레노이드 단위(들) 부가함으로써 특정 아미노산 모티프의 시스테인(Cys) 잔기(들)의 티올(Thiol) 위치에 선택적 알킬화를 수행할 수 있는 효소를 의미한다. 상기 이소프레노이드 트랜스퍼라제의 예는 파네실트랜스퍼라제(FTase, Farnesyl transferase) 및 게라닐게라닐트랜스퍼라제(GGTase, Geranylgeranyl trasnferase)를 포함할 수 있다. 상기 각각의 효소는 각각 파네실 또는 게라닐-게라닐 잔기의 표적 단백질의 C 말단 시스테인(들)로의 전이를 수반한다. 이때, 상기와 같이 표적 단백질의 C 말단 시스테인이 전이된 단백질을 관능화 단백질이라 한다. GGTase는 GGTase I 및 GGTase II로 분류될 수 있다. FTase 및 GGTase I은 CAAX 모티프를 인식할 수 있고, GGTase II는 XXCC, XCXC 또는 CXX 모티프(여기서 C는 시스테인이고, A는 지방족 아미노산이고, X는 이소프레노이드 트랜스퍼라제의 기질 특이성을 결정하는 아미노산이다)를 인식할 수 있다. 또한, 이소프레노이드 트랜스퍼라제는 기질(Substrate) 뿐만 아니라 이소기질(Isosubstrate)을 인식할 수 있다. 이소기질은 기질에 변형을 갖는 기질 유사체를 의미한다. 상기 아미노산 모티프를 C 말단에 포함하는 융합단백질은 페이로드와 접합하여 다양한 융합단백질-약물 접합체를 형성할 수 있다.

[427] 일 구체예에서, 상기 펩타이드 모티프는 CAAX 모티브를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 아미노산 서열 CVIM(서열번호 267)을 포함할 수 있다. 이때, 상기 제1형 비절단성 링커는 GGGGGGG(서열번호 266)일 수 있다.

[428] **- 페이로드**

[429] 본 명세서에서 상기 '페이로드'는 융합단백질에 결합되어 융합단백질과 함께 운반되는 물질을 의미한다. 상기 페이로드는 약물, 독소, 형광체, 친화성 리간드, 진단물질 및 검출용 탐침 등의 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[430] 일 구체예에서 상기 페이로드는 형광체일 수 있다. 상기 형광체로 FITC, GFP, YFP, CFP, IRDye® 800CW 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[431] 일 구체예에서 상기 페이로드는 약물일 수 있다.

[432] 보다 구체적으로 상기 약물은 항암제일 수 있다.

[433] 본 명세서에서 사용하는 용어, "항암제"는 암의 치료에 효과적인 모든 약물을 총칭한다. 본 발명에서 상기 항암제는 본 발명에 의한 융합단백질-약물 접합체의 약물(payload)로 가능한 모든 항암제를 포함하는 것일 수 있다.

[434] 보다 구체적으로, MMAF(Monomethyl auristatin F), Auristatin F, MMAE(Monomethyl auristatin E), SN-38, Synthetic analogue topotecan, 엑사테칸(Exatecan), 벨로테칸(Belotecan) 등을 포함하는 Camptothecin, Cryptophycins, Duocarmycin(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1를 포함), Calicheamycin, Adrlimycin, Doxorubicin, Maytansinoids, Taxoids, Taxotrer, Doxetaxel, Chloranbucil, Gemcitabine, Platinum analog auristatin, Geldanamycin, Vindesine, Dolastatin, Dolastatin analog's auristatin, PBD(Pyrrolobenzodiazepine) 유도체, α-amanitin, β-amanitin 등일 수 있다. 또한, 그외 튜불린 결합, DNA 결합, 폴리머라아제, 토포이소머라제, 키나아제에 결합하여 세포 성장 억제 및 독성을 나타내는 화합물, 면역작용 조절약물(예, TLR(Toll-like receptor)7, TLR8 길항체, STING 길항제 등) 및 표적단백질 분해제(예, PROTAC(Proteolysis-targeting chimera)) 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[435] 일 구체예에서 상기 항암제는 MMAF 또는 MMAE일 수 있다.

[436] 하기 표 8은 본 명세서에서 제공되는 약물 접합체에 포함될 수 있는 링커 및 약물의 일 예를 나타낸 것이다. 예시적인 구체예에 따른 본 발명에 의한 융합단백질-약물 접합체들은 이들 제7 구성요소를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 일 실시예로 표 44 및 표 45에 본 발명의 융합단백질-약물 접합체를 나타내었다.

[437] [표8]

제7 구성요소: 링커-페이로드			
Part Number	Linker-payload; UNIT3	Variant	Description
G1	IRDye-800CW	LI-COR, IRDye® 800CW Maleimide	IRDye-800CW
G2	LT-336	mal-FITC	mal-FITC
G3	LT-017	mal-VC-MMAF	mal-VC-MMAF
G4	LT-303	mal-TROSIG™-MMAF	mal-bGal-Thiophene2-MMAF
G5	LT-304	mal-TROSIG™-MMAF	mal-bGal-Thiophene2'-MMAF
G6	LT-317	mal-TROSIG™-$MMAF_2$	mal-bGal-Se2'-$MMAF_2$
G7	LT-327	mal-TROSIG™-$MMAE_2$	mal-bG-Se2'-$MMAE_2$
G8	LT-348	mal-TROSIG™-$MMAE_2$	mal-bG-Se1''-$MMAE_2$

[438] 다중 특이적 융합단백질

[439] 본 발명에서 상기 융합단백질은 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소), 항원 결합 부위(제6 구성요소), 링커-페이로드(제7 구성요소) 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 구성요소를 추가로 포함할 수 있다.

[440] 구체적으로, 본 발명에 의한 융합단백질은 본 발명의 융합단백질의 최소 단위인 ReleaDome에 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소) 및/또는 항원 결합 부위(제7 구성요소), 또는 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소) 및 링커-페이로드(제7 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 상기 각각의 구성요소들이 추가된 ReleaDome을 "다중 특이적 융합단백질"로 명명하였다. 상기 ReleaDome 및 각각의 구성요소는 링커를 통해 연결될 수 있다. 이때, 사용되는 링커는 제3 링커로, 상술한 바와 동일하다.

[441] 상기 다중 특이적 융합단백질은 적어도 하나 이상의 표적 또는 항원에 결합하는 것일 수 있다.

[442] **제4 구성요소를 포함하는 다중 특이적 융합단백질**

[443] 일 구체예에서 상기 융합단백질은 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 융합단백질은 ReleaDome일 수 있다. ReleaDome은 상술한 바와 동일하다.

[444] 본 발명에서 상기 Fc 영역 또는 이의 변이체를 통해 본 발명에 의한 다중 특이적 융합단백질들의 다중항체조합율(Assembly), 약물 반감기(Pk) 및 효과기능(Effector functions)의 증감을 조절할 수 있으며, 여러 형태의 기능체(Modality structure)의 다중 특이적 융합단백질을 제작할 수 있다.

[445] 이하, 상기 Fc 영역 또는 이의 변이체를 「제4 구성요소」 또는 「D」와 혼용하여 기재하였다.

[446] **- Fc 영역 및 이의 변이체**

[447] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Fc 영역"은 면역글로불린의 Fc 영역을 의미한다. 상기 Fc 영역은 면역글로불린의 중쇄 불변영역 2(CH2) 및 중쇄 불변영역 3(CH3)을 포함하며, 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄의 가변영역, 중쇄 불변영역 1(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)은 포함하지 않는 단백질을 의미한다.

[448] 상기 면역글로불린의 Fc 영역은 야생형 Fc 도메인 뿐만 아니라, Fc 도메인 단편일 수 있다. 예를 들어, 상기 Fc 영역의 단편은 C 말단에서 라이신(K)이 결실된 것일 수 있다. 또는 상기 Fc 영역의 단편은 CH3만 포함하는 것일 수 있다. 상기 면역글로불린은 IgG, IgA, IgE, IgD 또는 IgM일 수 있다. 또한, IgG의 하위 부류인 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 또는 IgA의 하위 부류인 IgA1 또는 IgA2일 수 있다.

[449] 본 명세서에서 사용하는 용어, "Fc 영역 변이체"는 야생형 Fc 영역의 당쇄 형태(Glycosylation pattern)와 다르거나, 야생형 Fc 영역에 비해 증가된 당쇄, 야생형 Fc 영역에 비해 감소한 당쇄, 또는 당쇄가 제거(deglycosylated)된 형태일 수 있다. 또한, 무당쇄(Aglycosylated) Fc 영역도 포함된다. Fc 영역 혹은 변이체는 배양조건 혹은 호스트의 유전자 조작을 통해 조정된 숫자의 시알산(Sialic acid), 퓨코실화(Fucosylation), 또는 당화(Glycosylation)를 갖도록 한 것일 수 있다.

[450] 또한, 화학적 방법, 효소적 방법 및 미생물을 사용한 유전공학적 엔지니어링 방법 등과 같이 통상적인 방법으로 면역글로불린의 Fc 영역의 당쇄를 변형시킬 수 있다. 또한, 상기 Fc 도메인 변이체는 면역글로불린은 IgG, IgA, IgE, IgD 또는 IgM의 Fc 영역이 혼합된 형태일 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역 변이체는 상기 Fc 영역의 일부 아미노산이 치환된 형태일 수 있다.

[451] 상기 치환 및/또는 부가에 의해 도입되는 "아미노산"은 라이신(K), 알라닌(A), 아르기닌(R), 아스파라진(N), 아스파르트산(D), 시스테인(C), 글루타민(Q), 글루탐산(E), 글라이신(G), 히스티딘(H), 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 페닐알라닌(F), 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 트립토판(W), 타이로신(Y) 및 발린(V)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[452] 또한, 상기 Fc 영역 변이체는 새로운 링커가 도입되거나 새로운 도메인으로 치환된 것일 수 있다.

[453] 또한, 상기 Fc 영역 변이체는 놉 구조 또는 홀 구조를 포함할 수 있다

[454] "놉-인투-홀(Knob-into-hole)"은 이중특이적 항체, 다중특이적 항체 또는 이종이량체(Heterodimer)와 같이, 서로 다른 영역에 특이적으로 결합하는 항체를 제조하기 위한 설계 전략이다. 일반적으로, 이러한 기술은 제1 폴리펩타이드의 경계면(가령, 제1 항체 중쇄의 제1 CH3 영역)에 놉(Knob)을 그리고 제2 폴리펩타이드의 경계면(가령, 제2 항체 중쇄의 제2 CH3 영역)에 상응하는 홀(Hole)을 도입하는 것을 포함하고, 그리하여 놉을 홀 내 위치시켜 이종이량체 형성을 촉진시키고 동종이량체 형성을 방해하도록 할 수 있다.

[455] '놉'은 제1 폴리펩타이드의 경계면(가령, 제1 항체 중쇄의 제1 CH3 영역)으로부터의 소형 아미노산 측쇄들을 보다 큰 측쇄들(예컨대, 아르기닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 구축된다. 상기 놉에 동일하거나 유사한 크기의 상보적 '홀'은 제2 폴리펩타이드의 경계면(가령, 제2 항체 중쇄의 제2 CH3 영역)에서 대형 아미노산 측쇄를 보다 작은 측쇄들(예컨대, 알라닌, 세린, 발린 또는 트레오닌)로 대체함으로써 생성된다. 상기 놉 및 홀은 예컨데, 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 부위-특이적 돌연변이를 유발하거나, 펩타이드 합성 단계에서 변경함으로써 생성될 수 있다.

[456] Fc 영역의 놉-인투-홀 기술의 예로는 WO2014084607A1 및 WO2018059502A1 등에 기재된 변이들을 예시할 수 있다. WO2014084607A1 및 WO2018059502A1의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 삽입한다(incorporated by reference). WO2014084607A1는 예를 들면 CH3 도메인에 (a-1) 일 CH3 도메인의 Lys409에서 치환된 트립토판(W)과 다른 일 CH3 도메인의 Asp399에서 치환된 발린(V) 및 Phe405에서 치환된 트레오닌(T)의 결합; 및 (a-2) 일 CH3 도메인의 Tyr349에서 치환된 세린(S)과 다른 일 CH3 도메인의 Glu357에서 치환된 트립토판(W)의 결합을 포함하고, 이에 덧붙여 (b-1) 일 CH3 도메인의 Lys360에서 치환된 글루탐산(E)과 다른 일 CH3 도메인의 Gln347에서 치환된 아르기닌(R)의 결합; 및 (b-2) 일 CH3 도메인의 Gln347에서 치환된 글루탐산(E) 및 Lys360에서 치환된 글루탐산

과 다른 일 CH3 도메인의 Gln347에서 치환된 아르기닌(R)의 결합을 더 포함할 수 있는 CH3 도메인의 변이를 기재하고 있다. 여기에서, 상기 아미노산 잔기의 위치는 EU index에 따른다. WO2018059502A1는 예를 들면, Fc 도메인의 변이는 하기 a)-e)에서 각각 선택된 하나 또는 그 이상의 변이를 포함하는 변이를 기재하고 있다: a) L351G, L351Y, L351V, L351P, L351D, L351E, L351K, 또는 L351W; b) T366L, T366P, T366W, 또는 T366V; c) D399C, D399N, D399I, D399G, D399R, D399T, 또는 D399A; d) Y407L, Y407A, Y407P, Y407F, Y407T, 또는 Y407H; 및 e) K409C, K409P, K409S, K409F, K409V, K409Q, 또는 K409R. 여기에서, 상기 아미노산 잔기의 위치는 EU index에 따른다.

[457] 하기 표 9는 본 명세서에서 기술한 여러 융합단백질들의 Fc 영역 또는 이의 변이체의 아미노산 서열을 나타낸 것이다. 예시적인 구체예에 따른 융합단백질들은 이들을 포함하거나 이들로 이루어진 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함할 수 있다. 하기 아미노산 서열을 N 말단에서 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[458] [표9]

제4 구성요소			
Part Number	유형	Variant	Heavy chain
DDH1	IgG1 (CH2/CH3)	WT	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 249)
DDH2	IgG1 (CH2/CH3)	Variant -LALA	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 250)
DDH3	IgG1 (CH2/CH3)	Variant -LALAPG	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 251)
DDH4	IgG1 (CH2/CH3)	Variant - LALAPG-knob	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 252)
DDH5	IgG1 (CH2/CH3)	Variant - LALAPG-hole	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 253)
DDH6	IgG1(CH3)	WT	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 254)
DDH7	IgG1 (CH3)	variant	APEAAGGPGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 255)
DDH8	IgG1 (CH3)	Variant -knob	APEAAGGPGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY

[459]

			TQKSLSLSPGK(서열번호 256)
DDH9	IgG1 (CH3)	Variant -hole	APEAAGGPGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 257)
DDH10	IgG2 (CH2/CH3)	WT	APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK(서열번호 258)
DDH11	IgG4 (CH2/CH3)	WT	APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK(서열번호 259)
DDH12	IgG4(CH3)	IgG1-Variant	APELLGGPGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 260)

[460] 상기 융합단백질 및 Fc 영역 또는 이의 변이체는 링커를 통해 결합될 수 있다. 이때, 상기 융합단백질은 ReleaDome일 수 있다. ReleaDome은 상술한 바와 동일하다.

[461] 구체적으로, Fc 영역 또는 이의 변이체는 상기 제1 구조체의 C 말단에 링커를 통해 결합될 수 있다.

[462] 보다 구체적으로 하기 구조식 (I') 및 (II)를 포함할 수 있다.

[463] N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-Fc 영역 또는 이의 변이체-C' (I'); 및

[464] N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)

[465] 이때, 상기 구조식 (I') 및 (II)에 있어서,

[466] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[467] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[468] 상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[469] 상기 T1''은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[470] 상기 T1' 및 T1''은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,

[471] 상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[472] 상기 I1''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[473] 상기 I1' 및 I1"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,

[474] 상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[475] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,

[476] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[477] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[478] 상기 L1, L2', L2", L3 및 L5는 펩타이드 링커이며, 이때, L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[479] 상기 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[480] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역, 경쇄 불변영역, Fc 영역 및 이의 변이체는 상술한 바와 동일하다.

[481] 상기 L1 및 L3은 제1형 비절단성 링커이고, L2' 및 L2"은 제1 링커일 수 있다. 제1형 비절단성 링커, 제1 링커, 제2 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[482] 상기 구조식 (I')의 제6 구조체 및 제2 구조체의 결합은 i) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[483] 구체적으로, Fc 영역 또는 이의 변이체는 상기 제4 구조체의 C 말단에 링커를 통해 연결된 것일 수 있다.

[484] 보다 구체적으로, 하기 구조식 (IV') 및 (V)를 포함할 수 있다.

[485] N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L9)-Fc 영역 또는 이의 변이체-C' (IV');

[486] N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)

[487] 이때, 상기 구조식 (IV') 및 (V)에 있어서,

[488] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[489] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[490] 상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,

[491] 상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[492] 상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[493] 상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,

[494] 상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[495] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,

[496] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[497] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[498] 상기 L7, L8 및 L9는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[499] 상기 f, g 및 h는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[500] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역, 경쇄 불변영역, 및 Fc 영역 및 이의 변이체는 상술한 바와 동일하다.

[501] 상기 L7은 제1 링커이고, L8은 제1형 비절단성 링커이며, L9은 제3 링커일 수 있다. 제1형 비절단성 링커, 제1 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[502] 상기 구조식 (IV')의 제7 구조체 및 제5 구조체의 결합은 i) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[503] 본 발명에서 상기 제6 구조체 또는 제7 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질은 페이로드를 추가로 포함할 수 있다. 상기 페이로드는 본 발명의 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예에서 제4 구성요소인 Fc 영역 또는 이의 변이체의 특정 위치 또는 불특정 위치에 연결되어 융합단백질-약물 접합체의 기능체를 형성할 수 있다. 이때, Fc 영역 또는 이의 변이체와 페이로드는 링커를 통해 연결될 수 있다. 상기 링커는 제2 링커일 수 있다.

[504] 상기 다중 특이적 융합단백질 및 페이로드는 공지된 기술들을 이용하여 접합할 수 있다. 예를 들어, Mylotarg® 및 Besponsa®에 사용된 라이신(K)과 AcBut-calicheamicin의 연결 기술, Kadcyla®에 사용된 라이신(K)과 SMCC-DM1의 연결 기술, Adcetris®, Polivy®, Padcev®, Enhertu®, Trodelvy® 및 Blenrep® 등에 사용한 Thiol-maleimide 기술 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이외에도 변형된 시스테인을 이용한 THIOMAB™ 기술, Dibromomethylquinoxaline 작용기를 이용한 C-Lock™, Pictet-Spengler 반응을 이용한 SMARTag™, Azidosugar를 이용한 GlycoConnect™, Prenyltransferase를 사용한 ConjuAll™, Sortase를 이용한 SMAC-Technology™ 및 Transglutaminase를 이용한 글루타민의 결합기술 등을 이용할 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[505] 또한, 제6 구조체 또는 제7 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질은 추가로 펩타이드 모티프를 포함할 수 있다. 이때, 상기 펩타이드 모티프는 제6 구조체 또는 제7 구조체의 Fc 영역 또는 이의 변이체의 C 말단에 링커를 통해 연결된 것일 수 있다. 상기 제6 구조체 또는 제7 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 펩타이드 모티프를 포함하는 경우, 상기 제7 구성요소는 효소반응을 통

해 펩타이드 모티프에 결합될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 펩타이드 모티프는 CAAX 모티브를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 아미노산 서열 CVIM(서열번호 267)을 포함할 수 있다. 이때, 상기 제1형 비절단성 링커는 GGGGGGG(서열번호 266)일 수 있다. 상기 페이로드, 링커, 펩타이드 모티프 및 제7 구성요소는 상술한 바와 동일하다.

[506] **제4 구성요소 및 제6 구성요소를 포함하는 다중 특이적 융합단백질**

[507] 본 발명에서 상기 융합단백질은 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소), 및 항원 결합 부위(제6 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다.

[508] 구체적으로, 제6 구조체의 C 말단에 링커를 통해 항원 결합 부위가 연결된 것일 수 있다.

[509] 보다 구체적으로, 하기 구조식 (I") 및 (II)를 포함하는 것일 수 있다.

[510] N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-Fc 영역 또는 이의 변이체-(L6)e-O-C' (I"); 및

[511] N'-T1"-((L1)a-CR2)b-(L2")-I1"-((L3)c-CR4)d-C' (II)

[512] 이때, 상기 구조식 (I") 및 (II)에 있어서,

[513] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[514] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[515] 상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[516] 상기 T1"은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[517] 상기 T1' 및 T1"은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,

[518] 상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[519] 상기 I1"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[520] 상기 I1' 및 I1"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,

[521] 상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[522] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,

[523] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[524] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[525] 상기 O는 항원 결합 부위이며,

[526] 상기 L1, L2', L2", L3, L5 및 L6은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이며, 이때, L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[527] 상기 a, b, c, d 및 e는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[528] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역, 경쇄 불변영역, 및 Fc 영역 및 이의 변이체는 상술한 바와 동일하다.

[529] 상기 L1, L3 및 L6은 제1 링커로서 구체적으로 제1형 비절단성 링커이고, L2' 및 L2"은 제1 링커일 수 있다. 상기 L5는 제3 링커일 수 있다. 제1형 비절단성 링커, 제1 링커, 제2 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[530] 이때, 상기 구조식 (I")의 제8 구조체, 및 제2 구조체의 결합은 i) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[531] 구체적으로, 상기 융합단백질은 제7 구조체의 C 말단에 링커를 통해 항원 결합 부위가 연결된 것일 수 있다.

[532] 보다 구체적으로, 하기 구조식 (IV") 및 (V)를 포함할 수 있다.

[533] N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L9)-Fc 영역 또는 이의 변이체-(L10)i-P-C' (IV");

[534] N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)

[535] 이때, 상기 구조식 (IV") 및 (V)에 있어서,

[536] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[537] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[538] 상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,

[539] 상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[540] 상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[541] 상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,

[542] 상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[543] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,

[544] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[545] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[546] 상기 P는 항원 결합 부위이며,

[547] 상기 L7, L8, L9 및 L10은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[548] 상기 f, g, h 및 i는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[549] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역, 경쇄 불변영역 및 Fc 영역 및 이의 변이체는 상술한 바와 동일하다.

[550] 상기 L7은 제1 링커이고, L8 및 L10은 제1형 비절단성 링커이며, L9는 제3 링커일 수 있다. 제1형 비절단성 링커, 제1 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[551] 이때, 상기 구조식 (IV")의 제9 구조체 및 제5 구조체의 결합은 i) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH) 및 경쇄 가변영역(VL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[552] **- 항원 결합 부위**

[553] 상기 항원 결합 부위는 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위일 수 있다. 상기 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질은 상술한 바와 동일하다. 상기 항원은 제1 표적 및/또는 제2 표적과 동일하거나 상이한 것일 수 있다.

[554] 상기 항원 결합 부위의 일 예로, 항체 또는 이의 단편(예를 들어, Fv, scFv, VHH, Fab), 펩타이드(Peptide), 압타머(Aptamer) 등일 수 있고, 상기 제2 도메인의 항원이 될 수 있는 타겟의 자연계에 존재하는 Counterpart/ligand의 일부 또는 전부가 포함된 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 상기 항체 및 이의 단편은 상술한 바와 동일하다. 보다 바람직하게 scFv일 수 있다.

[555] 또한, 상기 항원의 일 예로, CLDN18.2 또는 PD-L1일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[556] 일 구체예에서 상기 항원 결합 부위는 CLDN18.2에 결합하는 항체인 Zolbetuximab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 968의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 971의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 항원 결합 부위는 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[557] 일 구체예에서 상기 항원 결합 부위는 PD-L1에 결합하는 항체인 Atezolizumab의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로 서열번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680

의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 984의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역;을 포함할 수 있다. 이때, 상기 중쇄 가변영역은 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역은 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 항원 결합 부위는 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[558] 하기 표 10은 본 명세서에서 기술한 여러 다중 특이적 융합단백질들의 항원 결합 부위(제6 구성요소)로 설명한 항체 단편의 폴리펩타이드 서열을 나타낸 것이다. 예시적인 구체예에 따른 융합단백질들은 이들 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드 서열은 N 말단에서 C 말단 방향으로 순차적으로 기재하였다.

[559] 본 명세서에서 상기 제6 구성요소의 항원 결합 부위를 "UNIT2'"로 명명하고 이하, 상기 항원 결합 부위는 「제6 구성요소」 또는 「F」와 혼용하여 기재하였다.

[560] [표10]

제6 구성요소: 항원 결합 부위(scFv)			
Part Number	Target of part F	Clone Name; UNIT2'	Amino acid sequence
F1	Claudin18.2	Zolbetuximab	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRSWRGNSFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK(서열번호 268)
F2	PD-L1	Atczolizumab	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 238)

[561]

[562] **제6 구성요소를 포함하는 다중 특이적 융합단백질**

[563] 본 발명에서 상기 융합단백질은 항원 결합 부위(제6 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 융합단백질은 ReleaDome일 수 있다. 상기 융합단백질 및 항원 결합 부위는 링커를 통해 연결되는 것일 수 있으며, 상기 링커는 제3 링커일 수 있다. 또한 상기 항원 결합 부위는 항체의 가변영역일 수 있으며, 구체적으로 항체의 중쇄 가변영역 또는 경쇄 가변영역일 수 있다. 상기 제3 링커, 항체, 가변영역, 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 상술한 바와 동일하다.

[564] 구체적으로, 상기 항원 결합 부위는 제1 구조체의 C 말단에 제3 링커를 통해 항체의 가변영역과 결합될 수 있다.

[565] 보다 구체적으로, 하기 구조식 (I''') 및 (II)를 포함할 수 있다.

[566] N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-(L18)s-Q'-C' (I'''); 및

[567] N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)

[568] 이때, 상기 구조식 (I''') 및 (II)에 있어서,

[569] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[570] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[571] 상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[572] 상기 T1''은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[573] 상기 T1' 및 T1''은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,

[574] 상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[575] 상기 I1''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[576] 상기 I1' 및 I1''은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,

[577] 상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[578] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,

[579] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[580] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[581] 상기 Q'은 제3 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH)이고,

[582] 상기 L1, L2', L2'', L3, L5 및 L18은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이며, 이때, L2는 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[583] 상기 a, b, c, d 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 b 및 d는 동일하다.

[584] 또는, 하기 구조식 (I'''') 및 (II)를 포함할 수 있다.

[585] N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-(L18)s-Q''-C' (I''''); 및

[586] N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)

[587] 이때, 상기 구조식 (I'''') 및 (II)에 있어서,

[588] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[589] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[590] 상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[591] 상기 T1''은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[592] 상기 T1' 및 T1''은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,

[593] 상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[594] 상기 I1"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[595] 상기 I1' 및 I1"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,

[596] 상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[597] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,

[598] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[599] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[600] 상기 Q"은 제3 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL)이고,

[601] 상기 L1, L2', L2", L3, L5 및 L18은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이며, 이때, L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[602] 상기 a, b, c, d 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 b 및 d는 동일하다.

[603] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역 및 경쇄 불변영역은 상술한 바와 동일하다.

[604] 상기 제3 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역인 Q' 및 Q"은 결합하여 동일한 항원(Q, 제3 표적)에 결합하는 항원 결합 부위를 형성할 수 있다. 상기 항원은 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질일 수 있다. 상기 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질은 상술한 바와 동일하다. 또한, 상기 제3 표적은 상기 제1 표적 및/또는 제2 표적과 동일하거나 상이한 것일 수 있다.

[605] 상기 L1, L3 및 L18은 각각 독립적으로 제1형 비절단성 링커이고, L2' 및 L2"은 제1형 비절단성 링커 또는 제1형 절단성 링커일 수 있다. 또한, 상기 L5는 제3 링커일 수 있다.

[606] 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질, 제1 링커, 제1형 절단성 링커 및 제1형 비절단성 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[607] 상기 구조식 (I'")의 제11 구조체, 또는 구조식 (I'"")의 제12 구조체 및 제2 구조체의 결합은 i) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I' 및 I" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) CR3 및 CR4의 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I1' 및 I1" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[608] 상기 항원 결합 부위는 제4 구조체의 C 말단에 제3 링커를 통해 항체의 가변영역과 결합될 수 있다.

[609] 구체적으로, 하기 구조식 (IV''') 및 (V)를 포함할 수 있다.

[610] N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L9)-(L19)t-S'-C' (IV''');

[611] N'-I2''-((L8)f-CR2)h-C' (V)

[612] 이때, 상기 구조식 (IV''') 및 (V)에 있어서,

[613] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[614] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[615] 상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,

[616] 상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[617] 상기 I2''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[618] 상기 I2' 및 I2''은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,

[619] 상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[620] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,

[621] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[622] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[623] 상기 S'은 제4 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH)이고,

[624] 상기 L7, L8, L9 및 L19는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[625] 상기 f, g, h 및 t는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[626] 또는, 하기 구조식 (IV'''') 및 (V)를 포함할 수 있다.

[627] N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L10)-(L19)t-S''-C' (IV'''');

[628] N'-I2''-((L8)f-CR2)h-C' (V)

[629] 이때, 상기 구조식 (IV'''') 및 (V)에 있어서,

[630] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[631] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[632] 상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,

[633] 상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[634] 상기 I2''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[635] 상기 I2' 및 I2''은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,

[636] 상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[637] 이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,

[638] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[639] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[640] 상기 S"은 제4 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL)이고,

[641] 상기 L7, L8, L10 및 L19는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,

[642] 상기 f, g, h 및 t는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[643] 상기 제1 표적, 제2 표적, 중쇄 가변영역, 경쇄 가변영역, 중쇄 불변영역 및 경쇄 불변영역은 상술한 바와 동일하다.

[644] 상기 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역인 S' 및 S"은 결합하여 동일한 항원(S, 제4 표적)에 결합하는 항원 결합 부위를 형성할 수 있다. 상기 항원은 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질일 수 있다. 상기 항원은 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질은 상술한 바와 동일하다. 또한, 상기 제4 표적은 상기 제1 표적 및/또는 제2 표적과 동일하거나 상이한 것일 수 있다.

[645] 상기 L7은 제1 링커이고, L8은 제1형 비절단성 링커이며, L10은 제3 링커일 수 있다.

[646] 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질, 제1 링커, 제1형 절단성 링커 및 제1형 비절단성 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[647] 상기 구조식 (IV"')의 제13 구조체, 또는 구조식 (IV"")의 제14 구조체 및 제5 구조체의 결합은 i) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, ii) I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH) 및 경쇄 가변영역(VL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어지거나, iii) 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 불변영역(CL)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합 및 I2' 및 I2" 내의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)에 존재하는 시스테인(Cys)에 의한 이황화 결합을 통해 이루어질 수 있다.

[648] **<융합단백질 이량체>**

[649] 본 발명의 다른 측면은 상기 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체를 제공한다.

[650] 이때, 상기 융합단백질은 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 다중 특이적 융합단백질은 상술한 바와 동일하다.

[651] **다중 특이적 융합단백질 동종이량체**

[652] 본 발명에서 상기 융합단백질 이량체는 동종이량체일 수 있다.

[653] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 동일한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 동일한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질

이량체는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 동일한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 동일한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 제2 구조체, 제5 구조체 내지 제9 구조체는 상술한 바와 동일하다.

[654] **다중 특이적 융합단백질 이종이량체**

[655] 상기 융합단백질 이량체는 이종이량체일 수 있다.

[656] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 상이한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 상이한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 상이한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 상이한 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다.

[657] 또한, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 또는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 또는 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 이때, 상기 구조체들의 제1 표적은 각각 동일하거나 상이할 수 있고, 제2 표적은 각각 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 제2 구조체, 제5 구조체 내지 제9 구조체는 상술한 바와 동일하다.

[658] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 상기 융합단백질 이량체는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[659] 구체적으로, 상기 융합단백질 이량체는 제11 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 또는 제13 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제12 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 또는 제14 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 이때, 상기 구조체들의 제1 표적은 각각 동일하거나 상이할 수 있고, 제2 표적은 각각 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 항원 결합 부위인 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역은 결합하여 동일한 항원에 결합하는 결합 부

위를 형성할 수 있다. 상기 제2 구조체, 제5 구조체, 제11 구조체 내지 제14 구조체는 상술한 바와 동일하다.

[660] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제11 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제12 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서 상기 융합단백질 이량체는 제11 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제14 폴리구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제13 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제12 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서 상기 융합단백질 이량체는 제13 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제14 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[661] 구체적으로, 상기 융합단백질 이량체는 상기 다중 특이적 융합단백질 및 하기 구조식 (VI) 및 구조식 (VII)를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[662] N'-I3'-(L11)k-CR1-(L12)-Fc 영역 또는 이의 변이체-((L13)l-V)m-C' (VI); 및

[663] N'-I3''-(L11)k-CR2-C' (VII)

[664] 이때, 상기 구조식 (VI) 및 (VII)에 있어서,

[665] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[666] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[667] 상기 I3'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

[668] 상기 I3''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

[669] 상기 I3' 및 I3''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I3)를 형성하며,

[670] 상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

[671] 이때, 상기 CR1 및 CR2는 동일하지 않고,

[672] 상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

[673] 상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

[674] 상기 V는 항원 결합 부위,

[675] 상기 L11, L12 및 L13은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고,

[676] 상기 k, l 및 m은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[677] 상기 L11 및 L13은 제1형 비절단성 링커이고, L12는 제3 링커일 수 있다. 또한, 상기 구조식 (VI) 및 구조식 (VII)에서 제2 표적 및 항원 결합 부위는 각각 상기 다중 특이적 융합단백질의 제2 표적 및 항원 결합 부위와 동일하거나 상이할 수 있다. 제2 표적, 항원 결합 부위, 항체 단편, 제1형 비절단성 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[678] 이하, 본 명세서에서 상기 구조식 (VI)의 구조체를 제15 구조체, 구조식 (VII)의 구조체를 제16 구조체로 기재하였다. 이때, 상기 제15 구조체를 포함하는 융합단

백질은 페이로드를 추가로 포함할 수 있다. 상기 페이로드는 링커를 통해 연결될 수 있으며, 상기 링커는 제2 링커일 수 있다. 또한, 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 추가로 펩타이드 모티프를 포함할 수 있다. 이때, 상기 펩타이드 모티프는 제15 구조체의 Fc 영역 또는 이의 변이체의 C 말단; 또는 제16 구조체의 경쇄 불변영역(CL)의 C 말단에 링커를 통해 연결된 것일 수 있다. 상기 제15 구조체 또는 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 펩타이드 모티프를 포함하는 경우, 상기 제7 구성요소는 효소반응을 통해 펩타이드 모티프에 결합될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 펩타이드 모티프는 CAAX 모티브를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 아미노산 서열 CVIM(서열번호 267)을 포함할 수 있다. 이때, 상기 제1형 비절단성 링커는 GGGGGGG(서열번호 266)일 수 있다. 상기 페이로드, 제2 링커, 링커, 펩타이드 모티프 및 제7 구성요소는 상술한 바와 동일하다.

[679] 보다 구체적으로, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 및 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 다중 특이적 융합단백질; 및 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[680] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[681] 구체적으로, 상기 융합단백질 이량체는 상기 다중 특이적 융합단백질 및 하기 구조식 (VIII)을 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[682] N'-I3'''-(L14)-Fc 영역 또는 이의 변이체-((L15)n-W)o-C' (VIII)

[683] 이때, 상기 구조식 (VIII)에 있어서,

[684] 상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

[685] 상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

[686] 상기 I3'''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 항체 단편이고,

[687] 상기 W는 항원 결합 부위이며,

[688] 상기 L14 및 L15는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고,

[689] 상기 n 및 o는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[690] 상기 L14는 제3 링커이고, L15는 제1형 비절단성 링커일 수 있다.

[691] 또한, 상기 구조식 (VIII)에서 제2 표적 및 항원 결합 부위는 각각 상기 다중 특이적 융합단백질의 제2 표적 및 항원 결합 부위와 동일하거나 상이할 수 있다. 제2 표적, 항원 결합 부위, 항체 단편, 제1형 절단성 링커 및 제3 링커는 상술한 바와 동일하다.

[692] 이하, 본 명세서에서 상기 구조식 (VIII)의 구조체를 제3 구조체로 기재하였다. 이때, 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 페이로드를 추가로 포함할 수 있다. 상기 페이로드는 링커를 통해 연결될 수 있으며, 상기 링커는 제3 링커일 수 있다. 또한, 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 추가로 펩타이드 모티프를 포함할 수 있다. 이때, 상기 펩타이드 모티프는 제3 구조체의 Fc 영역 또는 이의 변이체의 C 말단에 링커를 통해 연결된 것일 수 있다. 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 펩타이드 모티프를 포함하는 경우, 상기 제7 구성요소는 효소반응을 통해 펩타이드 모티프에 결합될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 펩타이드 모티프는 CAAX 모티브를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 아미노산 서열 CVIM(서열번호 267)을 포함할 수 있다. 이때, 상기 제1형 비절단성 링커는 GGGGGGG(서열번호 266)일 수 있다. 상기 페이로드, 제3 링커, 링커, 펩타이드 모티프 및 제7 구성요소는 상술한 바와 동일하다.

[693] 보다 구체적으로 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질, 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 및 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 다중 특이적 융합단백질; 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[694] 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제6 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제8 구조체 및 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제7 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 융합단백질 이량체는 제9 구조체 및 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질; 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다.

[695] **융합단백질 이량체의 구체예**

[696] **- ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 이량체**

[697] 도 3a에 나타낸 바와 같이, ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[698] 구체적으로, 상기 제6 구조체는 다중 특이적 융합단백질은 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 항체

의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 CL은 추가로 제1형 비절단성 단백질 및 펩타이드 모티프를 추가로 포함할 수 있다.

[699] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-HER2]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[700] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[701] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다.

[702] 일 구체예에서, 서열번호 991의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 992의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 993의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 994의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 995의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 996의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 997의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 998의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 999의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1001의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1002의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1003의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1004의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1005의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1006의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1007의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1009의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것

일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1011의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1012의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1013의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1014의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1015의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1016의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1017의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1018의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1019의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1020의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1021의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1022의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1023의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1024의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1025의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1026의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1027의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1028의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1029의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1030의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1031의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1032의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1033의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1034의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1035의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1036의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1037의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1038의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1039의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1040의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1041의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1042의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1043의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1044의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1045의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1046의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1047의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1048의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1049의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1050의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1051의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1052의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1053의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1054의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1055의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1056의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1057의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1058의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1059의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1060의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1061의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1062의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1063의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1064의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1065의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1066의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1067의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1068의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1069의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1070의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1071의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1072의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1073의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1074의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1075의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1076의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1077의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1078의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1079의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1080의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1081의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1082의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1083의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1084의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1085의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1086의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1087의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1088의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1089의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1090의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1091의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1092의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1093의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1094의 아미노산 서열을

포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1095의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1096의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1097의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 1098의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1099의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1100의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1101의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1102의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1105의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1106의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1107의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1108의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[703] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-CD47]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[704] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[705] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CD47에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다.

[706] 일 구체예에서, 서열번호 1109의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1111의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1113의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1114의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1115의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1116의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1117의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1118의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일

수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1121의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1122의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1123의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1124의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1125의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1126의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1127의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1128의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1129의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1130의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1131의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1132의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1133의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1134의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1135의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1136의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[707] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[708] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[709] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질은 경쇄 불변영역(CL)의 C 말단으로 제1형 비절단성 링커 및 펩타이드 모티프를 순차적으로 포함할 수 있다.

[710] 일 구체예에서, 서열번호 1137의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1138의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1139의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호

1141의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1142의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1143의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1144의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1145의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1146의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1147의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1148의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1149의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1150의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1151의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1152의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1153의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1154의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1155의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1158의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1159의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1160의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1161의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1162의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1164의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1165의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1166의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1168의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1170의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1171의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1172의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1174의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1176의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1178의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1179의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1180의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1181의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1182의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예

에서, 서열번호 1183의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1184의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1185의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1186의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1187의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1159의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1189의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1191의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1192의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1193의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1194의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1195의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1196의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1199의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1201의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1203의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1205의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1207의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[711] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-DLK1]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[712] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 DLK1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[713] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, DLK1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영

역(VL1), 제1형 절단성 링커, DLK1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질은 경쇄 불변영역(CL)의 C 말단으로 제1형 비절단성 링커 및 퓁타이드 모티프를 순차적으로 포함할 수 있다.

[714] 일 구체예에서, 서열번호 1209의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1210의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1211의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1212의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1213의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1215의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1216의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1218의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1220의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1222의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1224의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1226의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1209의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1227의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1211의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1213의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1229의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1215의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 1230의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1231의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1232의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1233의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1234의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1235의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1236의

아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1237의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1238의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1239의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[715] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-CLDN18.2]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[716] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CLDN18.2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[717] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CLDN18.2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CLDN18.2에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[718] 일 구체예에서, 서열번호 1240의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1241의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1242의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1243의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[719] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-TEM8]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[720] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역, 중쇄 불변영역, 경쇄 가변영역 및 경쇄 불변영역을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 이때,

[721] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, TEM8에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다

중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[722] 일 구체예에서, 서열번호 1244의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1245의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[723] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-FAPα]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[724] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 FAPα에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[725] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, FAPα에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, FAPα에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[726] 일 구체예에서, 서열번호 1246의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1247의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[727] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-EpCAM]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[728] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EpCAM에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[729] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EpCAM에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EpCAM에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[730] 일 구체예에서, 서열번호 1248의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1249의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[731] **- <u>ReleaDome[항-ANXA1-항-PD-1]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질</u>**

[732] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 PD-1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[733] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, PD-1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, PD-1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[734] 일 구체예에서, 서열번호 1250의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1251의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[735] **- <u>ReleaDome[항-ANXA1-항-PD-L1]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질</u>**

[736] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[737] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[738] 일 구체예에서, 서열번호 1252의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1253의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[739] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-Aβ protofibrils]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[740] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[741] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[742] 일 구체예에서, 서열번호 1254의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1255의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[743] - **ReleaDome[항-TEM8-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[744] 상기 다중 특이적 융합단백질은 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[745] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 TEM8에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[746] 일 구체예에서, 서열번호 1256의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1257의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[747] - **ReleaDome[항-TEM8-항-ANXA1]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[748] 상기 다중 특이적 융합단백질은 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[749] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 TEM8에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[750] 일 구체예에서, 서열번호 1258의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1259의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다

[751] - **ReleaDome[항-Albumin-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[752] 상기 다중 특이적 융합단백질은 Albumin에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[753] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 Albumin에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 Albumin에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[754] 일 구체예에서, 서열번호 1260의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1261 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[755] - **ReleaDome[항-KDR(VEGFR2)-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[756] 상기 다중 특이적 융합단백질은 KDR(VEGFR2)에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및

EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[757] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 KDR(VEGFR2)에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 KDR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[758] 일 구체예에서, 서열번호 1262의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1263의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[759] - **ReleaDome[항-PSMA-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[760] 상기 다중 특이적 융합단백질은 PSMA에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[761] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 PSMA에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 PSMA에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[762] 일 구체예에서, 서열번호 1264의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1265의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[763] - **ReleaDome[항-ICAM1-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[764] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ICAM1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구

성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[765] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ICAM1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ICAM1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[766] 일 구체예에서, 서열번호 1266의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1267의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[767] - **ReleaDome[항-FAPα-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[768] 상기 다중 특이적 융합단백질은 FAPα에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[769] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 FAPα에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 FAPα에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[770] 일 구체예에서, 서열번호 1268의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1269의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[771] - **ReleaDome[항-B7H3-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[772] 상기 다중 특이적 융합단백질은 B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[773] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 B7H3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역(인간 IgG1) 내 CH2의 아미노산이 L234A/L235A(LALA)로 치환된 형태일 수 있다.

[774] 일 구체예에서, 서열번호 1270의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1271의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[775] **- ReleaDome을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[776] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체의 폴리펩타이드를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[777] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 또한, 상기 융합단백질은 페이로드(제7 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다.

[778] 상기 형태의 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체를 을 본 명세서에서 "ReleaBody"으로 명명하였다. 상기 ReleaBody는 제3 링커에 형성되는 이황화 결합의 갯수에 따라 각각 "ReleaBody-RB"(2개) 및 "ReleaBody-RC"(3개)로 명명하였다.

[779] **- <u>ReleaDome[항-ANXA1-항-HER2]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질</u>**

[780] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[781] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 HER2에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특

이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 융합단백질은 페이로드(제7 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다.

[782] 일 구체예에서, 서열번호 1272의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1273의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1274의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1275의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1276의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1277의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1278의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1279의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1280의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1281의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1282의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1277의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1283의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1284의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1285의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1286의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1287의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1279의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1288의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1281의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1289의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1284의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1290의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1286의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[783] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-CTLA4]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[784] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CTLA4에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[785] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CTLA4에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 CTLA4

에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다.

[786] 일 구체예에서, 서열번호 1291의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1292의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1293의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1294의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1295의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1296의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1297의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1298의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1300의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1302의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1304의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1306의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[787] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-CD47]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[788] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[789] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 CD47에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다.

[790] 일 구체예에서, 서열번호 1307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1308의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1310의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호

1311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1312의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1314의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1316의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1318의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1320의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1322의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1324의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1326의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1328의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1330의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[791] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[792] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[793] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 융합단백질은 페이로드(제7 구성요소)를 추가로 포함할 수 있다.

[794] 일 구체예에서, 서열번호 1331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1332의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1334의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호

1335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1336의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1338의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1340의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1342의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1344의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1346의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1348의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1350의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[795] - **ReleaDome[항-ANXA1-항-B7H3]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[796] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[797] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 B7H3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다.

[798] 일 구체예에서, 서열번호 1351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1352의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1354의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1355의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1356의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 서열번호 1357의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1358의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[799] **- ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 변형체 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[800] **- ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 [DVD-Ig CrossMab, KIH, Single arm-cleavable] 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[801] 도 13a에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 이종이량체일 수 있다.

[802] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[803] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 중 제1 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다.

[804] 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질 중 제2 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 비절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 불변영역(CH1)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환(LALAPG)을 포함할 수 있다. 또한, 상기 CH3는 내에 '놉' 구조 또는 '홀' 구조를 포함할 수 있다. 따라서, 상기 제1 다중 특이적 융합단백질 및 제2 다중 특이적 융합단백질은 상기 Fc 영역 내의 변이를 통해 이량체 형성이 촉진될 수 있다.

[805] 일 구체예에서, 제1 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1359의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1360의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 제2 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1361의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1362의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[806] **- ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 [DVD-Ig asymmetric] 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[807] 도 14a에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 제3 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VI)의 제15 구조체 및 구조식 (VII)의 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[808] 구체적으로, 상기 제3 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 상기 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 융합단백질이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[809] 보다 구체적으로, 상기 제3 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제15 구조체; 및 EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 불변영역(CH1)을 포함하는 제16 구조체가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환(LALAPG)을 포함할 수 있다. 또한, 상기 CH3는 내에 '놉' 구조 또는 '홀' 구조를 포함할 수 있다. 따라서, 상기 제3 다중 특이적 융합단백질 및 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 상기 Fc 영역 내의 변이를 통해 이량체 형성이 촉진될 수 있다.

[810] 일 구체예에서, 제3 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1363의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1364의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 서열번호 1365의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 1366의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함하는 것일 수 있다.

[811] **- ReleaDome을 포함하는 다양한 형태의 다중 특이적 융합단백질 변이체**

[812] 본 발명의 다중 특이적 융합단백질 변이체 이량체의 예시적인 구체예를 도 3a 내지 도 3c 및 표 42에 기재하였다.

[813] - **ST-017**

[814] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (IV')의 제7 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[815] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[816] 보다 구체적으로, ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제7 구조체; 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 제5 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산이 L234A/L235A 치환을 포함할 수 있다.

[817] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1367의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1368의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[818] - **ST-018**

[819] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 구조식 (IV')의 제7 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[820] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[821] 보다 구체적으로, ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제7 구조체; 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 제5 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산이 L234A/L235A 치환을 포함할 수 있다.

[822] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1369의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1370의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[823] - **ST-019**

[824] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 이종이량체일 수 있다.

[825] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL1) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[826] 보다 구체적으로, ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 비절단성 링커, 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산이 L234A/L235A 치환을 포함할 수 있다.

[827] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1371의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1372의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[828] - **ST-020**

[829] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (IV')의 제7 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[830] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 펩타이드를 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[831] 보다 구체적으로, ANXA1에 결합하는 펩타이드, 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역

(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제7 구조체; 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 제5 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 상기 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산이 L234A/L235A 치환을 포함할 수 있다.

[832] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1373의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1374의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[833] - **ST-021**

[834] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[835] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL1) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[836] 보다 구체적으로, TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 TEM8에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산이 L234A/L235A 치환을 포함할 수 있다.

[837] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1375의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1376의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[838] - **ST-022**

[839] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[840] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL1) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링

커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[841] 보다 구체적으로, ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1형 절단성 링커 및 HER2에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[842] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1377의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1378의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[843] - **ST-023**

[844] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[845] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL1) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[846] 보다 구체적으로, TEM8에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 TEM8에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1형 절단성 링커 및 HER2에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다.

[847] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1379의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1380의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[848] - **ST-024**

[849] 도 3a에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 이종이량체일 수 있다.

[850] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3 또는 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2, VH3), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2, VL3) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[851] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 제4 다중 특이적 융합단백질일 수 있다.

[852] 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL3) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 제5 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 상기 제4 다중 특이적 융합단백질 및 제5 다중 특이적 융합단백질은 이종이량체 형성이 촉진될 수 있다.

[853] 일 구체예에서, 상기 제4 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1381의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1382의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제5 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1383의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1384의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[854] - **ST-025**

[855] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VIII)의 제3 구조체의 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[856] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함

하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 제3 구조체의 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 중쇄 가변영역(VH3) 및 경쇄 가변영역(VL3)이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[857] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 또한, 상기 제3 구조체의 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 가변영역(VL3), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다. 상기 다중 특이적 융합단백질 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 이종이량체 형성이 촉진될 수 있다.

[858] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1385의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1386의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[859] - **ST-026**

[860] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[861] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[862] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는

Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다.

[863] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1387의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1388의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[864] - **ST-027**

[865] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[866] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[867] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[868] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1389의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1390의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[869] - **ST-028**

[870] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 이종이량체일 수 있다.

[871] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3 또는 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2, VH3), 및 경쇄 가변영역(VL2, VL3)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[872] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 제6 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL3)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 제7 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 이때, 상기 VH2, VL2, VH3 및 VL3의 각 Kabat numbering 기준으로 VH의 44번 및 VL의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[873] 일 구체예에서, 상기 제6 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1391의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1386의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제7 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1392의 아미노산을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1393의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[874] - **ST-029**

[875] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VIII)의 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[876] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3) 및 경쇄 가변영역(VL3)이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체와 결합된 것일 수 있다.

[877] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역

(VH3), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 가변영역(VL3), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[878] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1391의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1386의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 서열번호 1394의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함하는 것일 수 있다.

[879] - **ST-030**

[880] 도 3a에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 제8 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VI)의 제15 구조체 및 구조식 (VII)의 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[881] 구체적으로, 상기 제8 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL3) 및 경쇄 불변영역(CL)이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[882] 보다 구체적으로, 상기 제8 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제15 구조체; 및 PD-L1에 결합하는 경쇄 가변영역(VL3), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 불변영역(CH1)을 포함하는 제16 구조체가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다.

[883] 일 구체예에서, 상기 제8 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1381의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1382의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 서열번호 1395의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1396의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[884] - **ST-031**

[885] 도 3a에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VIII)의 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[886] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3) 및 경쇄 가변영역(VL3)이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체와 결합된 것일 수 있다.

[887] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 가변영역(VL3), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것일 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다.

[888] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1381의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1382의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 서열번호 1394의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함하는 것일 수 있다.

[889] - **ST-032**

[890] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 제9 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VI)의 제15 구조체 및 구조식 (VII)의 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[891] 구체적으로, 상기 제9 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL3) 및 경쇄 불변영역(CL)이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[892] 보다 구체적으로, 상기 제9 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1 절단성 링커 및 CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제15 구조체; 및 PD-L1에 결합하는 경쇄 가변영역(VL3), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제16 구조체가 결합된 것일 수 있다.

[893] 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[894] 일 구체예에서, 상기 제9 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1397의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1398의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질은 서열번호 1399의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1400의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[895] - **ST-033**

[896] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (VIII)의 제3 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[897] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL1) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링

커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3) 및 경쇄 가변영역(VL3)이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체와 결합된 것일 수 있다.

[898] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1 절단성 링커 및 CD3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 가변영역(VL3), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[899] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1397의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1398의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제3 구조체를 포함하는 융합단백질은 서열번호 1394의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함하는 것일 수 있다.

[900] - **ST-034**

[901] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I''')의 제11 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 제10 다중 특이적 융합단백질 및 구조식 (I'''')의 제12 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 제11 다중 특이적 융합단백질이 결합된 이종이량체일 수 있다.

[902] 구체적으로, 상기 제10 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 항원 결합 부위(제6 구성요소)와 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제11 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결

된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 항원 결합 부위(제6 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[903] 보다 구체적으로, 상기 제10 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 PD-L1에 결합하는 중쇄 가변영역(VH3)을 포함하는 제11 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 제11 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 PD-L1에 결합하는 경쇄 가변영역(VL3)을 포함하는 제12 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, CD3에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[904] 일 구체예에서, 상기 제10 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1401의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1382의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제11 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1402의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1382의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[905] - **ST-035**

[906] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[907] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[908] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체를 포함하는 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역은 CH3만을 포함할 수 있다.

[909] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1403의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1404의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[910] - **ST-036**

[911] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 이종이량체일 수 있다.

[912] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 CD3 또는 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2, VH3)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[913] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커 및 CD3에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체를 포함하는 제12 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커 및 PD-L1에 결합하는 경쇄 가변영역(VL3)을 포함하는 제2 구조체를 포함하는 제13 다중 특이적 융합단백질일 수 있다. 이때, 상기 VH2, VL2, VH3 및 VL3의 각 Kabat numbering 기준으로 VH의 44번 및 VL의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역은 CH3만을 포함할 수 있다.

[914] 일 구체예에서, 상기 제12 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1405의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1386의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제13 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1406의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1393의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[915] - **ST-038**

[916] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[917] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소),

및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[918] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역은 CH3만을 포함할 수 있다.

[919] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1407의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1160의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[920] - **ST-039**

[921] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (I')의 제6 구조체 및 구조식 (II)의 제2 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[922] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL1) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[923] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제6 구조체; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제1 절단성 링커 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 구조체가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역은 CH3만을 포함할 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[924] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1408의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1409의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[925] - **ST-040**

[926] 도 3b에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (IV')의 제 7 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[927] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[928] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제7 구조체; 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제5 구조체가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환을 포함할 수 있다.

[929] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1410의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[930] - **ST-041**

[931] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (IV')의 제 7 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[932] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[933] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제7 구조체; 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제5 구조체가 결합된 것일 수 있다. 상기 Fc 영역 또는 이의 변이체는 CH3만을 포함할 수 있다.

[934] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1411의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1412의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[935] - **ST-042**

[936] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (IV')의 제7 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 동종이량체일 수 있다.

[937] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[938] 보다 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 제7 구조체; 및 EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제5 구조체가 결합된 것일 수 있다. 이때, Kabat numbering 기준으로 VH2의 44번 및 VL2의 100번에 시스테인(Cys)이 도입되어 이황화 결합(Disulfide bond)을 통해 결합될 수 있다. 상기 Fc 영역 또는 이의 변이체는 CH3만을 포함할 수 있다.

[939] 일 구체예에서, 상기 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1413의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[940] - **ST-043**

[941] 도 3c에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 이량체는 구조식 (IV''')의 제13 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 제14 다중 특이적 융합단백질; 및 구조식 (IV'''')의 제14 구조체 및 구조식 (V)의 제5 구조체를 포함하는 제15 다중 특이적 융합단백질 두 개가 결합된 이종이량체일 수 있다.

[942] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소), 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 PD-L1에 결합하는 항원 결합 부위(제6 구성요소)와 결합된 것일 수 있다.

[943] 보다 구체적으로, 상기 제14 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커,

중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 PD-L1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH3)을 포함하는 제13 구조체; 및 CD3에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제5 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제15 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CD3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 PD-L1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL3)을 포함하는 제14 구조체; 및 CD3에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제5 구조체가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 제3 링커는 3개의 이황화 결합을 포함할 수 있다.

[944] 일 구체예에서, 상기 제14 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1414의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1415의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 제15 다중 특이적 융합단백질은 서열번호 1416의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) 및 서열번호 1415의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것일 수 있다.

[945] **<융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드>**

[946] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 상기 융합단백질은 상술한 바와 동일하다.

[947] 본 명세서에서 사용하는 용어, "폴리뉴클레오티드"는 "핵산"이라고도 지칭되며, 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다. 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA일 수 있다.

[948] 구체적으로 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제1 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제4 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제6 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제7 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제8 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제9 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제11 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제12 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제13 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제14 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[949] 이때, 상기 제1 구조체, 제2 구조체, 제4 구조체, 제6 구조체 내지 제9 구조체, 제11 구조체 내지 제 14 구조체의 제1 도메인의 중쇄 가변영역(VH1)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1419 내지 서열번호 1492로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또한, 상기 제1 도메인의 경쇄 가변영역(VL1)은 서열번호 1493 내지 서열번호 1560으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[950] 또한, 상기 제1 구조체, 제2 구조체, 제4 구조체, 제6 구조체 내지 제9 구조체, 제11 구조체 내지 제 14 구조체의 제2 도메인의 중쇄 가변영역(VH2)은 서열번호 1473, 서열번호 1486, 서열번호 1491, 서열번호 1492, 서열번호 1561 내지 서열번호 1586 및 서열번호 1588로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또한, 상기 제2 도메인의 경쇄 가변영역(VL2)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1547, 서열번호 1554, 서열번호 1560 및 서열번호 1589 내지 서열번호 1615로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 제2 도메인은 서열번호 1587의 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[951] 상기 제5 구조체의 제2 도메인의 중쇄 가변영역(VH2)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1473, 서열번호 1486, 서열번호 1491, 서열번호 1492, 서열번호 1561 내지 서열번호 1586 및 서열번호 1588로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역(VL2)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1547, 서열번호 1554, 서열번호 1560 및 서열번호 1589 내지 서열번호 1615로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 제2 도메인은 서열번호 1587의 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[952] 본 발명에서 융합단백질 이량체는 상기 융합단백질 두 개가 결합된 것일 수 있다. 또한, 상기 융합단백질 이량체는 상기 융합단백질 및 제3 구조체를 포함하는 융합단백질, 또는 제15 구조체 및 제16 구조체를 포함하는 융합단백질이 결합된 것일 수 있다. 따라서, 상기 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 제3 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 제15 구조체 및 제16 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 상술한 바와 동일하다. 상기 제3 구조체, 제15 구조체 및 제16 구조체의 중쇄 가변영역(VH2)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1473, 서열번호 1486, 서열번호 1491, 서열번호 1492, 서열번호 1561 내지 서열번호 1586 및 서열번호 1588로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 경쇄 가변영역(VL2)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1547, 서열번호 1554, 서열번호 1560 및 서열번호 1589 내지 서열번호 1615로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기

제2 도메인은 서열번호 1587의 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[953] 또한, 상기 폴리뉴클레오티드는 동일한 폴리펩타이드를 암호화한다면, 하나 이상의 염기가 치환, 결실, 삽입 또는 이들의 조합에 의해 변이될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 서열을 화학적으로 합성하여 제조하는 경우, 당업계에 널리 공지된 합성법, 예를 들어 문헌(Engels and Uhlmann, Angew Chem IntEd Engl., 37:73-127, 1988)에 기술된 방법을 이용할 수 있으며, 트리에스테르, 포스파이트, 포스포르아미다이트 및 H-포스페이트 방법, PCR 및 기타 오토프라이머 방법, 고체 지지체 상의 올리고뉴클레오티드 합성법 등을 들 수 있다.

[954] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1419 내지 서열번호 1615의 폴리뉴클레오티드의 각각의 염기서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 적어도 약 100%의 동일성을 가지는 염기서열을 포함할 수 있다.

[955] 상기 폴리뉴클레오티드는 신호서열(Signal sequence) 또는 리더 서열(Leader sequence)을 코딩하는 핵산을 추가적으로 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용하는 용어, "신호서열"은 목적 단백질의 분비를 지시하는 신호펩티드를 의미한다. 상기 신호펩티드는 숙주 세포에서 번역된 후에 절단된다. 구체적으로, 상기 신호서열은 ER(Endoplasmic reticulum) 막을 관통하는 단백질의 이동을 개시하는 아미노산 서열이다. 상기 신호서열은 당업계에 그 특징이 잘 알려져 있으며, 통상 16 내지 30개의 아미노산 잔기를 포함하나, 그보다 더 많거나 적은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 통상적인 신호 펩티드는 기본 N 말단 영역, 중심의 소수성 영역, 및 보다 극성(Polar)인 C 말단 영역의 세 영역으로 구성된다. 중심 소수성 영역은 미성숙 폴리펩티드가 이동하는 동안 막지질 이중층을 통하여 신호서열을 고정시키는 4 내지 12개의 소수성 잔기를 포함한다. 개시 이후에, 신호서열은 흔히 신호 펩티다아제(Signal peptidase)로 알려진 세포 효소에 의하여 ER의 루멘(Lumen) 내에서 절단된다. 이때, 상기 신호서열은 tPa(Tissue Plasminogen Activation), HSV gDs(Signal sequence of Herpes simplex virus glycoprotein D), 또는 성장 호르몬(Growth hormone)의 분비신호서열일 수 있다. 바람직하게, 포유동물 등을 포함하는 고등 진핵 세포에서 사용되는 분비 신호서열을 사용할 수 있다. 또한, 상기 신호서열은 야생형 신호서열을 사용하거나, 숙주세포에서 발현 빈도가 높은 코돈으로 치환하여 사용할 수 있다.

[956] **<폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터>**

[957] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 상기 융합단백질 및 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 상술한 바와 동일하다.

[958] 구체적으로 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제1 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제4 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제6 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제7 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제8 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제9 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제11 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제12 구조체 및 제2 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제13 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 제14 구조체 및 제5 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 각각 다른 벡터에 포함될 수 있고, 하나의 벡터에 바이시트로닉 형태로 포함될 수 있다. 바람직하게, 각각 다른 벡터에 포함될 수 있다.

[959] 또한, 상기 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 제3 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 제15 구조체 및 제16 구조체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터일 수 있다. 상기 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 상술한 바와 동일하다.

[960] 본 명세서에서 사용하는 용어, "벡터"는 숙주 세포에 도입되어 숙주 세포 유전체 내로 재조합 및 삽입될 수 있다. 또는 상기 벡터는 에피좀으로서 자발적으로 복제될 수 있는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 수단으로 이해된다. 상기 벡터는 선형 핵산, 플라스미드, 파지미드, 코스미드, RNA 벡터, 바이러스 벡터, 미니-염색체 및 이의 유사체들을 포함한다. 바이러스 벡터의 예로는 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[961] 구체적으로, 상기 벡터는 플라스미드 DNA, 파아지 DNA 등이 될 수 있고, 상업적으로 개발된 플라스미드(pUC18, pBAD, pIDTSAMRT-AMP 등), 대장균 유래 플라스미드(pYG601BR322, pBR325, pUC118, pUC119, pcDNA 등), 바실러스 서브틸리스 유래 플라스미드(pUB110, pTP5 등), 효모-유래 플라스미드(YEp13, YEp24, YCp50 등), 파아지 DNA(Charon4A, Charon21A, EMBL3, EMBL4, λgt10,

λgt11, λZAP 등), 동물 바이러스 벡터(레트로바이러스(Retrovirus), 아데노바이러스(Adenovirus), 백시니아 바이러스(Vaccinia virus) 등), 곤충 바이러스 벡터(배큘로바이러스(Baculovirus) 등) 등이 될 수 있다. 상기 벡터는 숙주 세포에 따라서 단백질의 발현량 등이 다르게 나타나므로, 목적에 가장 적합한 숙주 세포를 선택하여 사용함이 바람직하다.

[962] 또한, 상기 플라스미드는 항생제 내성 유전자와 같은 선별 마커를 포함할 수 있고, 플라스미드를 유지하는 숙주 세포는 선택적인 조건하에서 배양될 수 있다.

[963] 본 명세서에서 사용된 용어, 목적 단백질의 "유전자 발현" 또는 "발현"은 DNA 서열의 전사, mRNA 전사체의 번역 및 융합단백질 생산물의 분비를 의미하는 것으로 이해된다. 유용한 발현 벡터는 RcCMV(Invitrogen, Carlsbad) 또는 이의 변이체일 수 있다. 상기 발현 벡터는 포유류 세포에서 목적 유전자의 연속적인 전사를 촉진하기 위한 인간 CMV(Cytomegalovirus) 프로모터 및 전사 후 RNA의 안정 상태 수준을 높이기 위한 우태 성장 인자(Bovine growth hormone) 폴리아데닐레이션 신호서열을 포함할 수 있다.

[964] **<형질전환 세포>**

[965] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로 형질전환된 세포를 제공한다. 이때, 융합단백질, 폴리뉴클레오티드 및 벡터는 상술한 바와 동일하다.

[966] 본 명세서에서 사용하는 용어, "형질전환 세포"는 재조합 발현 벡터가 도입될 수 있는 원핵세포 및 진핵세포를 나타낸다. 또한, 상기 형질전환 세포는 단리된 형질전환된 세포를 의미할 수 있다. 상기 형질전환 세포는 벡터를 숙주 세포에 도입하여 형질전환시킴으로써 제작할 수 있다. 또한, 상기 벡터에 포함된 폴리뉴클레오티드를 발현시켜 본 발명에 따른 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 생산할 수 있다.

[967] 상기 형질전환은 다양한 방법에 의하여 수행될 수 있다. 본 발명의 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 생산할 수 있는 한, 특별히 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 형질전환 방법은 $CaCl_2$ 침전법, $CaCl_2$ 침전법에 DMSO(Dimethyl sulfoxide)라는 환원물질을 사용함으로써 효율을 높인 Hanahan 방법, 전기천공법(Electroporation), 인산칼슘 침전법, 원형질 융합법, 실리콘 카바이드 섬유를 이용한 교반법, 아그로박테리아 매개된 형질전환법, PEG를 이용한 형질전환법, 덱스트란 설페이트, 리포펙타민 및 건조/억제 매개된 형질전환 방법 등이 사용될 수 있다. 또한, 감염(Infection)을 수단으로 하여 바이러스 입자를 사용하여 목적물을 세포 내로 전달시킬 수 있다. 또한, 유전자 밤바드먼트 등에 의해 벡터를 숙주 세포 내로 도입할 수 있다.

[968] 또한, 상기 형질전환 세포의 제작에 사용되는 숙주 세포 역시 본 발명의 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 생산할 수 있는 한, 특별히 이에 제한되지 않는다. 구체적으로 상기 숙주 세포는 원핵세포, 진핵세포, 포유동물, 식물, 곤충, 균류 또는 세포성 기원의 세포를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 상기 원

핵세포의 일 예로는 대장균을 사용할 수 있다. 또한, 진핵세포의 일 예로는 효모를 사용할 수 있다. 또한, 상기 포유동물 세포로 CHO 세포, F2N 세포, COS 세포, BHK 세포, 바우스(Bowes) 흑색종 세포, HeLa 세포, 911 세포, AT1080 세포, A549 세포, SP2/0 세포, 인간 림프아구(Human lymphoblastoid), NSO 세포, HT-1080 세포, PERC.6 세포, HEK293 세포 또는 HEK293T 세포 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 당업자에게 알려진 포유동물 숙주 세포로 사용 가능한 세포는 모두 이용 가능하다.

[969] 또한, 융합단백질 또는 융합단백질 이량체의 치료제로서의 특성을 최적화하거나 기타 다른 목적을 위해, 호스트 세포가 갖고 있는 당화(Glycosylation) 관련 유전자를 당업자에게 알려져 있는 방법을 통해 조작하여 항체의 당쇄 패턴(예를 들어, 시알산, 퓨코실화, 당화)을 조정할 수 있다.

[970] **<융합단백질 및 융합단백질 이량체의 생산 방법>**

[971] 본 발명의 또 다른 측면은, i) 상기 형질전환 세포를 배양하는 단계; 및 ii) 상기 배양액으로부터 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 수득하는 단계를 포함하는 융합단백질 또는 융합단백질 이량체의 생산 방법을 제공한다.

[972] 본 명세서에서 사용하는 용어, "배양"은 미생물(예를 들어, 상기 형질전환 세포)을 적당히 인공적으로 조절한 환경조건에서 생육시키는 방법을 의미한다.

[973] 상기 형질전환 세포를 배양하는 방법은 당업계에 널리 알려져 있는 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 구체적으로, 상기 배양은 본 발명의 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 발현시켜서 생산할 수 있는 한 특별히 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 배양은 배치 공정 또는 주입 배치 또는 반복 주입 배치 공정(Fed batch 또는 Repeated fed batch process)에서 연속식으로 배양할 수 있다.

[974] 또한, 배양물로부터 상기 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 수득하는 단계는 당업계에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 구체적으로, 상기 수득 방법은 생산된 본 발명의 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 수득할 수 있는 한, 특별히 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 수득 방법은 원심분리, 여과, 추출, 분무, 건조, 증발, 침전, 결정화, 전기영동, 분별용해(예를 들면, 암모늄설페이트 침전), 크로마토그래피(예를 들면, 이온 교환, 친화성, 소수성 및 크기배제) 등의 방법일 수 있다.

[975] **<융합단백질-약물 접합체 및 융합단백질 이량체-약물 접합체>**

[976] 본 발명의 또 다른 측면은 하기의 구조식 (IX)을 포함하는 융합단백질-약물 접합체를 제공한다:

[977] X-[(L16)-Y]p (IX)

[978] 이때, 상기 구조식 (IX)에 있어서,

[979] 상기 X는 융합단백질이고,

[980] 상기 Y는 약물이고,

[981] 상기 L16은 링커이며,

[982] 상기 p는 0 또는 1이다.

[983] 본 발명의 또 다른 측면은 하기의 구조식 (IX')을 포함하는 융합단백질 이량체-약물 접합체를 제공한다:

[984] X'-[(L17)-Z]q (IX')

[985] 이때, 상기 구조식 (IX')에 있어서,

[986] 상기 X'은 융합단백질 이량체이고,

[987] 상기 L17은 링커이며,

[988] 상기 Z는 약물이고,

[989] 상기 q는 0 또는 1이다.

[990] 이때, 약물은 항암제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[991] 또한, 상기 L16 및 L17은 제2 링커일 수 있다.

[992] 상기 융합단백질-약물 접합체, 융합단백질, 융합단백질 이량체, 항암제, 제2 링커는 상술한 바와 동일하다.

[993] 본 발명에서 상기 융합단백질-약물 접합체 또는 융합단백질 이량체-약물 접합체는 융합단백질 또는 융합단백질 이량체, 및 제7 구성요소를 접합하여 제조할 수 있다. 이때, 접합 방법은 상술한 바와 동일하다.

[994] **<융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체 및 융합단백질 이량체-약물 접합체의 용도>**

[995] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체 또는 융합단백질 이량체-약물 접합체를 유효성분으로 포함하는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 이때, 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체 또는 융합단백질 이량체-약물 접합체는 상술한 바와 동일하다.

[996] 이때, 상기 질환은 암일 수 있다.

[997] 본 명세서에서 사용하는 용어, "암"은 세포가 정상적인 성장 한계를 무시하고 분열 및 증식하는 공격적인(Aggressive) 특성, 주위 조직에 침투하는 침투적인(Invasive) 특성 및 체내의 다른 부위로 퍼지는 전이적인(Metastatic) 특성을 갖는 세포에 의한 질병을 총칭하며, 악성 종양(Tumor)과 동일한 의미로 사용된다.

[998] 상기 암은 위암, 간암, 폐암, 대장암, 유방암, 전립선암, 담낭암, 방광암, 신장암, 식도암, 피부암, 직장암, 골육종, 다발성골수종, 신경교종, 난소암, 췌장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 후두암, 고환암, 중피종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 뇌종양, 신경모세포종, 망막 모세포종, 두경부암, 침샘암, 흑색종 및 림프종에서 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[999] 상기 질환은 퇴행성 뇌질환일 수 있다.

[1000] 본 명세서에서 사용하는 용어, "퇴행성 뇌질환"은 나이가 들어감에 따라 발생하는 퇴행성 질환 중에서 뇌에서 발생하는 질환을 뜻한다. 현재 발병 원인은 명확히 규명되지 않았으나, 뇌신경세포의 사멸 및/또는 뇌신경세포와 뇌신경세포

사이의 정보를 전달하는 시냅스의 형성이나 기능상의 문제로 인하여 야기되는 것으로 알려져 있다.

[1001] 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨병, 헌팅턴병, 경도인지장애(Mild cognitive impairment), 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 다운증후군, 아밀로이드성 뇌졸증(Stroke), 전신성 아밀로이드병, 더취(Dutch)형 아밀로이드증, 니만-픽병, 노인성 치매, 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis), 척수소뇌성 운동실조증(Spinocerebellar atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 프리드리히 보행실조(Friedrich's ataxia), 마차도-조셉 병(Machado-joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 근육긴장이상(Dystonia), 진행성 핵상 마비(Progressive supranuclear palsy) 및 전두측두엽 치매(Frontotemporal dementia)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[1002] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 질환의 치료용 또는 예방용 약학 조성물에서 그 유효성분은 질환에 대한 치료 활성을 나타낼 수 있는 한, 용도, 제형, 배합 목적 등에 따라 임의의 양(유효량)으로 포함될 수 있다. 여기서 "유효량"이란 질환의 상태 개선 또는 치료(Treatment) 효과를 유도할 수 있는 유효성분의 양을 말한다. 이러한 유효량은 당업자의 통상의 능력 범위 내에서 실험적으로 결정될 수 있다.

[1003] 본 명세서에서 사용하는 용어, "치료"는 치료학적 처리 및 예방적 처리를 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다. 이때, 예방은 개체의 병리학적 상태 또는 질환을 완화시키거나 감소시키는 의미로 사용될 수 있다. 일 구체예에서, 용어 "치료"는 인간을 포함한 포유류에서 질환을 치료하기 위한 적용이나 어떠한 형태의 투약을 모두 포함한다. 또한, 상기 용어는 질환의 진행을 억제하거나 늦추는 것을 포함하며; 손상되거나, 결손된 기능을 회복시키거나, 수리하여, 질환을 부분적이거나 완전하게 완화시키거나; 또는 비효율적인 프로세스를 자극하거나; 심각한 질환을 완화하는 의미를 포함한다.

[1004] 생체이용률과 같은 약동학적 파라미터(Pharmacokinetic parameters) 및 클리어런스율(Clearance rate)과 같은 기본적인 파라미터(Underlying parameters)도 효능에 영향을 줄 수 있다. 따라서, "향상된 효능"(예를 들어, 효능의 개선)은 향상된 약동학적 파라미터 및 향상된 효능에 기인할 수 있으며, 시험 동물 또는 인간 대상체에서 클리어런스율 및 종양 치료 또는 개선과 같은 파라미터를 비교하여 측정될 수 있다.

[1005] 한편, 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다.

[1006] 본 명세서에서 "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"은 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화합물 또는 조성물의 양으로, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 환자의 건강상

태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 일 구체예에서 치료학적으로 유효한 양은 암을 치료하는데 효과적인 약물의 양을 의미한다. 일 구체예에서 치료학적으로 유효한 양은 퇴행성 뇌질환을 치료하는데 효과적인 약물의 양을 의미한다.

[1007] 본 명세서에서 사용하는 용어, "투여"는 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 바람직하게 비경구 투여일 수 있으며, 비경구 투여 방법으로 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[1008] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.01 ㎍/㎏ 내지 10 g/㎏ 범위, 또는 0.01 ㎎/㎏ 내지 1 g/㎏ 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본원 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

[1009] 상기 약학 조성물이 적용(처방)될 수 있는 대상은 포유동물 및 인간이며, 바람직하게 인간일 수 있다.

[1010] 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 환자에게 전달하기에 적절한 비-독성 물질이면 어떠한 담체라도 가능하다. 증류수, 알코올, 지방, 왁스 및 비활성 고체가 담체로 포함될 수 있다. 약물학적으로 허용되는 애쥬번트(완충제, 분산제) 또한 약학 조성물에 포함될 수 있다.

[1011] 구체적으로, 상기 약학 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 투여 경로에 따라 비경구용 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 "약제학적으로 허용되는" 의미는 유효성분의 활성을 억제하지 않으면서 적용(처방) 대상이 적응 가능한 이상의 독성을 지니지 않는다는 의미이다.

[1012] 상기 약학 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 주사제, 경피 투여제, 비강 흡입제 및 좌제의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 멸균수, 에탄올, 글리세롤이나 프로필렌 글리콜 등의 폴리올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline)나 주사용 멸균수, 5% 덱스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 약제학적 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 구체적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed, 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된다.

[1013] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 유효성분 이외에, 종양 치료 효과를 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물을 추가로 포함하거나 상기 물질을 포함하는 별개의 조성물(이하 치료제로 지칭함)과 병용으로 사용될 수 있다.

[1014] 상기 "병용"은 둘 이상의 치료제가 동일하거나 별도의 제형에 포함되는 것을 포함한다. 상기 약학 조성물이 치료제와 별도의 제형으로 제조되어 병용되는 경우, 상기 약학 조성물 및 치료제는 혼합하여 "동시"에 투여될 수도 있고, 각각 순차적으로 투여될 수도 있다. 상기 약학 조성물이 다른 치료제와 순차적으로 투여되는 경우, 치료제의 투여 이전 및/또는 이후에 투여될 수 있다. 상기 치료제는 질환의 치료 효과를 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물일 수 있다.

[1015] 본 발명의 또 다른 측면은 질환을 예방 또는 치료하기 위한 상기 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체 또는 이를 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 상기 질환은 암 또는 퇴행성 뇌질환일 수 있다.

[1016] 본 발명의 또 다른 측면은 질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체 또는 이를 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 상기 질환은 암 또는 퇴행성 뇌질환일 수 있다. 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체, 암, 퇴행성 뇌질환, 예방 및 치료는 상술한 바와 동일하다.

[1017] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 상기 질환은 암 또는 퇴행성 뇌질환일 수 있다. 여기서, 융합단백질, 융합단백질 이량체, 융합단백질-약물 접합체, 융합단백질 이량체-약물 접합체, 암, 퇴행성 뇌질환, 투여, 예방 및 치료는 상술한 바와 동일하다.

[1018] 상기 "개체"는 포유동물일 수 있으며, 바람직하게는 인간일 수 있다. 또한, 상기 개체는 질환을 앓는 환자이거나 암을 앓을 가능성이 큰 개체일 수 있다.

[1019] 상기 조성물의 투여경로, 투여량 및 투여횟수는 환자의 상태 및 부작용의 유무에 따라 다양한 방법 및 양으로 대상에게 투여될 수 있고, 최적의 투여방법, 투여량 및 투여횟수는 통상의 기술자가 적절한 범위로 선택할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 질환의 치료 효과를 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물과 병용하여 투여되거나, 다른 약물과의 조합 제제 형태로 제형화될 수 있다.

[1020] **절단성 펩타이드**

[1021] 본 발명의 또 다른 측면은 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 173 내지 서열번호 176 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 절단성 펩타이드를 제공한다. 이때, 상기 절단성 펩타이드는 비질환 부위와 비교하여 질환 부위에서 특이적으로 과발현되거나 과활성

된 단백질 분해효소에 의해 절단되는 절단 부위의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, uPA, MT-SP1, MMP-3, MMP-7 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 단백질 분해효소에 의해 절단되는 것일 수 있다.

[1022] 본 명세서에서 상기 절단성 펩타이드는 절단성 펩타이드를 포함하는 제1형 절단성 링커로 이해될 수 있다. 상기 절단성 펩타이드, 제1형 절단성 링커 및 단백질 분해효소는 상술한 바와 동일하다.

[1023] 또한, 상기 절단성 펩타이드는 각각의 서열번호 159, 서열번호 160 및 서열번호 173 내지 서열번호 176의 아미노산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[1024] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[1025] **실시예 1. 이중 기능 도메인 구조체의 설계**

[1026] 본 발명에 의한 이중 기능 도메인 구조체인 ReleaDome(도 1)은 제1 도메인(A, 제1 구성요소) 및 제2 도메인(C, 제3 구성요소)이 링커(B, 제2 구성요소)를 통해 연결된 구조를 갖는다. 이때, 상기 제1 도메인은 질환 부위의 혈관세포 또는 기저세포에 특이적으로 발현되거나 노출되어 있는 단백질에 결합하며, 제2 도메인은 질환 부위의 표적세포에 과발현되어 있는 단백질에 결합할 수 있다. 또한, 상기 링커는 질환 부위의 미세환경에서 특이적으로 발현되는 특정 단백질 분해효소에 의해 절단될 수 있는 기질 서열을 포함할 수 있다. 상기 제1 도메인(Outer domain)은 가장 외부에 위치하고 제2 도메인(Inner domain)은 내부에 위치하며, 상기 제1 도메인 및 제2 도메인은 제1 링커를 통해 직렬로 연결된다. 이때, 제1 링커는 질환 부위에서 과발현 또는 과활성되는 단백질 분해효소의 기질 서열을 포함하거나(제1형 절단성 링커) 포함하지 않을 수 있다(제1형 비절단성 링커). 상기 ReleaDome의 제1 도메인은 제2 도메인의 표적에 대한 결합력을 구조적으로 차폐하고 있으나, 질환 부위에서 단백질 분해효소에 의해 제1 링커(제1형 절단성 링커)가 절단되면, 제1 도메인이 비가역적으로 해리되어 제2 도메인의 결합 부위가 노출되어 제2 표적에 대한 결합 친화도가 회복될 수 있다.

[1027] 본 발명에서 상기 ReleaDome의 제1 구성요소(A)의 표적(타겟)은 일 예로, Annexin A1(ANXA1)일 수 있다. 상기 단백질은 암 조직 주변의 미세환경(TME, Tumor microenvironment), 염증성 질환 또는 알츠하이머 질환 부위 주변에 존재하는 미세혈관세포에 과발현되어 혈관 내강으로 노출되어 있는 것으로 알려져 있다.

[1028] 따라서, 본 발명에서 상기 Annexin A1에 특이적으로 결합하는 항체를 제1 도메인으로 구성할 수 있으며, 상기 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역

(VL1)의 아미노산 서열을 각각 표 11 및 표 12에 나타내었다. 하기 항체의 아미노산 서열은 N 말단에서 C 말단 순으로 기재하였다. 한편, 본 특허의 서열 분석은 대부분 IMGT 번호매김(Numbering)을 따랐고 일부 서열은 Kabat numbering을 따라 분석되었다. 또한, 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열을 표 13에 나타내었다.

[1029] [표11]

Part Number	Clone name: UNIT1	VH1 or VL1 in HC	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
A1	Y004	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINWDSSNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNNLRSEDTAVYYCVKLASDSGGYFESWGQGTLVTVSS(서열번호 1)	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAVS(서열번호 276)	GFTFDDYA(항서열번호 277)	MHWVRQAPGKGLEWVSG(서열번호 278)	INWDSSNI(서열번호 279)	GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNNLRSEDTAVYYC(서열번호 280)	VKLASDSGGYFES(서열번호 281)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A2	Y025	QVQLVESGGGLVESGGSLRLSCAASGFTFSNAWMTWVRQAPGKGLEWVGVIRSKTYGGTTEYAAPLRGRFSISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGAAYGPFDYWGQGTLITVSS(서열번호 3)	QVQLVESGGGLVESGGSLRLSCAAS(서열번호 283)	GFTFSNAW(서열번호 284)	MTWVRQAPGKGLEWVGV(서열번호 285)	IRSKTYGGTT(서열번호 286)	EYAAPLRGRFSISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 287)	AKGAAYGPFDY(서열번호 288)	WGQGTLITVSS(서열번호 289)
A3	Y026	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 5)	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTAS(서열번호 290)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWFRQAPGKGLEWVGF(서열번호 292)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A4	Y031	QVQLVQSGGGVVQPGRSLKLSCETSGFTFNMHPMHWVRQAPGKGLEWVASIKYDGS	QVQLVQSGGGVVQPGRSLKLSCET	GFTFNMHP(서열번호 298)	MHWVRQAPGKGLEWVAS(서열번	IKYDGSK(서열번호 300)	RYYTDSVKGRFTVSRDHVDTVYLQ	SCNGLGQDDEAFDI(서열	WGQGTMVTVSS(서열번

[1030]

		KRYYTDSVKGRFTVSRDHVDTVYLQMNSLRAEDTAVYYCSCNGLGQDDEAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 7)	S(서열번호 297)		호 299)		MNSLRAEDTAVYYC(서열번호 301)	번호 302)	호 296)
A5	Y041	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRSEDTAVYYCTRYLHRLPFDVWGKGTTVTVSS(서열번호 9)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS(서열번호 303)	GFTFDDYG(서열번호 304)	MHWVRQAPGKGLEWVSG(서열번호 278)	ISWNSGSI(서열번호 305)	GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRSEDTAVYYC(서열번호 306)	TRYLHRLPFDV(서열번호 307)	WGKGTTVTVSS(서열번호 308)
A6	Y060	QVQLVESGGDWVEPGRSLRLSCRTSGFTFADYALNWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGGWTLGYAFDIWGQGTMITVSS(서열번호 11)	QVQLVESGGDWVEPGRSLRLSCRTS(서열번호 309)	GFTFADYA(서열번호 310)	LNWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 311)	IRSKTYGGTT(서열번호 286)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARRGGWTLGYAFDI(서열번호 312)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A7	Y062	QMQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRNDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARIVAYGPFDYWGQGALVTVSS(서열번호 13)	QMQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTAS(서열번호 314)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRNDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 316)	ARIVAYGPFDY(서열번호 317)	WGQGALVTVSS(서열번호 318)
A8	Y063	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPG	QVQLVESGGGLVQPGGSL	GFTFSDHY(서열번호	MDWVRQAPGKGLEWVGR(	SRNKANSHTT(서열번	EYAASVKGRFTISRDDSK	ARGGAWLDY(서열	WGQGTLVTVSS(서

[1031]

		KGLEWVGRSRNKANSHTTEYAASVKGRFTISRDDSKKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAWLDYWGQGTLVTVSS(서열번호 15)	RLSCAAS(서열번호 319)	320)	서열번호 321)	호 322)	KSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 323)	번호 324)	열번호 282)
A9	Y065	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSS(서열번호 17)	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 325)	GFTFSDFA(서열번호 326)	MTWVRQAPGKGLEWVSS(서열번호 327)	ISGTSGRT(서열번호 328)	YYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 329)	ARGSPSGSADY(서열번호 330)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A10	Y090	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTGSGFTFGDYVMNWVRQVPGKGLEWVGFIRSKGYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 19)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTGS(서열번호 331)	GFTFGDYV(서열번호 332)	MNWVRQVPGKGLEWVGF(서열번호 333)	IRSKGYGGTT(서열번호 334)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A11	Y091	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGITFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 21)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 335)	GITFGDYA(서열번호 336)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)

[1032]

A12	Y092	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDLRNGETIYAQRFQGRVTMSGDTATDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYDILTGYYRDAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 23)	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS(서열번호 337)	GYTLTELS(서열번호 338)	MHWVRQAPGKGLEWMGG(서열번호 339)	FDLRNGET(서열번호 340)	IYAQRFQGRVTMSGDTATDTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 341)	ARSYYDILTGYYRDAFDI(서열번호 342)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A13	Y097	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGNTFNGYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGSSTFYAQKFRGRVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCAQEGWTEQHPYAEYLQNWGQGTLVTVSS(서열번호 25)	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKAS(서열번호 343)	GNTFNGYY(서열번호 344)	IHWVRQAPGQGLEWMGI(서열번호 345)	INPSGSST(서열번호 346)	FYAQKFRGRVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYC(서열번호 347)	AQEGWTEQHPYAEYLQN(서열번호 348)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A14	Y098	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRDYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 27)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 349)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 350)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRDYYYDTFDL(서열번호 353)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A15	Y099	QVQLVESGGGAVKPGGSLRLSCEASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVADISGVNSFTNYAASVEGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDT	QVQLVESGGGAVKPGGSLRLSCEAS(서열번호 354)	GFTFSDYY(서열번호 355)	MSWIRQAPGKGLEWVAD(서열번호 356)	ISGVNSFT(서열번호 357)	NYAASVEGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)

[1033]

		FDMWGQGTLVTVSS (서열번호 29)					358)		
A16	Y100	QMQLVESGGGLVQP GRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPG KGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRF TISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYC ARDGDYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITV SS(서열번호 31)	QMQLVE SGGGLV QPGRSL RLSCTA S(서열 번호 360)	GFTFGD YA(서 열번호 291)	MSWVRQ APGKGL EWVGF(서열번호 315)	IRSKAY GGTT(서열번호 293)	EYAASV KGRFTI SRDDSK SIAYLQ MNSLRA EDTAVY YC(서 열번호 294)	ARDGD YYDSR GYYYD TFDL(서열 번호 361)	WGQGT MITVS S(서 열번 호 313)
A17	Y102	QVQLVESGGGLVQP GRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPG KGLEWVGFIRSKAY GGTTEYAASVKGRF TISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYC AKDADFYDNSGYYD DAFDIWGQGTMVTV SS(서열번호 33)	QVQLVE SGGGLV QPGRSL RLSCTA S(서열 번호 349)	GFTFGD YA(서 열번호 291)	MSWVRQ APGKGL EWVGF(서열번호 315)	IRSKAY GGTT(서열번호 293)	EYAASV KGRFTI SRDDSK SIAYLQ MNSLRA EDTAVY YC(서 열번호 294)	AKDAD FYDNS GYYDD AFDI(서열 번호 362)	WGQGT MVTVS S(서 열번 호 296)
A18	Y105	QVQLVESGGGLVQP GRSLRLSCATSGFT FGDYAMSWVRQAPG RGLEWVGFIRSKPH GGTTDFAASVKGRF TISRDDSKSIAYLQ MNSLRAEDTAVYYC ARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMVTV SS(서열번호 35)	QVQLVE SGGGLV QPGRSL RLSCAT S(서열 번호 363)	GFTFGD YA(서 열번호 291)	MSWVRQ APGRGL EWVGF(서열번호 364)	IRSKPH GGTT(서열번호 365)	DFAASV KGRFTI SRDDSK SIAYLQ MNSLRA EDTAVY YC(서 열번호 366)	ARDGN YYDSR GYYYD TFDL(서열 번호 295)	WGQGT MVTVS S(서 열번 호 296)
A19	Y107	QVQLVQSGGGLVKP GRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWVRQAPG KGLEWVGFIRSKAY	QVQLVQ SGGGLV KPGRSL RLSCTA	GFTFGD YA(서 열번호 291)	MSWVRQ APGKGL EWVGF(서열번	IRSKAY GGTT(서열번호	EYAASV KGRFTI SRDDSK SIAYLQ	ARDGN YYDSR GYYYD TFDL(	WGQGT TVTVS S(서 열번

[1034]

		GGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTTVTVSS(서열번호 37)	S(서열번호 367)		호 315)	293)	MNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	서열번호 295)	호 368)
A20	Y112	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGLTSSTYAMNWVRQAPGKGLEWVAGVSASGGSAYYAESVKGRFTISRDNSNNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCARHLAWGGMDVWGQGTTITVSS(서열번호 39)	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAS(서열번호 369)	GLTSSTYA(서열번호 370)	MNWVRQAPGKGLEWVAG(서열번호 371)	VSASGGSA(서열번호 372)	YYAESVKGRFTISRDNSNNTVFLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 373)	ARHLAWGGMDV(서열번호 374)	WGQGTTITVSS(서열번호 375)
A21	Y122	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 41)	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 360)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A22	Y123	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYYDILTGYYNDGYFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 43)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS(서열번호 376)	GFTFSDYY(서열번호 355)	MSWIRQAPGKGLEWVSY(서열번호 377)	ISSSGSTI(서열번호 378)	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 379)	ARATYYDILTGYYNDGYFDY(서열번호 380)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A23	Y124	QMQLVESGGGLVQP	QMQLVE	GFNFNT	MHWVRQ	IRSKAY	EYAASV	ARDGN	WGQGT

[1035]

		GRSLRLSCAASGFNFNTYAMHWVRQAPGRGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 45)	SGGGLVQPGRSLRLSCAAS(서열번호 381)	YA(서열번호 382)	APGRGLEWVGF(서열번호 383)	GGTT(서열번호 293)	KGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	YYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	MVTVSS(서열번호 296)
A24	Y125	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTTEYAASVTGRFTISRDDSRGIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 47)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 349)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKTYGGTT(서열번호 286)	EYAASVTGRFTISRDDSRGIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 384)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A25	Y126	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTTSGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRTKTYGGTPEYAASLKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 49)	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTTS(서열번호 385)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRTKTYGGTP(서열번호 386)	EYAASLKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 387)	VRDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 388)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A26	Y127	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTAS(서열번호 389)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)

[1036]

		ARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 51)					열번호 294)		
A27	Y096	QVQLVESGGDLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 53)	QVQLVESGGDLVKPGRSLRLSCTAS(서열번호 390)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A28	Y108	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 55)	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAAS(서열번호 391)	GFSFSDHY(서열번호 392)	MDWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 393)	IRSAAYGGTT(서열번호 394)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A29	Y132	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 57)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 335)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A30	Y133	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFT	QVQLVESGGGLV	GFTFGDYA(서	MSWFRQAPGKGL	IRSKAYGGTT(	EHAASVKGRFTI	ARDGNYYDSR	WGQGTMVTVS

[1037]

		FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEHAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 59)	KPGRSLRLSCTASGFTFRDYAMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 290)	열번호 291)	EWVGF(서열번호 292)	서열번호 293)	SRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 395)	GYYYDTFDL(서열번호 295)	S(서열번호 296)
A31	Y140	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFRDYAMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 61)	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 360)	GFTFRDYA(서열번호 396)	MSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 350)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A32	Y145	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCDVSGLTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIGYDGGNSFYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLGTFDIWGQGTVVTVSS(서열번호 63)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCDVS(서열번호 397)	GLTFSIYG(서열번호 398)	MHWVRQAPGKGLEWVAV(서열번호 399)	IGYDGGNS(서열번호 400)	FYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 401)	ARGSLGTFDI(서열번호 402)	WGQGTVVTVSS(서열번호 403)
A33	Y559	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTRLGPTTFDYWGQGSLVTVSS(서열	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS(서열번호 404)	GFTFSSYA(서열번호 405)	MHWVRQAPGKGLEWVAV(서열번호 399)	ISYDGSNK(서열번호 406)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 407)	ARDQTRLGPTTFDY(서열번호 408)	WGQGSLVTVSS(서열번호 409)

[1038]

		번호 65)							
A34	Y569	QVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSFWISWVRQMPGKGLEWMGRIDPSDGYTSYSPSFQGHVTISVDKSINTAYLQWNSLKASDTAMYYCARHNRKTLGRVDVWGQGTTVTVSS(서열번호 67)	QVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGS(서열번호 410)	GYSFTSFW(서열번호 411)	ISWVRQMPGKGLEWMGR(서열번호 412)	IDPSDGYT(서열번호 413)	SYSPSFQGHVTISVDKSINTAYLQWNSLKASDTAMYYC(서열번호 414)	ARHNRKTLGRVDV(서열번호 415)	WGQGTTVTVSS(서열번호 368)
A35	Y683	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 69)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LTWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 418)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A36	Y705	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFNFENYAMHWVRQVPGKGLEWVSLISGDGSSTHYTDSLRGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGKLDYWGQGTLVTVSS(서열번호 71)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 419)	GFNFENYA(서열번호 420)	MHWVRQVPGKGLEWVSL(서열번호 421)	ISGDGSST(서열번호 422)	HYTDSLRGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 423)	ARGGGKLDY(서열번호 424)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A37	Y711	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 425)	GFTFSDHY(서열번호 320)	MDWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 393)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)

[1039]

		ARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 73)					열번호 294)		
A38	Y712	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCRTSGFSFGDYAMTWVRQAPGKGLEWVGFIRSKRFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSTSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 75)	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCRTS(서열번호 426)	GFSFGDYA(서열번호 427)	MTWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 428)	IRSKRFGGTT(서열번호 429)	EYAASVKGRFTISRDDSTSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 430)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A39	Y715	QVQLVESGGGLVQPGHSLRLSCTSSGFNFGDHAVSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTPEYAASVKDRFSISRDDSKSSAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 77)	QVQLVESGGGLVQPGHSLRLSCTSS(서열번호 431)	GFNFGDHA(서열번호 432)	VSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 433)	IRSKTYGGTP(서열번호 434)	EYAASVKDRFSISRDDSKSSAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 435)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A40	Y716	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFIFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 79)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 349)	GFIFGDYA(서열번호 436)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	DYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 437)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A41	Y719	QVQLVESGGGLVQPGRSLRISCKASGFN	QVQLVESGGGLV	GFNFGDYP(서	LTWVRQAPGKGL	IRSKSFGGTT(	EYAASVKGRFTI	ARDGNYYDSR	WGQGTMVTVS

[1040]

		FGDYPLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 81)	QPGRSLRISCKAS(서열번호 438)	열번호 417)	EWIGF(서열번호 418)	서열번호 351)	SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	GYYYDTFDL(서열번호 295)	S(서열번호 296)
A42	Y722	QMQLVQSGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 83)	QMQLVQSGGGLVKPGRSLRLSCTAS(서열번호 439)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWFRQAPGKGLEWVGF(서열번호 292)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A43	Y723	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 85)	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 325)	GFTFSDHY(서열번호 320)	MDWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 393)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A44	Y727	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 349)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)

[1041]

		DTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 87)					294)		
A45	Y728	QMQLVESGGDLVQPGRSLRLSCRTSGFTFGEYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAFGGTPEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 89)	QMQLVESGGDLVQPGRSLRLSCRTS(서열번호 440)	GFTFGEYA(서열번호 441)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 315)	IRSKAFGGTP(서열번호 442)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A46	Y735	QVQLVESGGGLIHPGESLRLSCAASGFSFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVATISETGGIAFYADSVKGLFTISRDNSKNTLSLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTVVTVSS(서열번호 91)	QVQLVESGGGLIHPGESLRLSCAAS(서열번호 443)	GFSFSSHA(서열번호 444)	MSWVRQAPGKGLEWVAT(서열번호 445)	ISETGGIA(서열번호 446)	FYADSVKGLFTISRDNSKNTLSLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 447)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTVVTVSS(서열번호 403)
A47	Y738	QVQLVQSGGGVVQPGTSLRLSCAASGFTFSSSTMHWVRQAPGKGLEWVAGFSYDGDTQWYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCARENVAADWFDAWGQGALITVSS(서열번호 93)	QVQLVQSGGGVVQPGTSLRLSCAAS(서열번호 448)	GFTFSSST(서열번호 449)	MHWVRQAPGKGLEWVAG(서열번호 450)	FSYDGDTQ(서열번호 451)	WYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRSEDTAVYYC(서열번호 452)	ARENVAADWFDA(서열번호 453)	WGQGALITVSS(서열번호 454)
A48	Y741	QVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAGSGFTTNSYTMAWVRQAPGKGLEWVSSISSSTNYMYYADSVKGRFTI	QVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAGS(서열	GFTTNSYT(서열번호 456)	MAWVRQAPGKGLEWVSS(서열번호	ISSSTNYM(서열번호 458)	YYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRA	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열	WGQGTLVTVSS(서열번호

[1042]

		SRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 95)	번호 455)		457)		EDTAVYYC(서열번호 459)	번호 359)	282)
A49	Y748	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYYMNWIRQAPGKGLEWVAYISSSSAYTRYADSVKGRFTISRDNTKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 97)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS(서열번호 376)	GFTFGDYY(서열번호 460)	MNWIRQAPGKGLEWVAY(서열번호 461)	ISSSSAYT(서열번호 462)	RYADSVKGRFTISRDNTKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 463)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A50	Y758	QVQLVESGGVAVQPGGSLRLSCTASGFTLDDYSMHWVRQRPGKGLEWVSVIYTGGNTYYSESVKGRFNIARDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 99)	QVQLVESGGVAVQPGGSLRLSCTAS(서열번호 464)	GFTLDDYS(서열번호 465)	MHWVRQRPGKGLEWVSV(서열번호 466)	IYTGGNT(서열번호 467)	YYSESVKGRFNIARDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 468)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A51	Y765	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLSELSIHWVRQAPGKGLEWMGRFDPEDGETSYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 100)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS(서열번호 469)	GYTLSELS(서열번호 470)	IHWVRQAPGKGLEWMGR(서열번호 471)	FDPEDGET(서열번호 472)	SYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 473)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A52	Y769	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCVGSGFKFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAY	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCVG	GFKFGDYA(서열번호 475)	MSWVRQAPGKGLEWVGF(서열번	IRSKAYGGTT(서열번호	EYAASVKGRFDISRDDSESIAYLQ	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(	WGQGTMVTVSS(서열번

[1043]

		GGTTEYAASVKGRFDISRDDSESIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 103)	S(서열번호 474)		호 315)	293)	MNSLRAEDTAVYYC(서열번호 476)	서열번호 295)	호 296)
A53	Y781	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQRLEWMGEINPGNGHTNYNEKFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS(서열번호 105)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS(서열번호 477)	GYTFSSYW(서열번호 478)	MHWVRQAPGQRLEWMGE(서열번호 479)	INPGNGHT(서열번호 480)	NYNEKFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 481)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A54	Y813	QMQLVESGGGFVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGRGLEWLGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 107)	QMQLVESGGGFVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 482)	GFTFGDYA(서열번호 291)	MSWVRQAPGRGLEWLGF(서열번호 483)	IRSKAYGGTT(서열번호 293)	EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A55	Y829	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 109)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)

[1044]

A56	Y842	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLITVSS(서열번호 111)	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 485)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LTWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 418)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDM(서열번호 359)	WGQGTLITVSS(서열번호 289)
A57	Y843	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYALNWVRQAPGKGLEWVGFIRSQTYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS(서열번호 113)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTAS(서열번호 349)	GFTFGDYA(서열번호 291)	LNWVRQAPGKGLEWVGF(서열번호 311)	IRSQTYGGTT(서열번호 486)	EYAASVKGRFTISRDDSRSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 487)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
A58	S001	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSPGFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 115)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 488)	GFTFSGYY(서열번호 489)	MSWVRQAPGKGLEWVSS(서열번호 490)	ISPSGSSI(서열번호 491)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 407)	AKGSPGFDY(서열번호 492)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A59	Y1471	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)

[1045]

		ARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 109)					열번호 352)		
A60	Y1471.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 118)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A61	Y1494	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRIGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 119)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRDKRIGGTT(서열번호 494)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A62	Y1494.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRIGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 120)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRDKRIGGTT(서열번호 494)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A63	Y1494.2	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFN	QVQLVQSGGGLV	GFNFGDYP(서	LSWVRQAPGKGL	IRDKRYGGTT(	EYAASVKGRFTI	ARDGNYYDSR	WGQGTMITVS

[1046]

		FGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 121)	QPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	열번호 417)	EWIGF(서열번호 484)	서열번호 495)	SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	GYYYDTFDL(서열번호 295)	S(서열번호 313)
A64	Y1501	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 122)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRDKTVGGTT(서열번호 496)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A65	Y1501.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 123)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRDKTVGGTT(서열번호 496)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A66	Y1501.2	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYY	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRDKTYGGTT(서열번호 497)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)

[1047]

		DTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 124)					352)		
A67	Y1502	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 125)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRPKWLGGTT(서열번호 498)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A68	Y1502.1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 126)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRPKWLGGTT(서열번호 498)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A69	Y829.2	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 118)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)
A82	Y829 VH-VL cross	VL1	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR-4
		DIQMTQSPSSVSAS	DIQMTQ	QGIRSW	LAWYQQ	AAS(서	NLQSGV	QQANS	FGQGT

[1048]

		VGDRVTLTCRASQG IRSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASNLQS GVPSRFSGSGSGTD FILTINSLQPDDFA TYYCQQANSFPYTF GQGTKVEIK(서열 번호 110)	SPSSVS ASVGDR VTLTCR AS(서 열번호 707)	(서열 번호 780)	KPGKAP KLLIY(서열번호 552)	열번호 540)	PSRFSG SGSGTD FILTIN SLQPDD FATYYC (서열 번호 709)	FPYT(서열 번호 602)	KVEIK (서열 번호 573)

[1049] [표12]

Part Number	Clone name; UNIT1	VL1 or VH1 in HC	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4
A1	Y004	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCARSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTAVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSSVVFGGGTKLTVL(서열번호 2)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCARS(서열번호 499)	SGSIASKY(서열번호 500)	VQWYQQRPGSAPTAVIY(서열번호 501)	EDNQR(서열번호 502)	PSGVPDRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYC(서열번호 503)	QSYDSSSVV(서열번호 504)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A2	Y025	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSVPITVIYEDDQRPSGVPDRFSGSIDSFSNSASLTITGLKTEDEAEYYCQSYDDNTVVFGGGTKLTVL(서열번호 4)	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS(서열번호 506)	SGSIASKY(서열번호 500)	VQWYQQRPGSVPITVIY(서열번호 507)	EDDQR(서열번호 508)	PSGVPDRFSGSIDSFSNSASLTITGLKTEDEAEYYC(서열번호 509)	QSYDDNTVV(서열번호 510)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A3	Y026	DIVMTQTPLSLHVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLEWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCTQSIQVPYTFGQGTKLEIK(서열번호 6)	DIVMTQTPLSLHVTPGEPASISCRSS(서열번호 511)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LEWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 513)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	TQSIQVPYT(서열번호 516)	FGQGTKLEIK(서열번호 517)
A4	Y031	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSSVVFGGGT	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS(서열번호	SGSIASKY(서열번호 500)	VQWYQQRPGSAPTTVIY(서열번호 519)	EDNQR(서열번호 502)	PSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYC(서열	QSYDSSSVV(서열번호 504)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)

[1050]

		KLTVL(서열번호 8)	518)				번호 520)		
A5	Y041	NFMLTQPHSVSESPGKMVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPITVIYEDNKRPSGVPDRFSGSIDSFSNSASLTITGLKTEDEADYYCQSYDDNTVVFGGGTKLTVL(서열번호 10)	NFMLTQPHSVSESPGKMVTISCTRS(서열번호 521)	SGSIASKY(서열번호 500)	VQWYQQRPGSAPITVIY(서열번호 522)	EDNKR(서열번호 523)	PSGVPDRFSGSIDSFSNSASLTITGLKTEDEADYYC(서열번호 1417)	QSYDDNTVV(서열번호 510)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A6	Y060	SYELTQPLSVSVSPGQTATITCSGHQLGNRYLSWYQKKPGQSPVLLISQDTNRPSGIPERFSGSDSGTTATLTIRETQAMDEADYYCQAWDSTTAVFGGGTKLTVL(서열번호 12)	SYELTQPLSVSVSPGQTATITCSGH(서열번호 524)	QLGNRY(서열번호 525)	LSWYQKKPGQSPVLLIS(서열번호 526)	QDT(서열번호 527)	NRPSGIPERFSGSDSGTTATLTIRETQAMDEADYYC(서열번호 528)	QAWDSTTAV(서열번호 529)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A7	Y062	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGIAPKLLIYQASTLETGVPLRFSGRGSGTEFTLTINSLQPDDFATYYCQQYDDYSPLTFGGGTKVEIK(서열번호 14)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 530)	QSISSW(서열번호 531)	LAWYQQKPGIAPKLLIY(서열번호 532)	QAS(서열번호 533)	TLETGVPLRFSGRGSGTEFTLTINSLQPDDFATYYC(서열번호 534)	QQYDDYSPLT(서열번호 535)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A8	Y063	DIQMTQSPSSLSASVGDRLTITCRASQSILTYLNWYQQKPGKAPKLLVYAASSLQRGVPSRFSGRGSGTDFTLTISGLQPDDFALYYCQQSYSSPYSFGPGTKVDIK(서열번호 16)	DIQMTQSPSSLSASVGDRLTITCRAS(서열번호 537)	QSILTY(서열번호 538)	LNWYQQKPGKAPKLLVY(서열번호 539)	AAS(서열번호 540)	SLQRGVPSRFSGRGSGTDFTLTISGLQPDDFALYYC(서열번호 541)	QQSYSSPYS(서열번호 542)	FGPGTKVDIK(서열번호 543)
A9	Y065	QLVLTQPHSVSESPG	QLVLT	SGSIAS	VQWYQQ	EDNQR	PSGVPD	QSYDS	FGGGT

[1051]

		KTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVL(서열번호 18)	QPHSVSESPGKTVTISCTRS(서열번호 518)	KY(서열번호 500)	RPGSAPTTVIY(서열번호 519)	(서열번호 502)	RFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYC(서열번호 520)	STVV(서열번호 544)	KLTVL(서열번호 505)
A10	Y090	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPRLLIYSGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDVGTYYCMQTLETPLTFGGGTKVEIK(서열번호 20)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPRLLIY(서열번호 546)	SGS(서열번호 547)	SRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDVGTYYC(서열번호 548)	MQTLETPLT(서열번호 549)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A11	Y091	DIQMTQSPSSVFASVGDRVTITCRASQAISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYATSYLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPEDSATYFCEQAHSFPLTFGPGTKVDIK(서열번호 22)	DIQMTQSPSSVFASVGDRVTITCRAS(서열목록 550)	QAISSW(서열번호 551)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	ATS(서열번호 553)	YLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPEDSATYFC(서열번호 554)	EQAHSFPLT(서열번호 555)	FGPGTKVDIK(서열번호 543)
A12	Y092	DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCNSSRSVLHSSSNQNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASGRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQCYSTPYTFGQGTKLDIK(서열번호 24)	DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCNSS(서열번호 556)	RSVLHSSSNQNY(서열번호 557)	LAWYQQKPGQPPKLLIS(서열번호 558)	WAS(서열번호 559)	GRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(서열번호 560)	QQCYSTPYT(서열번호 561)	FGQGTKLDIK(서열번호 562)
A13	Y097	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQYIGTYLAWYQQQPGKAPKLLIYDASTLQPGVPS	DIQMTQSPSFLSASVGDRVT	QYIGTY(서열번호 564)	LAWYQQQPGKAPKLLIY(서열번	DAS(서열번호 566)	TLQPGVPSRFSGGGSGTDFTLTIR	QQSYITPFA(서열번호	FGQGTKLEIK(서열번호

[1052]

		RFSGGGSGTDFTLTIRSVQPEDYATYFCQQSYITPFAFGQGTKLEIK(서열번호 26)	ITCRAS(서열번호 563)		호 565)		SVQPEDYATYFC(서열번호 567)	568)	517)
A14	Y098	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASILQTGVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPEDSATYFCEQAHSFPLTFGPGTKVDIK(서열번호 28)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	QDISRW(서열번호 570)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	ILQTGVPSRFSGSGSGTDFTLSINNLQPEDSATYFC(서열번호 553)	EQAHSFPLT(서열번호 555)	FGPGTKVDIK(서열번호 543)
A15	Y099	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK(서열번호 30)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQALQTPRT(서열번호 572)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A16	Y100	DIQMTQSPSSVSASVGDSVTITCRASQDISTWLAWYQQKPGRAPKVLIYAASRLQDGVSSRFSGSGSGTDFNLSISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK(서열번호 32)	DIQMTQSPSSVSASVGDSVTITCRAS(서열번호 574)	QDISTW(서열번호 575)	LAWYQQKPGRAPKVLIY(서열번호 576)	AAS(서열번호 540)	RLQDGVSSRFSGSGSGTDFNLSISSLQPEDFATYYC(서열번호 577)	QQANSFPLT(서열번호 578)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A17	Y102	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGTPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRAKWPATFGQGTKLD	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS(서열번	QSVSSY(서열번호 580)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	GAS(서열번호 582)	TRATGTPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(서열	QQRAKWPAT(서열번호 584)	FGQGTKLDIK(서열번호 562)

[1053]

		IK(서열번호 34)	호 579)				번호 583)		
A18	Y105	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQPPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPRTFGQGTKVEIK(서열번호 36)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQPPQLLIY(서열번호 585)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQTLQTPRT(서열번호 586)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A19	Y107	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLDSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLHTLYTFGQGTKLDIK(서열번호 38)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LDS(서열번호 587)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQTLHTLYT(서열번호 588)	FGQGTKLDIK(서열번호 562)
A20	Y112	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQYIGTYLAWYQQQPGKAPKLLIYGASILQNGVPSRFSGSGSGTEFTLTITNLQPEDFASYYCQQLSSYPYTFGQGTKLDIK(서열번호 40)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 563)	QYIGTY(서열번호 564)	LAWYQQQPGKAPKLLIY(서열번호 565)	GAS(서열번호 582)	ILQNGVPSRFSGSGSGTEFTLTITNLQPEDFASYYC(서열번호 589)	QQLSSYPYT(서열번호 590)	FGQGTKLDIK(서열번호 562)
A21	Y122	DIVMTQSPLSLPVIPGEPASISCRSSKSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK(서열번호 42)	DIVMTQSPLSLPVIPGEPASISCRSS(서열번호 591)	KSLLHSNGYNY(서열번호 592)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYC(서열번호 593)	MQALQTPRT(서열번호 572)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A22	Y123	DIQMTQSPSSLSASV	DIQMT	QSISNW	LAWYQQ	GAS(	NLKSGV	QQSYI	FGQGT

[1054]

		GDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLKSGVPSRFSGSGSGTHFTLTISSLHPEDFATYYCQQSYITQTWTFGQGTKVEIK(서열번호 44)	QSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	(서열번호 595)	KPGKAPKLLIY(서열번호 552)	서열번호 582)	PSRFSGSGSGTHFTLTISSLHPEDFATYYC(서열번호 596)	TQTWT(서열번호 597)	KVEIK(서열번호 573)
A23	Y124	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVDIK(서열번호 46)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQALQTPRT(서열번호 572)	FGQGTKVDIK(서열번호 598)
A24	Y125	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIGNWLAWYQQKPGEAPNLLIYGASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 48)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	QGIGNW(서열번호 599)	LAWYQQKPGEAPNLLIY(서열번호 600)	GAS(서열번호 582)	NLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 601)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A25	Y126	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWVAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLHSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQGHSFPYTFGQGTKLEIK(서열번호 50)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	QGISNW(서열번호 603)	VAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 604)	AAS(서열번호 540)	TLHSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFAIYYC(서열번호 605)	QQGHSFPYT(서열번호 606)	FGQGTKLEIK(서열번호 517)
A26	Y127	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAFISCRSSQNLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYMGSYRA	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAF	QNLLHSNGYNY(서열번호	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번	MGS(서열번호 609)	YRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS	MQPLQIPFT(서열번호	FGGGTKVEIK(서열번호

[1055]

		SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQPLQIPFTFGGGTKVEIK(서열번호 52)	ISCRSS(서열번호 607)	608)	호 571)		RVEAEDVGVYYC(서열번호 610)	611)	536)
A27	Y096	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTEFTLKISRVEAEDVGVYYCMHTLQLPFTFGPGTKVEIK(서열번호 54)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNY(서열번호 512)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTEFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 612)	MHTLQLPFT(서열번호 613)	FGPGTKVEIK(서열번호 614)
A28	Y108	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSEDFGTYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIK(서열번호 56)	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRAS(서열번호 615)	QGISSY(서열번호 616)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	VAS(서열번호 617)	SLQTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSEDFGTYYC(서열번호 618)	QQSYRTPYT(서열번호 619)	FGQGTKLEIK(서열번호 517)
A29	Y132	DIQMTQSPSSVSASLGDRVTITCRASQDIGHWLAWYQQKPGKAPKHLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVDIK(서열번호 58)	DIQMTQSPSSVSASLGDRVTITCRAS(서열번호 620)	QDIGHW(서열번호 621)	LAWYQQKPGKAPKHLIY(서열번호 622)	AAS(서열번호 540)	SLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYC(서열번호 623)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVDIK(서열번호 598)
A30	Y133	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQNLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTLYTFGQ	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번	QNLLHSNGYNY(서열번호 608)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열	MQTLQTLYT(서열번호 624)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)

[1056]

		GTKVEIK(서열번호 60)	호 545)				번호 515)		
A31	Y140	DIQMTQSPSSVSASVGDSVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDFATYYCQQADSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 62)	DIQMTQSPSSVSASVGDSVTITCRAS(서열번호 574)	QGISSW(서열번호 625)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDFATYYC(서열번호 626)	QQADSFPYT(서열번호 627)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A32	Y145	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKRLMYAASVLDAGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQGDSFPRTFGPGTKVDIK(서열번호 64)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	QGISSW(서열번호 625)	LAWYQQKPGKAPKRLMY(서열번호 628)	AAS(서열번호 540)	VLDAGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYC(서열번호 629)	QQGDSFPRT(서열번호 630)	FGPGTKVDIK(서열번호 543)
A33	Y559	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASGLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSYPLTFGGGTKVEIK(서열번호 66)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 530)	QNVDKW(서열번호 631)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	KAS(서열번호 632)	GLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC(서열번호 633)	QQYDSYPLT(서열번호 634)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A34	Y569	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCSGGSRDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCTSFAGENNFGVFGGGTKLTVL(서열번호 68)	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCSGG(서열번호 635)	SRDVGAYNY(서열번호 636)	VSWYQQHPGKAPKLMIY(서열번호 637)	EVN(서열번호 639)	KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC(서열번호 640)	TSFAGENNFGV(서열번호 641)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A35	Y683	DIQMTQSPSSVSASV	DIQMT	QGISNW	LAWYQQ	AAS(	ALESGV	QQGKS	FGQGT

[1057]

		GDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASALESGVPSRFSASGYGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGKSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 70)	QSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	(서열번호 603)	KPGKAPKLLIY(서열번호 552)	서열번호 540)	PSRFSASGYGTDFTLTISSLQPEDFATYFC(서열번호 642)	FPYT(서열번호 643)	KVEIK(서열번호 573)
A36	Y705	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLTSGSVSTSHFPSWYQQTPGQAPRTLIYFTDTHSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCVLYMGSGIYAFGTGTKVTVL(서열번호 72)	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLT(서열번호 644)	SGSVSTSHF(서열번호 645)	PSWYQQTPGQAPRTLIY(서열번호 646)	FTD(서열번호 647)	THSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYC(서열번호 648)	VLYMGSGIYA(서열번호 649)	FGTGTKVTVL(서열번호 650)
A37	Y711	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLMSAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTPRTFGQGTKVDIK(서열번호 74)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QSISNY(서열번호 651)	LNWYQQKPGKAPKLLMS(서열번호 1418)	AAS(서열번호 540)	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 652)	QQSYNTPRT(서열번호 653)	FGQGTKVDIK(서열번호 598)
A38	Y712	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQPISTWLVWYQHKPEKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLDIK(서열번호 76)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	QPISTW(서열번호 654)	LVWYQHKPEKAPKLLIY(서열번호 655)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPDDFATYYC(서열번호 656)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKLDIK(서열번호 562)
A39	Y715	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA	DIVMTQTPLSLPVIPGEPAS	QSLLHSNGYNY(서열번호	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS	MQTLQTLYT(서열번호	FGQGTKLEIK(서열번호

[1058]

		SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTLYTFGQGTKLEIK(서열번호 78)	ISCRSS(서열번호 657)	512)	호 571)		RVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	624)	517)
A40	Y716	DIQMTQSPSSLSASVGDRITISCQASQDIKNYLNWYQKKPGKAPKLLIYGASNLAAGVPSRFSGSGYGTDFTFIISGLQPEDVATYYCQQYEELAALTFGGGTKVEIK(서열번호 80)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITISCQAS(서열번호 658)	QDIKNY(서열번호 659)	LNWYQKKPGKAPKLLIY(서열번호 660)	GAS(서열번호 582)	NLAAGVPSRFSGSGYGTDFTFIISGLQPEDVATYYC(서열번호 661)	QQYEELAALT(서열번호 662)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A41	Y719	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYTSSTLQSEVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQSYSLPRTFGPGTKVDIK(서열번호 82)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QSISSW(서열번호 531)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	TSS(서열번호 663)	TLQSEVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYC(서열번호 664)	QQSYSLPRT(서열번호 665)	FGPGTKVDIK(서열번호 543)
A42	Y722	DIQMTQSPSSVSASIGDRITITCRASQGISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSYSIPRTFGQGTKVEIK(서열번호 84)	DIQMTQSPSSVSASIGDRITITCRAS(서열번호 666)	QGISTW(서열번호 667)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	SLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC(서열번호 668)	QQSYSIPRT(서열번호 669)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A43	Y723	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLGWYQQKPGRAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDHDYPYTFGQGTKVE	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번	QGIRNY(서열번호 670)	LGWYQQKPGRAPKLLIY(서열번호 671)	AAS(서열번호 540)	SLQSGVPSRFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열	LQDHDYPYT(서열번호 673)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)

[1059]

		IK(서열번호 86)	호 594)				번호 672)		
A44	Y727	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLEWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSLQTPPYTFGQGTKVEIK(서열번호 88)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LEWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 513)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQSLQTPPYT(서열번호 674)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A45	Y728	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASHDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGKSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 90)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS(서열번호 569)	HDISSW(서열번호 675)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	ATS(서열번호 553)	SLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC(서열번호 676)	QQGKSFPYT(서열번호 643)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A46	Y735	DIVMTQTPLSLPVTLGEPASISCRSSQSLLHTNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLVYSASTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPWTFGQGTKVEIK(서열번호 92)	DIVMTQTPLSLPVTLGEPASISCRSS(서열번호 677)	QSLLHTNGYNY(서열번호 678)	LDWYLQKPGQSPQLLVY(서열번호 679)	SAS(서열번호 680)	TRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYC(서열번호 681)	MQALQTPWT(서열번호 682)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A47	Y738	QSALTQPASVSGSPGQSITFSCTGTSSDFGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNHFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSFTGDSVIFGGGTKLTVL(서열번호 94)	QSALTQPASVSGSPGQSITFSCTGT(서열번호 683)	SSDFGGYNY(서열번호 684)	VSWYQQHPGKAPKLMIY(서열번호 637)	DVS(서열번호 685)	KRPSGVSNHFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC(서열번호 686)	SSFTGDSVI(서열번호 687)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A48	Y741	DIVMTQTPLSLPVTP	DIVMT	QSLLHS	LDWYLQ	LGS(	NRASGV	MQTLQ	FGQGT

[1060]

		GEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVQAEDVGTYYCMQTLQTLPYTFGQGTKLEIK(서열번호 96)	QTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	NGYNY(서열번호 512)	KPGQSPQLLIY(서열번호 571)	서열번호 514)	PDRFSGSGSGTDFTLKISRVQAEDVGTYYC(서열번호 688)	TLPYT(서열번호 689)	KLEIK(서열번호 517)
A49	Y748	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYYYLDWYLQKPGQSPQVLIYLGSNRAPGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVGIYYCMQGLMTPFTFGPGTKLDIK(서열번호 98)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYYY(서열번호 690)	LDWYLQKPGQSPQVLIY(서열번호 691)	LGS(서열번호 514)	NRAPGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVGIYYC(서열번호 692)	MQGLMTPFT(서열번호 693)	FGPGTKLDIK(서열번호 694)
A50	Y758	DIVMTQTPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALRTPYTFGQGTKVDIK(서열번호 100)	DIVMTQTPLSLPVTPGGPASISCRSS(서열번호 695)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	LGS(서열번호 514)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQALRTPYT(서열번호 696)	FGQGTKVDIK(서열번호 598)
A51	Y765	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYMGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPYTFGQGTKVEIK(서열번호 102)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	MGS(서열번호 609)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQGLQTPYT(서열번호 697)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A52	Y769	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQEITTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT	QEITTW(서열번호 698)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번	AAS(서열번호 540)	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	QQADSFPYT(서열번호	FGQGTKVEIK(서열번호

[1061]

		RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 104)	ITCRAS(서열번호 569)		호 552)		SLQPEDFATYYC(서열번호 652)	627)	573)
A53	Y781	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLGWYRQKPGQSPQLLIYLGSNRAFGVPDRFSGSGSGTDYTLKISRVEAEDVGVYYCMQALRTPYTFGQGAKLDIK(서열번호 106)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LGWYRQKPGQSPQLLIY(서열번호 700)	LGS(서열번호 514)	NRAFGVPDRFSGSGSGTDYTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 701)	MQALRTPYT(서열번호 696)	FGQGAKLDIK(서열번호 702)
A54	Y813	DIQMTQSPSSVSASVGDKVTIACRASQGIVSWLAWYQQKPGKAPRLLIYAASNLQDGVPSRFSGSGSGTVFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK(서열번호 108)	DIQMTQSPSSVSASVGDKVTIACRAS(서열번호 703)	QGIVSW(서열번호 704)	LAWYQQKPGKAPRLLIY(서열번호 705)	AAS(서열번호 540)	NLQDGVPSRFSGSGSGTVFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 706)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKLEIK(서열번호 517)
A55	Y829	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A56	Y842	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASEDISRQLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLD	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRAS(서열번	EDISRQ(서열번호 711)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKLDIK(서열번호 562)

[1062]

		IK(서열번호 112)	호 710)				번호 652)		
A57	Y843	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHTNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLVYSASTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDVGVYYCMQALQTPWTFGQGTKVEIK(서열번호 114)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHTNGYNY(서열번호 678)	LDWYLQKPGQSPQLLVY(서열번호 679)	SAS(서열번호 680)	TRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDVGVYYC(서열번호 712)	MQALQTPWT(서열번호 682)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A58	S001	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCSGSSFNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYSDSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGGTKLTVL(서열번호 116)	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCSGS(서열번호 713)	SFNIGSND(서열번호 714)	VSWYQQLPGTAPKLLIY(서열번호 715)	SDS(서열번호 716)	HRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC(서열번호 717)	GSWDYSLSAYV(서열번호 718)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A59	Y1471	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYMGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTQLTFGGGTKVEIK(서열번호 117)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	MGS(서열번호 609)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQALQTQLT(서열번호 719)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A60	Y1471.1	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYMGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTQLTFGGGTKVEIK(서열번호 117)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 545)	QSLLHSNGYNY(서열번호 512)	LDWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 571)	MGS(서열번호 609)	NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 515)	MQALQTQLT(서열번호 719)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A61	Y1494	DIQMTQSPSSVSASV	DIQMT	QGIRSW	LAWYQQ	AAS(	NLQSGV	QQANS	FGQGT

[1063]

		GDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	QSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	(서열번호 708)	KPGKAPKLLIY(서열번호 552)	서열번호 540)	PSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	FPYT(서열번호 602)	KVEIK(서열번호 573)
A62	Y1494.1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A63	Y1494.2	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A64	Y1501	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A65	Y1501.1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTIN	QQANSFPYT(서열번호	FGQGTKVEIK(서열번호

[1064]

		RFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	LTCRAS(서열번호 707)		호 552)		SLQPDDFATYYC(서열번호 709)	602)	573)
A66	Y1501.2	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A67	Y1502	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A68	Y1502.1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A69	Y829.2	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVE	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)

[1065]

		IK(서열번호 110)	호 707)				번호 709)		
A82	Y829 VH-VL cross	VH1	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
		QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호109)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)

[1066] [표13]

Part Number	Clone name; UNIT1	서열번호 (VH1 or VL1 in HC)	서열번호 (VL1 or VH1 in LC)
A1	Y004	1419	1493
A2	Y025	1420	1494
A3	Y026	1421	1495
A4	Y031	1422	1496
A5	Y041	1423	1497
A6	Y060	1424	1498
A7	Y062	1425	1499
A8	Y063	1426	1500
A9	Y065	1427	1501
A10	Y090	1428	1502
A11	Y091	1429	1503
A12	Y092	1430	1504
A13	Y097	1431	1505
A14	Y098	1432	1506
A15	Y099	1433	1507
A16	Y100	1434	1508
A17	Y102	1435	1509
A18	Y105	1436	1510
A19	Y107	1437	1511
A20	Y112	1438	1512
A21	Y122	1439	1513
A22	Y123	1440	1514
A23	Y124	1441	1515
A24	Y125	1442	1516
A25	Y126	1443	1517
A26	Y127	1444	1518
A27	Y096	1445	1519
A28	Y108	1446	1520
A29	Y132	1447	1521
A30	Y133	1448	1522
A31	Y140	1449	1523
A32	Y145	1450	1524
A33	Y559	1451	1525
A34	Y569	1452	1526
A35	Y683	1453	1527
A36	Y705	1454	1528

[1067]

A37	Y711	1455	1529
A38	Y712	1456	1530
A39	Y715	1457	1531
A40	Y716	1458	1532
A41	Y719	1459	1533
A42	Y722	1460	1534
A43	Y723	1461	1535
A44	Y727	1462	1536
A45	Y728	1463	1537
A46	Y735	1464	1538
A47	Y738	1465	1539
A48	Y741	1466	1540
A49	Y748	1467	1541
A50	Y758	1468	1542
A51	Y765	1469	1543
A52	Y769	1470	1544
A53	Y781	1471	1545
A54	Y813	1472	1546
A55	Y829	1473	1547
A56	Y842	1474	1548
A57	Y843	1475	1549
A58	S001	1476	1550
A59	Y1471	1473	1551
A60	Y1471.1	1477	1552
A61	Y1494	1478	1547
A62	Y1494.1	1479	1553
A63	Y1494.2	1480	1553
A64	Y1501	1481	1547
A65	Y1501.1	1482	1553
A66	Y1501.2	1483	1553
A67	Y1502	1484	1547
A68	Y1502.1	1485	1553
A69	Y829.2	1477	1553
A82	Y829 VH-VL cross	VL1	VH1
		1547	1473

[1068] 또한, 본 발명에서 상기 ReleaDome의 제1 도메인(제1 구성요소, A)의 표적은 암 조직 주변 미세환경에 존재하는 혈관세포, 면역세포, 기저세포 또는 암세포에 특이적으로 과발현되어 있는 단백질일 수 있다. 일 예로, TEM8, Albumin, KDR(VEGF2), PSMA, ICAM1, FAPα 및 B7H3 등일 수 있다. 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체(Fv)의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)의 아미

노산 서열을 각각 표 14 및 표 15에 나타내었다. 하기 항체의 아미노산 서열은 N 말단에서 C 말단 순으로 기재하였다. 또한, 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 표 16에 나타내었다.

[1069] [표14]

Part Number	TME 표적	Clone name; UNIT1	VH1	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
A70	TEM8	m825	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 127)	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVP(서열번호 720)	GYTFSSYA(서열번호 721)	ISWVRQAPGQGLEWMGG(서열번호 722)	IIPIFGTT(서열번호 723)	NYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 724)	ARDTDYMFDY(서열번호 725)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A71	Albumin	항-Albumin	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNYAINWVRQAPGKGLEWIGIIWASGTTFYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARTVPGYSTAPYFDLWGQGTLVTVSS(서열번호 129)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVS(서열번호 726)	GIDLSNYA(서열번호 727)	INWVRQAPGKGLEWIGI(서열번호 728)	IWASGTT(서열번호 729)	FYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 730)	ARTVPGYSTAPYFDL(서열번호 731)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A72	KDR (VEGFR2)	Ramucirumab	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVTDAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 131)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAAS(서열번호 732)	GFTFSSYS(서열번호 733)	MNWVRQAPGKGLEWVSS(서열번호 734)	ISSSSSYI(서열번호 735)	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 379)	ARVTDAFDI(서열번호 736)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)

[1070]

A73	PSMA	MEDI3726	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS(서열번호 133)	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTS(서열번호 737)	GYTFTEYTIH(서열번호 738)	WVKQAPGKGLEWIGN(서열번호 739)	INPNNGGT(서열번호 740)	TYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 741)	AAGWNFDY(서열번호 742)	WGQGTLLTVSS(서열번호 743)
A74	ICAM1	Icmo0191fgi	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYPISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYQSGSTYYNPSLKRRVTMSLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYCSGGSCYPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 135)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS(서열번호 744)	GYPISSGYF(서열번호 745)	WGWIRQPPGKGLEWIGS(서열번호 746)	IYQSGST(서열번호 747)	YYNPSLKRRVTMSLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(서열번호 748)	ARDGYCSGGSCYPFDY(서열번호 749)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)_
A75	FAPα	humanized MFP5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNGINWLRQAPGQGLEWMGEIYPRSTNTLYAQKFQGRVTITADRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFCARTLTAPFAFWGQGTLVTVSS(서열번호 137)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(서열번호 750)	GYTFTNNG(서열번호 751)	INWLRQAPGQGLEWMGE(서열번호 752)	IYPRSTNT(서열번호 753)	LYAQKFQGRVTITADRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFC(서열번호 754)	ARTLTAPFAF(서열번호 755)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
A76	B7H3	m8524	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS(서열번호 139)	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(서열번호 756)	GGTFSSYA(서열번호 757)	ISWVRQAPGQGLEWMGG(서열번호 758)	IIPILGIA(서열번호 759)	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 760)	ARGGSGSYHMDV(서열번호 761)	WGKGTTVTVSS(서열번호 308)

[1071]

[1072] [표15]

Part Number	TME 표적	Clone name; UNIT1	VL1	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4
A70	TEM8	m825	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVL(서열번호 128)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGD(서열번호 762)	NLRDFY(서열번호 763)	ASWYQQKPGQAPLLVMY(서열번호 764)	GKN(서열번호 765)	RRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYC(서열번호 766)	SSRDNSKHVV(서열번호 767)	FGGGTKVTVL(서열번호 768)
A71	Albumin	anti-Albumin	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSPSVWSNFLSWYQQKPGKAPKLLIYEASKLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGGGYSSISDTTFGGGTKVEIK(서열번호 130)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQSS(서열번호 769)	PSVWSNF(서열번호 770)	LSWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 771)	EAS(서열번호 772)	KLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 773)	GGGYSSISDTT(서열번호 774)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
A72	KDR(VEGFR2)	Ramucirumab	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQGIDNWLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLDTGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQAEDFAVYFCQQAKAFPPTFGGGTKVDIK(서열번호 132)	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRAS(서열번호 710)	QGIDNW(서열번호 775)	LGWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 776)	DAS(서열번호 566)	NLDTGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQAEDFAVYFC(서열번호 777)	QQAKAFPPT(서열번호 778)	FGGGTKVDIK(서열번호 779)
A73	PSMA	MEDI3726	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLT	DIQMTQSPSSLS	QDVGTA(서열	VDWYQQKPGPSP	WAS(서열	TRHTGIPSRFSG	QQYNSYPLT(서열	FGPGTKVD

[1073]

			CKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK(서열번호 134)	TSVGDRVTLTCKAS(서열번호 780)	번호 781)	KLLIY(서열번호 782)	번호 559)	SGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYC(서열번호 783)	번호 784)	IK(서열번호 543)
A74	ICAM1	Icmo0191fgi	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGGSTVNWYQQLPGTAPKLLIYNNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAISGLQSEDEADYYCESWDDSLSGRVFGGGTKLTVL(서열번호 136)	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGS(서열번호 785)	SSNIGGST(서열번호 786)	VNWYQQLPGTAPKLLIY(서열번호 787)	NND(서열번호 788)	QRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAISGLQSEDEADYYC(서열번호 789)	ESWDDSLSGRV(서열번호 790)	FGGGTKLTVL(서열번호 505)
A75	FAPα	humanized MFP5	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSGVNFMHWYQQKPGQAPRRLIFDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPPTFGQGTKVEIK(서열번호 138)	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS(서열번호 791)	SGVNF(서열번호 792)	MHWYQQKPGQAPRRLIF(서열번호 793)	DTS(서열번호 794)	KLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC(서열번호 795)	QQWSFNPPT(서열번호 796)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
A76	B7H3	m8524	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGQGTRLEIK(	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS(서열번호 797)	QSVSSY(서열번호 580)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	DAS(서열번호 566)	NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(서열번호 798)	QQRSNWPPRIT(서열번호 799)	FGQGTRLEIK(서열번호 800)

[1074]

			서열번호 140)							

[1075] [표16]

Part Number	Clone name; UNIT 1	서열번호 (VH)	서열번호 (VL)
A70	m825	1486	1554
A71	anti-Albumin	1487	1555
A72	Ramucirumab	1488	1556
A73	MEDI3726	1489	1557
A74	Icmo0191fgi	1490	1558
A75	humanized MFP5	1491	1559
A76	m8524	1492	1560

[1076] 본 발명에서 제2 구성요소인 제1 링커는 질환 부위에서 특이적으로 발현되어 있는 단백질 분해효소들의 기질 서열을 포함는 절단성 펩타이드를 포함할 수 있다. 이때, 상기 단백질 분해효소(Protease)는 대표적으로 MMP-2, MMP-9, uPA, Matriptase등일 수 있다. 상기 절단성 펩타이드는 3개 이상의 아미노산으로 구성될 수 있고, 각각의 기질 서열의 구성 및 배열을 달리하여 조합한 변이체(PRS 변이체)를 포함하는 것일 수 있다. 이때, 상기 PRS 변이체를 인지하는 단백질 분해효소는 1종 또는 1종 이상일 수 있으며, 기질 서열 및 단백질 분해효소에 따라 절단성 펩타이드의 절단 효율이 달라질 수 있다. 또한 PRS 변이체의 길이, 및 아미노산 구성 및 배열에 따라 제2 도메인(제3 구성요소)을 차폐하는 제1 도메인(제1 구성요소)의 마스킹 효과(Masking effect)가 달라질 수 있다.

[1077] 상기 PRS 변이체의 기질 펩타이드의 아미노산 서열 및 상기 변이체 기질 펩타이드를 절단하는 단백질 분해효소의 일 예를 표 17에 나타내었다. 하기 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 기재하였다.

[1078] [표17]

Part Number	PRS Number	Sequence; (), additional amino acids in Variable Light chain	Protease type	*In vitro* cutting efficiency
B1	PRS 0	PLSAAAGSDN(서열번호 159)	MMP-2/-9	High
		PLSAAAGSDN(H)(서열번호 160)		
B2	PRS 1	LSGRSDN(서열번호 161)	MT-SP1, uPA	High
		LSGRSDN(H)(서열번호 162)		
B3	PRS 2	PLGLSGRSDN(서열번호 163)	MMP-2/-9, MT-SP1, uPA	High

		PLGLSGRSDN(H)(서열번호 164)		
B4	PRS 3	LSGRSANPAGL(서열번호 165)	MMP-2/-9, MT-SP1, uPA	High
		LSGRSANPAGL(Y)(서열번호 166)		
B5	PRS 4	PLSGRSDN(서열번호 167)	MT-SP1, uPA	High
		PLSGRSDNH(서열번호 168)		
B6	PRS 5	PLGL(서열번호 169)	MMP-2/-9	Low
		PLGLY(서열번호 170)		
B7	PRS 6	ASTKG(서열번호 171)	Not specified	Medium
		ASTKGP(서열번호 172)		
B8	PRS 7	PLSAAA(서열번호 173)	MMP-2/-9	High
		PLSAAAH(서열번호 174)		
B9	PRS 8	EAD(서열번호 175)	Not specified	No or few
		EADH(서열번호 176)		

[1079] 본 발명에서 상기 제2 도메인(제2 구성요소)은 질환 부위의 표적세포에 특이적으로 발현되어 단백질을 항원으로 하는 항체일 수 있다. 상기 항원 단백질에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)의 아미노산 서열을 각각 표 18 및 표 19에 나타내었다. 하기 각 항체의 아미노산 서열은 N 말단에서 C 말단 순으로 기재하였다. 또한, 표 20에 상기 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열을 나타내었다.

[1080] 상기 제2 도메인은 제1 도메인과 제1 링커를 통해 연결되어 있으며, 구조적 위치에 의해 제2 도메인의 항원 결합력은 차폐된 상태로 존재할 수 있다. 상기 제2 도메인의 차폐 정도는 제1 도메인의 서열 또는 제1 링커 내 절단성 펩타이드의 서열에 따라 달라질 수 있다. 질환 부위 특이적 단백질 분해효소에 의해 기질 서열을 포함하는 절단성 펩타이드가 절단되어 제1 도메인이 제2 도메인과 해리되면, 상기 제2 도메인의 표적 단백질(항원)에 대한 결합 친화도는 회복될 수 있다.

[1081] [표18]

Part Number	Clone name; UNIT2	VH2 or VL2 in HC	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
C1	Trastuzumab	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 184)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	GFNIKDTY(서열번호 802)	IHWVRQAPGKGLEWVAR(서열번호 803)	IYPTNGYT (서열번호 804)	RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 805)	SRWGGDGFYAMDY(서열번호 806)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C2	Trastuzumab (disulfide)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 186)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	GFNIKDTY(서열번호 802)	IHWVRQAPGKCLEWVAR(서열번호 807)	IYPTNGYT(서열번호 804)	RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 805)	SRWGGDGFYAMDY(서열번호 806)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C3	Candidate14	QVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPGRGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWGQGTSVTVSS(서열번호 188)	QVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKAS(서열번호 808)	GYTFTNYW(서열번호 809)	MYWVRQRPGRGLEWIGW(서열번호 810)	IDPNSGGTK(서열번호 811)	YNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNC(서열번호 812)	ARGGYTMDY(서열번호 813)	WGQGTSVTVSS(서열번호 814)
C4	Candidate14 (disul	QVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPG	QVQLQQPGAELVKPGASL	GYTFTNYW(서열번호	MYWVRQRPGRCLEWI	IDPNSGGTK(서열번호	YNEKFKSKATLTVDKPSSTAY	ARGGYTMDY(서열번호	WGQGTSVTVSS(서열번

[1082]

	fide)	RCLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWGQGTSVTVSS(서열번호 190)	RVSCKAS(서열번호 808)	809)	GW(서열번호 638)	811)	MQLSSLTSEDSAVYNC(서열번호 812)	813)	호 814)
C5	Magrolimab	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 192)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 750)	GYTFTNYN(서열번호 815)	MHWVRQAPGQRLEWMGT(서열번호 699)	IYPGNDDT(서열번호 817)	SYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 818)	ARGGYRAMDY(서열번호 819)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C6	Magrolimab (disulfide)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQCLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 194)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQCLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSS(서열번호 750)	GYTFTNYN(서열번호 815)	MHWVRQAPGQCLEWMGT(서열번호 816)	IYPGNDDT(서열번호 817)	SYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 818)	ARGGYRAMDY(서열번호 819)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C7	CC-90002	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSS(서열번호 196)	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFN(서열번호 820)	GFNIKDYY(서열번호 821)	LHWVRQAPGQALEWMGW(서열번호 822)	IDPDQGDT(서열번호 823)	EYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYC(서열번호 824)	NAAYGSSSYPMDY(서열번호 825)	WGQGTIVTVSS(서열번호 826)
C8	CC-90002	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFN	QMQLVQSGAEVK	GFNIKDYY(서	LHWVRQAPGQ	IDPDQGDT	EYAQKFQDRVTITR	NAAYGSSSYPMD	WGQGTIVTVSS(

[1083]

	(disulfide)	IKDYYLHWVRQAPGQCLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSS(서열번호 198)	KTGSSVKVSCKAS(서열번호 820)	열번호 821)	CLEWMGW(서열번호 827)	(서열번호 823)	DRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYC(서열번호 824)	Y 서열번호 825)	서열번호 826)
C9	Cetuximab	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA(서열번호 200)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVS(서열번호 828)	GFSLTNYG(서열번호 829)	VHWVRQSPGKGLEWLGV(서열번호 830)	IWSGGNT(서열번호 832)	DYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYC(서열번호 833)	ARALTYYDYEFAY(서열번호 834)	WGQGTLVTVSA(서열번호 835)
C10	Cetuximab (disulfide)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKCLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA(서열번호 202)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVS(서열번호 828)	GFSLTNYG(서열번호 829)	VHWVRQSPGKCLEWLGV(서열번호 836)	IWSGGNT(서열번호 832)	DYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYC(서열번호 833)	ARALTYYDYEFAY(서열번호 834)	WGQGTLVTVSA(서열번호 835)
C11	Panitumumab	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 204)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS(서열번호 837)	GGSVSSGDYY(서열번호 838)	WTWIRQSPGKGLEWIGH(서열번호 839)	IYYSGNT(서열번호 840)	NYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYC(서열번호 841)	VRDRVTGAFDI(서열번호 842)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
C12	Panitu	QVQLQESGPGLVKP	QVQLQE	GGSVSS	WTWIR	IYYSGNT	NYNPSLK	VRDRVT	WGQGTM

[1084]

	mumab (disulfide)	SETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 206)	SGPGLVKPSETLSLTCTVS(서열번호 837)	GDYY(서열번호 838)	QSPGKCLEWIGH(서열번호 831)	(서열번호 840)	SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYC(서열번호 841)	GAFDI(서열번호 842)	VTVSS(서열번호 296)
C13	Necitumumab	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 208)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS(서열번호 843)	GGSISSGDYY(서열번호 844)	WSWIRQPPGKGLEWIGY(서열번호 845)	IYYSGST(서열번호 846)	DYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYC(서열번호 847)	ARVSIFGVGTFDY(서열번호 848)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C14	Necitumumab (disulfide)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKCLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 210)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS(서열번호 843)	GGSISSGDYY(서열번호 844)	WSWIRQPPGKCLEWIGY(서열번호 849)	IYYSGST(서열번호 846)	DYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYC(서열번호 847)	ARVSIFGVGTFDY(서열번호 848)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C15	Ipilimumab (disulfide)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKCLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 212)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS(서열번호 404)	GFTFSSYT(서열번호 850)	MHWVRQAPGKCLEWVTF(서열번호 851)	ISYDGNNK(서열번호 852)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYC(서열번호 853)	ARTGWLGPFDY(서열번호 854)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)

[1085]

C16	Tremelimumab (disulfide)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS(서열번호 214)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS(서열번호 404)	GFTFSSYG(서열번호 855)	MHWVRQAPGKCLEWVAV(서열번호 856)	IWYDGSNK(서열번호 857)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 407)	ARDPRGATLYYYYYGMDV(서열번호 858)	WGQGTTVTVSS(서열번호 368)
C17	m8524	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS(서열번호 139)	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(서열번호 756)	GGTFSSYA(서열번호 757)	ISWVRQAPGQGLEWMGG(서열번호 758)	IIPILGIA(서열번호 759)	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 760)	ARGGSGSYHMDV(서열번호 761)	WGKGTTVTVSS(서열번호 308)
C18	m8524 (disulfide)	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS(서열번호 216)	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(서열번호 756)	GGTFSSYA(서열번호 757)	ISWVRQAPGQCLEWMGG(서열번호 859)	IIPILGIA(서열번호 759)	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 760)	ARGGSGSYHMDV(서열번호 761)	WGKGTTVTVSS(서열번호 308)
C19	ANXA1(Y829)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITV	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKAS(서열번호 416)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)

[1086]

		SS(서열번호 109)							
C20	DLK1(18A5)	QVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSS(서열번호 218)	QVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEAS(서열번호 860)	GFKFKDYG(서열번호 861)	MHWVRQAPGKGLEWLAV(서열번호 862)	ISHDGRNK(서열번호 863)	NYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 864)	VRDWSYAFDI(서열번호 865)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C21	CD3(SP34#8)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARIGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSS(서열번호 220)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	GFTFSTYA(서열번호 866)	MNWVRQAPGKGLEWVGR(서열번호 867)	IRSKYNNYAT(서열번호 868)	YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC(서열번호 869)	ARHGNFGNSYVSYFAY(서열번호 870)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C22	CLDN18.2(Zolbetuximab)	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRSWRGNSFDYWGQGTTLTVSS(서열번호 222)	QVQLQQPGAELVRP(서열번호 871)	GASVKLSCKASGYTFT(서열번호 872)	SYWINWVKQRPGQGLEWIGN(서열번호 873)	IYPSDSYT(서열번호 874)	NYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYC(서열번호 875)	TRSWRGNSFDY(서열번호 876)	WGQGTTLTVSS(서열번호 877)
C23	CLDN18.2(PRO02726)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFVMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCAK	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 488)	GFTFSSFV(서열번호 878)	MSWVRQAPGKGLEWVST(서열번호 879)	ISGSGRST(서열번호 880)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호	AKDAAAAGTKFDY(서열번호 882)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)

[1087]

		DAAAAGTKFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 224)					881)		
C24	TEM8(m825)	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 127)	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVP(서열번호 720)	GYTFSSYA(서열번호 721)	ISWVRQAPGQGLEWMGG(서열번호 722)	IIPIFGTT(서열번호 723)	NYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC(서열번호 724)	ARDTDYMFDY(서열번호 725)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C25	FAP(humanized MFP5)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNGINWLRQAPGQGLEWMGEIYPRSTNTLYAQKFQGRVTITADRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFCARTLTAPFAFWGQGTLVTVSS(서열번호 137)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS(서열번호 750)	GYTFTNNG(서열번호 751)	INWLRQAPGQGLEWMGE(서열번호 752)	IYPRSTNT(서열번호 753)	LYAQKFQGRVTITADRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFC(서열번호 754)	ARTLTAPFAF(서열번호 755)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C26	EpCAM(ING-1)	QIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTKYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTEEPTYGDDFKGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTATYFCARFGSAVDYWGQGTLVTVSS(서열번호 226)	QIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKAS(서열번호 883)	GYTFTKYGMN(서열번호 884)	WVKQAPGQGLKWMGW(서열번호 885)	INTYTEEPTYGDD(서열번호 886)	FKGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTATYFC(서열번호 887)	ARFGSAVDY(서열번호 888)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C27	PD-1(Nivolumab)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMN	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKAS(서열번호	GITFSNSGMH(서열번호 890)	WVRQAPGKGLEWVAV(서열번호 891)	IWYDGSKR(서열번호 892)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC(서	ATNDDY(서열번호 894)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)

[1088]

		SLRAEDTAVYYCAT NDDYWGQGTLVTVS S(서열번호 228)	889)				열번호 893)		
C28	PD-L1(Atezolimumab)	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFT FSDSWIHWVRQAPG KGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAR RHWPGGFDYWGQGT LVTVSS(서열번호 230)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	GFTFSDSWIH(서열번호 895)	WVRQAPGKGLEWVAW(서열번호 896)	ISPYGGST(서열번호 898)	YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 899)	ARRHWPGGFDY(서열번호 900)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C29	SP34#8(disdulfide)	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFT FSTYAMNWVRQAPG KCLEWVGRIRSKYN NYATYYADSVKDRF TISRDDSKNSLYLQ MNSLKTEDTAVYYC ARHGNFGNSYVSYF AYWGQGTLVTVSS(서열번호 232)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	GFTFSTYA(서열번호 866)	MNWVRQAPGKCLEWVGR(서열번호 901)	IRSKYNNYAT(서열번호 868)	YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC(서열번호 869)	ARHGNFGNSYVSYFAY(서열번호 870)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
C33	amyloid-beta(Lecanemab)	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCSASGFT FSSFGMHWVRQAPG KGLEWVAYISSGSS TIYYGDTVKGRFTI SRDNAKNSLFLQMS SLRAEDTAVYYCAR EGGYYYGRSYYTMD YWGQGTTVTVSS(서열번호 239)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSAS(서열번호 907)	GFTFSSFG(서열번호 908)	MHWVRQAPGKGLEWVAY(서열번호 909)	ISSGSSTI(서열번호 910)	YYGDTVKGRFTISRDNAKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYC(서열번호 911)	AREGGYYYGRSYYTMDY(서열번호 912)	WGQGTTVTVSS(서열번호 368)
C30	EGFR(Panitumumab_cross)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCQASQD ISNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTD	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4
			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ	QDISNY(서열번호 903)	LNWYQQKPGKAPKLLIY(서	DAS(서열번호 566)	NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP	QHFDHLPLA(서열번호 906)	FGGGTKVEIK(서열번호

[1089]

		FTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK(서열번호 205)	AS(서열번호 902)		열번호 904)		EDIATYFC(서열번호 905)		536)
C31	PD-L1 Atezolizumab (disulfide, cross)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGCGTKVEIK(서열번호 236)	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4
			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QDVSTA(서열번호 982)	VAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 604)	SAS(서열번호 680)	FLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 983)	QQYLYHPAT(서열번호 984)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C32	PD-L1 Atezolizumab scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 238)	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	GFTFSDSWIH(서열번호 895)	WVRQAPGKCLEWVAW(서열번호 897)	ISPYGGST(서열번호 898)	YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 899)	ARRHWPGGFDY(서열번호 900)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)
			L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	K-FR4
			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QDVSTA(서열번호 982)	VAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 604)	SAS(서열번호 680)	FLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 983)	QQYLYHPAT(서열번호 984)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated									

[1090] [표19]

Part Number	Clone name; UNIT2	VL2 or VH2 in LC	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4
C1	Trastuzumab	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK(서열번호 185)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QDVNTA(서열번호 913)	VAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 604)	SAS(서열번호 680)	FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 914)	QQHYTTPPT(서열번호 915)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)
C2	Trastuzumab (disulfide)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK(서열번호 187)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QDVNTA(서열번호 913)	VAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 604)	SAS(서열번호 680)	FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 914)	QQHYTTPPT(서열번호 915)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C3	Candidate14	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRASQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLELK(서열번호 189)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRAS(서열번호 917)	QSLVHSNGNTY(서열번호 918)	LHWYLQKPGQSPKLLIY(서열번호 919)	KVS(서열번호 920)	NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC(서열번호 921)	SQSTHVPLT(서열번호 922)	FGAGTKLELK(서열번호 923)

[1091]

C4	Candidate14 (disulfide)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRASQSLVIISNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGCGTKLELK(서열번호 191)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRAS(서열번호 917)	QSLVHSNGNTY(서열번호 918)	LHWYLQKPGQSPKLLIY(서열번호 919)	KVS(서열번호 920)	NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC(서열번호 921)	SQSTHVPLT(서열번호 922)	FGCGTKLELK(서열번호 924)
C5	Magrolimab	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIK(서열번호 193)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 925)	QSIVYSNGNTY(서열번호 926)	LGWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 927)	KVS(서열번호 920)	NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 928)	FQGSHVPYT(서열번호 929)	FGQGTKLEIK(서열번호 517)
C6	Magrolimab (disulfide)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGCGTKLEIK(서열번호 195)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS(서열번호 925)	QSIVYSNGNTY(서열번호 926)	LGWYLQKPGQSPQLLIY(서열번호 927)	KVS(서열번호 920)	NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(서열번호 929)	FQGSHVPYT(서열번호 929)	FGCGTKLEIK(서열번호 930)
C7	CC-90002	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFT	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKAS(서열번호	QDIHRY(서열번호 932)	LSWFQQKPGKVPKHLIY(서열번호 933)	RAN(서열번호 934)	RLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC(서열	LQYDEFPYT(서열번호 936)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)

[1092]

		LTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK(서열번호 197)	931)				번호 935)		
C8	CC-90002 (disulfide)	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGCGTKVEIK(서열번호 199)	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKAS(서열번호 931)	QDIHRY(서열번호 932)	LSWFQQKPGKVPKHLIY(서열번호 933)	RAN(서열번호 934)	RLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 935)	LQYDEFPYT(서열번호 936)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C9	Cetuximab	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK(서열번호 201)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRAS(서열번호 938)	QSIGTN(서열번호 939)	IHWYQQRTNGSPRLLIK(서열번호 940)	YAS(서열번호 941)	ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYC(서열번호 942)	QQNNNWPTT(서열번호 943)	FGAGTKLELK(서열번호 923)
C10	Cetuximab (disulfide)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGCGTKLELK(서열번호 203)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRAS(서열번호 938)	QSIGTN(서열번호 939)	IHWYQQRTNGSPRLLIK(서열번호 940)	YAS(서열번호 941)	ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYC(서열번호 942)	QQNNNWPTT(서열번호 943)	FGCGTKLELK(서열번호 924)
C11	Panitum	DIQMTQSPSSLS	DIQMTQ	QDISNY	LNWYQQ	DAS(서	NLETGVP	QHFDHL	FGGGTKV

[1093]

	umab	ASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK(서열번호 205)	SPSSLSASVGDRVTITCQAS(서열번호 902)	(서열번호 903)	KPGKAPKLLIY(서열번호 904)	열번호 566)	SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFC(서열번호 905)	PLA(서열번호 906)	EIK(서열번호 536)
C12	Panitumumab (disulfide)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGCGTKVEIK(서열번호 207)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS(서열번호 902)	QDISNY(서열번호 903)	LNWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 904)	DAS(서열번호 566)	NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFC(서열번호 905)	QHFDHLPLA(서열번호 906)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C13	Necitumumab	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIK(서열번호 209)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS(서열번호 945)	QSVSSY(서열번호 580)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	DAS(서열번호 566)	NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(서열번호 798)	HQYGSTPLT(서열번호 937)	FGGGTKAEIK(서열번호 944)
C14	Necitumumab (disulfide)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS(서열번호 945)	QSVSSY(서열번호 580)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	DAS(서열번호 566)	NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(서열번호	HQYGSTPLT(서열번호 937)	FGCGTKAEIK(서열번호 946)

[1094]

		VYYCHQYGSTPLTFGCGTKAEIK(서열번호 211)					798)		
C15	Ipilimumab (disulfide)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGCGTKVEIK(서열번호 213)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS(서열번호 947)	QSVGSSY(서열번호 948)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	GAF(서열번호 949)	SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(서열번호 950)	QQYGSSPWT(서열번호 951)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C16	Tremelimumab (disulfide)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGCGTKVEIK(서열번호 215)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS(서열번호 594)	QSINSY(서열번호 952)	LDWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 953)	AAS(서열번호 540)	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 652)	QQYYSTPFT(서열번호 954)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C17	m8524	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGQGTRLEIK(서열번호 140)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS(서열번호 797)	QSVSSY(서열번호 580)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	DAS(서열번호 566)	NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(서열번호 798)	QQRSNWPPRIT(서열번호 799)	FGQGTRLEIK(서열번호 800)
C18	m8524 (disulf	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR	EIVLTQSPATLS	QSVSSY(서열	LAWYQQKPGQAP	DAS(서열번호	NRATGIPARFSGSG	QQRSNWPPRIT(	FGCGTRLEIK(서

[1095]

	ide)	ASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFA VYYCQQRSNWPP RITFGCGTRLEI K(서열번호 217)	LSPGER ATLSCR AS(서열번호 797)	번호 580)	RLLIY(서열번호 581)	566)	SGTDFTL TISSLEP EDFAVYY C(서열번호 798)	서열번호 799)	열번호 955)
C19	ANXA1(Y829)	DIQMTQSPSSVS ASVGDRVTLTCR ASQGIRSWLAWY QQKPGKAPKLLI YAASNLQSGVPS RFSGSGSGTDFI LTINSLQPDDFA TYYCQQANSFPY TFGQGTKVEIK(서열번호 110)	DIQMTQ SPSSVS ASVGDR VTLTCR AS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQ KPGKAP KLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVP SRFSGSG SGTDFIL TINSLQP DDFATYY C(서열번호 709)	QQANSF PYT(서열번호 602)	FGQGTKV EIK(서열번호 573)
C20	DLK1(18A5)	DIQMTQSPSFLS ASVGDRVNITCR ASQDISRRLAWY QQKPGKAPKLLI YGAASLQSAVAS RFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFA NYYCQQIYTTPL TFGGGTKVEIK(서열번호 219)	DIQMTQ SPSFLS ASVGDR VNITCR AS(서열번호 956)	QDISRR(서열번호 957)	LAWYQQ KPGKAP KLLIY(서열번호 552)	GAA(서열번호 958)	SLQSAVA SRFSGSG SGTEFTL TISSLQP EDFANYY C(서열번호 959)	QQIYTT PLT(서열번호 960)	FGGGTKV EIK(서열번호 536)
C21	CD3(SP34#8)	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR SSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKAPK ALIGGTNKRAPG VPSRFSGSLIGD KATLTISSLQPE DFATYYCALWYS	DIQMTQ SPSSLS ASVGDR VTITCR SS(서열번호 961)	TGAVTT SNY(서열번호 962)	ANWVQQ KPGKAP KALIG(서열번호 963)	GTN(서열번호 964)	KRAPGVP SRFSGSL IGDKATL TISSLQP EDFATYY C(서열번호 965)	ALWYSN LWV(서열번호 966)	FGQGTKV EIK(서열번호 573)

[1096]

		NLWVFGQGTKVEIK(서열번호 221)							
C22	CLDN18.2(Zolbetuximab)	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK(서열번호 223)	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS(서열번호 967)	QSLLNSGNQKNY(서열번호 968)	LTWYQQKPGQPPKLLIY(서열번호 969)	WAS(서열번호 559)	TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC(서열번호 970)	QNDYSYPFT(서열번호 971)	FGSGTKLEIK(서열번호 972)
C23	CLDN18.2(PR002726)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK(서열번호 225)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS(서열번호 797)	QSVSSY(서열번호 580)	LAWYQQKPGQAPRLLIY(서열번호 581)	DAS(서열번호 566)	NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(서열번호 798)	QQRSNWPLT(서열번호 973)	FGGGTKVEIK(서열번호 536)
C24	TEM8(m825)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVL(서열번호 128)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGD(서열번호 762)	NLRDFY(서열번호 763)	ASWYQQKPGQAPLLVMY(서열번호 764)	GKN(서열번호 765)	RRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYC(서열번호 766)	SSRDNSKHVV(서열번호 767)	GGGTKVTVL(서열번호 768)
C25	FAP(humanized MFP5)	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSGVNFMHWYQ	QIVLTQSPATLSLSPGER	SGVNF(서열번호	MHWYQQKPGQAPRRLIF(	DTS(서열번호 794)	KLASGIPARFSGSGSGTDYTL	QQWSFNPPT(서열번호	FGQGTKVEIK(서열번호

[1097]

		QKPGQAPRRLIF DTSKLASGIPAR FSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAV YYCQQWSFNPPT FGQGTKVEIK(서열번호 138)	ATLSCS AS(서 열번호 791)	792)	서열번호 793)		TISSLEP EDFAVYY C(서열 번호 795)	796)	573)
C26	EpCAM(I NG-1)	DIVMTQSALSNP VTLGESGSISCR SSKSLLHSNGIT YLYWYLQKPGQS PQLLIYQMSNRA SGVPDRFSSSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQN LELPRTFGQGTK LEMK(서열번 호 227)	DIVMTQ SALSNP VTLGES GSISCR SS(서 열번호 974)	KSLLHS NGITY(서열번 호 975)	LYWYLQ KPGQSP QLLIY(서열번 호 976)	QMS(서 열번호 977)	NRASGVP DRFSSSG SGTDFTL KISRVEA EDVGVYY C(서열 번호 978)	AQNLEL PRT(서 열번호 979)	FGQGTKL EMK(서 열번호 980)
C27	PD-1(Nivol umab)	EIVLTQSPATLS LSPGERATLSCR ASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFA VYYCQQSSNWPR TFGQGTKVEIK(서열번호 229)	EIVLTQ SPATLS LSPGER ATLSCR AS(서 열번호 797)	QSVSSY (서열 번호 580)	LAWYQQ KPGQAP RLLIY(서열번 호 581)	DAS(서 열번호 566)	NRATGIP ARFSGSG SGTDFTL TISSLEP EDFAVYY C(서열 번호 798)	QQSSNW PRT(서 열번호 981)	FGQGTKV EIK(서 열번호 573)
C28	PD-L1(Atez olimuma b)	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDVSTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFA TYYCQQYLYHPA TFGQGTKVEIK(	DIQMTQ SPSSLS ASVGDR VTITCR AS(서 열번호 594)	QDVSTA (서열 번호 982)	VAWYQQ KPGKAP KLLIY(서열번 호 604)	SAS(서 열번호 680)	FLYSGVP SRFSGSG SGTDFTL TISSLQP EDFATYY C(서열 번호 983)	QQYLYH PAT(서 열번호 984)	FGQGTKV EIK(서 열번호 573)

[1098]

		서열번호 231)							
C29	SP34#8(disdulfide)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGCGTKVEIK(서열번호 233)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSS(서열번호 961)	TGAVTTSNY(서열번호 962)	ANWVQQKPGKAPKALIG(서열번호 963)	GTN(서열번호 964)	KRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYC(서열번호 965)	ALWYSNLWV(서열번호 966)	FGCGTKVEIK(서열번호 916)
C33	amyloid-beta (Lecanemab)	DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGTKLEIK(서열번호 240)	DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSS(서열번호 985)	QSIVHSNGNTY(서열번호 986)	LEWYLQKPGQSPKLLIY(서열번호 987)	KVS(서열번호 920)	NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYC(서열번호 988)	FQGSHVPPT(서열번호 989)	FGPGTKLEIK(서열번호 990)
C30	EGFR(Panitumumab_cross)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 204)	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
			QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS(서열번호 837)	GGSVSSGDYY(서열번호 838)	WTWIRQSPGKGLEWIGH(서열번호 839)	IYYSGNT(서열번호 840)	NYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYC(서열번호 841)	VRDRVTGAFDI(서열번호 842)	WGQGTMVTVSS(서열번호 296)
C31	PD-L1 Atezolizumab(d	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4
			EVQLVESGGGLV	GFTFSDSWIH(	WVRQAPGKCLEW	ISPYGGST(서	YYADSVKGRFTISA	ARRHWPGGFDY(	WGQGTLVTVSS(서

[1099]

	isulfide, cross)	VRQAPGKCLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 237)	QPGGSLRLSCAAS(서열번호 801)	서열번호 895)	VAW(서열번호 897)	열번호 898)	DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 899)	서열번호 900)	열번호 282)
N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated									

[1100] [표20]

Part Number	Clone name; UNIT2	서열번호 (VH2 or VL2(DNA))	서열번호 (VL2 or VH2(DNA))
C1	Trastuzumab	1561	1589
C2	Trastuzumab (disulfide)	1562	1590
C3	Candidate14	1563	1591
C4	Candidate14 (disulfide)	1564	1592
C5	Magrolimab	1565	1593
C6	Magrolimab (disulfide)	1566	1594
C7	CC-90002	1567	1595
C8	CC-90002 (disulfide)	1568	1596
C9	Cetuximab	1569	1597
C10	Cetuximab (disulfide)	1570	1598
C11	Panitumumab	1571	1599
C12	Panitumumab (disulfide)	1572	1600
C13	Necitumumab	1573	1601
C14	Necitumumab (disulfide)	1574	1602
C15	Ipilimumab (disulfide)	1575	1603
C16	Tremelimumab (disulfide)	1576	1604
C17	m8524	1492	1560
C18	m8524 (disulfide)	1577	1605
C19	ANXA1(Y829)	1473	1547
C20	DLK1(18A5)	1578	1606
C21	CD3(SP34#8)	1579	1607
C22	CLDN18.2(Zolbetuximab)	1580	1608
C23	CLDN18.2(PR002726)	1581	1609
C24	TEM8(m825)	1486	1554
C25	FAP(humanized MFP5)	1491	1559
C26	EpCAM(ING-1)	1583	1610
C27	PD-1(Nivolumab)	1584	1611
C28	PD-L1(Atezolimumab)	1585	1612
C29	SP34#8(disdulfide)	1582	1613
C32	PD-L1 Atezolizumab scFv	1587	-
C33	amyloid-beta (Lecanemab)	1588	1615
C30	EGFR(Panitumumab_cross)	VL2	VH2

[1101]

		1599	1571
C31	PD-L1 Atezolizumab(disulfide, cross)	VL2	VH2
		1614	1586

[1102] 본 발명에서 상기 제1 도메인은 Fv일 수 있다(표 11 및 표 12). 이때, 제1 도메인의 VH1 및 제2 도메인의 VH2 또는 VL2가 제1 링커를 통해 직렬로 연결된 것일 수 있다. 또는 제1 도메인의 VL1 및 제2 도메인의 VH2 또는 VL2가 제1 링커를 통해 직렬로 연결될 수 있다. 이때, 구조적인 안정성을 위하여 제2 도메인의 VH2 및

VL2 사이의 특정 위치에 추가적으로 이황화 결합(Disulfide bond)을 삽입할 수 있다(표 18 및 표 19).

[1103] 본 발명에서 상기 ReleaDome의 제1 도메인(제1 구성요소, A)은 scFv(Single chain Fv)일 수 있다. 이때, 제1 도메인의 scFv 및 제2 도메인의 VH2 또는 VL2는 제1 링커를 통해 직렬로 연결될 수 있으며, 구조적인 안정성을 위하여 제2 도메인의 VH2 및 VL2 사이의 특정 위치에 추가적으로 이황화 결합을 삽입할 수 있다. 본 발명에 의한 다중 특이적 융합단백질의 중쇄 또는 경쇄에 포함될 수 있는 TME(예, ANXA1)에 결합하는 scFv 항체의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 일 예를 표 21에 나타내었다. 상기 항체의 아미노산 서열은 N 말단에서 C 말단 순으로 기재하였다.

[1104] [표21]

<table>
<tr><td>Part Number</td><td>TME 표적</td><td colspan="6">Clone name; UNIT1</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">In HC</td><td colspan="4">In LC</td></tr>
<tr><td>A77</td><td>ANXA1</td><td colspan="2">Y829.2 scFv</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>A77-1</td><td>ANXA1</td><td colspan="2">Y829.2 scFv</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td colspan="8">Amino acid sequence of scFv</td></tr>
<tr><td colspan="8">QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 141)</td></tr>
<tr><td>VH1</td><td>H-FR1</td><td>H-CDR1</td><td>H-FR2</td><td>H-CDR2</td><td>H-FR3</td><td>H-CDR3</td><td>H-FR4</td></tr>
<tr><td>QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS(서열번호 118)</td><td>QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)</td><td>GFNFGDYP(서열번호 417)</td><td>LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)</td><td>IRSKSFGGTT(서열번호 351)</td><td>EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)</td><td>ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)</td><td>WGQGTMITVSS(서열번호 313)</td></tr>
<tr><td>Linker</td><td colspan="7">GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 274)</td></tr>
<tr><td>VL1</td><td>L-FR1</td><td>L-CDR1</td><td>L-FR2</td><td>L-CDR2</td><td>L-FR3</td><td>L-CDR3</td><td>L-FR4</td></tr>
<tr><td>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK(서열번호 110)</td><td>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)</td><td>QGIRSW(서열번호 708)</td><td>LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)</td><td>AAS(서열번호 540)</td><td>NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)</td><td>QQANSFPYT(서열번호 602)</td><td>FGQGTKVEIK(서열번호 573)</td></tr>
<tr><td colspan="8">Nucleic acid sequence of scFv (서열번호 1627)</td></tr>
</table>

[1105]

[1106] 본 발명에서 상기 ReleaDome의 제1 도메인(제1 구성요소, A)은 VHH일 수 있다. 이때, 제1 도메인 및 제2 도메인의 VH2 또는 VL2는 제1 링커를 통해 직렬로 연결될 수 있다. 또한, 구조적인 안정성을 위하여 제2 도메인의 VH2와 VL2 사이의 특정 위치에 추가적으로 이황화 결합을 삽입할 수 있다. 본 발명에 따른 다중 특이적 융합단백질의 중쇄 또는 경쇄에 포함될 수 있는 TME(예, ANXA1)에 결합하는 VHH 항체의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 일 예를 하기 표 22에 나타내었다. 상기 항체의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 기재하였다.

[1107] [표22]

<table>
<tr><td>Part Number</td><td>TME 표적</td><td colspan="5">Clone name; UNIT1</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">In HC</td><td colspan="3">In LC</td></tr>
<tr><td>A78</td><td>ANXA1</td><td colspan="2">Y107 VHH</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td>A78-1</td><td>ANXA1</td><td colspan="2">Y107 VHH</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="7">Amino acid sequence of VHH</td></tr>
<tr><td colspan="7">QVQLVQSGGGSVKAGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKEREFVAFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTTVTVSS(서열번호 142)</td></tr>
<tr><td>H-FR1</td><td>H-CDR1</td><td>H-FR2</td><td>H-CDR2</td><td>H-FR3</td><td>H-CDR3</td><td>H-FR4</td></tr>
<tr><td>QVQLVQSGGGSVKAGRSLRLSCTAS(서열번호 1625)</td><td>GFTFGDYA(서열번호 291)</td><td>MSWVRQAPGKEREFVAF(서열번호 1626)</td><td>IRSKAYGGTT(서열번호 293)</td><td>EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 294)</td><td>ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)</td><td>WGQGTTVTVSS(서열번호 368)</td></tr>
<tr><td colspan="7">Nucleic acid sequence of VHH(서열번호 1628)</td></tr>
</table>

[1108]

[1109] 본 발명에서 상기 ReleaDome의 제1 도메인(제1 구성요소, A)은 TME에 결합하는 펩타이드일 수 있다. 이때, 제1 도메인의 펩타이드의 C 말단 및 제2 도메인의 VH2 또는 VL2는 제1 링커를 통해 직렬로 연결될 수 있다. 이때, 구조적인 안정성을 위해 제2 도메인의 VH2와 VL2 사이의 특정위치에 추가적으로 이황화 결합을 삽입할 수 있다. 본 발명에 따른 다중 특이적 융합단백질의 중쇄 또는 경쇄에 포함될 수 있는 TME(예, ANXA1)에 결합하는 펩타이드의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 일 예를 표 23에 나타내었다. 상기 펩타이드의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 기재하였다.

[1110] [표23]

Part Number	TME 표적	Clone name; UNIT1	Amino acid sequence	Nucleic acid sequence
A80	ANXA1	IF7 in HC	IFLLWQR(서열번호 145)	ATCTTCCTGCTGTGGCAGAGA(서열번호 1629)
A80-1	ANXA1	IF7 in LC		

[1111] 본 발명에서 상기 ReleaDome의 제1 도메인(제1 구성요소, A)은 Fab일 수 있다. 이때, 상기 제1 도메인의 CH1 및 제2 도메인의 VH2 또는 VL2은 제 링커를 통해 직렬로 연결될 수 있다. 또한, 구조적인 안정성을 위해 제2 도메인의 VH2 및 VL2 사이의 특정 위치에 추가적으로 이황화 결합을 삽입할 수 있다. 상기 TME(예, ANXA1, TEM8)에 결합하는 Fab 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 일 예를 하기 표 24 및 표 25에 나타내었다. 상기 항체의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 기재하였다.

[1112] [표24]

Part Number	TME 표적	Clone name; UNIT1	Fab(VH1+CH1)	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	H-CH1
A79	ANXA1	Y829.2 Fab	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC(서열번호 143)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKAS(서열번호 493)	GFNFGDYP(서열번호 417)	LSWVRQAPGKGLEWIGF(서열번호 484)	IRSKSFGGTT(서열번호 351)	EYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYC(서열번호 352)	ARDGNYYDSRGYYYDTFDL(서열번호 295)	WGQGTMITVSS(서열번호 313)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC(서열번호 241)
			Nucleic acid sequence	서열번호 1630							
A81	TEM8	m825 Fab	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTS	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVP(서열번호	GYTFSSYA(서열번호 721)	ISWVRQAPGQGLEWMGG(서열번호 722)	IIPIFGTT(서열번호 723)	NYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAV	ARDTDYMFDY(서열번호 725)	WGQGTLVTVSS(서열번호 282)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

[1113]

			TVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC(서열번호 146)	720)				YYC(서열번호 724)			PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC(서열번호 241)
			Nucleic acid sequence	서열번호 1634							

[1114] [표25]

Part Number	TME 표적	Clone name; UNIT1	Fab (VL1+CL1)	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	CL1
A79	ANXA1	Y829.2 Fab	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 144)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRAS(서열번호 707)	QGIRSW(서열번호 708)	LAWYQQKPGKAPKLLIY(서열번호 552)	AAS(서열번호 540)	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYC(서열번호 709)	QQANSFPYT(서열번호 602)	FGQGTKVEIK(서열번호 573)	RSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 247)
			Nucleic acid sequence	서열번호 1631							
A81	TEM8	m825 Fab	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTL	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGD(서	NLRDFY(서열번호 763)	ASWYQQKPGQAPLLVMY(서열번호 764)	GKN(서열번호 765)	RRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYY	SSRDNSKHVV(서열번호 767)	FGGGTKVTVL(서열번호 768)	RSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESV

[1115]

			SLTITGAQAE DEADYYCSSR DNSKHVVFGG GTKVTVLRSV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWCV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC(서열번호 147)	열번호 762)				C(서열번호 766)			TEQDSKDS TYSLSSTL TLSKADYE KHKVYACE VTHQGLSS PVTKSFNR GEC(서열번호 247)
			Nucleic acid sequence	서열번호 1635							

[1116] **실시예 2. 다중 특이적 융합단백질의 제조 및 분석**

[1117] **실시예 2.1. 다중 특이적 융합단백질 발현 벡터 제작**

[1118] 하기 표 24 내지 표 41에 기재된 본 발명의 일 구체예인 융합단백질을 암호화하는 각각의 폴리뉴클레오티드는 Bioneer에 유전자 합성을 의뢰하거나 올리고머(Bioneer)를 사용한 PCR를 수행하여 제작하였다. 상기의 방법으로 제작된 폴리뉴클레오티드 중 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 제한효소(Restriction enzyme)를 처리하여 PC3.1-HC 벡터(TriOar) 및 PC3.1-LC 벡터(TriOar)에 각각 적재하였다.

[1119] 상기 과정으로 제작된 벡터를 본 발명의 융합단백질을 발현하는 발현 벡터로 사용하였다. 이때, 사용된 제한효소는 모두 New England Biolabs products의 제품을 사용하였다. 구체적으로 예를 들어 중쇄 클로닝을 위해서 NheI-XhoI, NotI-NheI, NotI-PmlI, NotI-XhoI, PmlI-XhoI, SfiI-NheI, SfiI-NotI 등을 쌍으로 사용하였고 경쇄 클로닝을 위해서 BglII-XhoI, EagI_HF-BglII, NotI-BglII, NotI-NheI, NotI-XhoI, SfiI-BglII, SfiI-NheI, SfiI-NotI 등을 쌍으로 사용하였다.

[1120] **실시예 2.2. 다중 특이적 융합단백질 발현 및 분석**

[1121] 하기 표 27 내지 표 41에 기재된 본 발명의 일 구체예인 융합단백질을 발현시키기 위하여 상기 실시예 2.1의 방법으로 제작된 각각의 중쇄(HC) 발현 벡터(PC3.1-HC 벡터) 및 경쇄(LC) 발현 벡터(PC3.1-LC 벡터)를 제조사의 방법에 따라 각각의 세포에 형질도입하였다. ExpiFectamine™ CHO Transfection kit(#A29129, ThermoFisher)를 사용하여 ExpiCHO-S™ 세포주(#A29127, ThermoFisher)에 동시 형질도입 후, ExpiCHO™ Expression Medium(#A2910001, ThermoFisher)에서 약 7일 내지 약 10일간 진탕배양(120 rpm, 5% CO_2, 32℃; CO_2 shaking incubator, N-

biotek)하였다. 또한, ExpiFectamine™ 293 Transfection Kit(#A14524, Thermo)를 사용하여 Expi293F™ 세포주(#A14527, Thermo)에 동시 도입된 세포는 Expi293™ Expression Medium(#A1435101, Thermo)에서 5일간 진탕배양(120 rpm, 8% CO_2, 37℃; CO_2 shaking incubator, N-biotek)하였다. 상기와 같이 배양된 각각의 세포의 세포 배양액을 수거한 뒤 원심분리하여(5,000 rpm, 4℃, 30분) 상층액을 수득하고 0.22 um 필터로 필터링하였다.

[1122] 상기와 같이 수득된 상층액 내 포함된 융합단백질은 먼저 AKTA Pure 25(Cytiva) 또는 AKTA Avant 150(Cytiva) 기기에서 단백질 A(Protein A) 친화 컬럼(HiTrapTM MabSelect SuRe, Cytiva)을 이용하여 정제한 뒤, 탈염 컬럼(PD-10 Desalting Column, Cytiva)을 통해 버퍼를 교환하였다. 최종적으로 수득된 정제물의 농도는 미세정량분석기(Optizen NanoQ, KLAB)를 이용하여 280 nm에서의 흡광도(Absorbance)를 측정하여 정량하였다. ACQUITY H-Class PLUS Bio System(#176015105, Waters)에 크기배제크로마토크라피(SEC; TSK gel SuperSW mAbm, TOSOH)컬럼을 장착하고, 각 시료(정제물)를 인산완충용액(pH 7.4)에 희석하여 컬럼에 로딩(loading)한 후, 상온에서 0.5 mL/분의 유속으로 40분간 분석하여 순도를 확인하였다. 최종 정제물은 환원조건 또는 비환원조건으로 SDS-PAGE를 수행하였다(4-20% Mini-PROTEAN® TGX™ Precast Protein Gels, Bio-Rad).

[1123] 또 다른 정제방법으로 단백질 A(Protein A) 친화 레진(#17127903, Cytiva)이 충진된 Gravity column(#29924, Thermo)에 배양 상층액을 첨가하여 4℃에서 1시간 동안 로테이션하며 혼합하였다. 그리고 상기 혼합물을 PBS(PH7.4) 완충용액으로 세척한 뒤 IgG elution buffer(#21009, Thermo)를 이용하여 단백질 A(Protein A)에 결합된 융합단백질을 용출하였다. 상기 용출액은 탈염용 필터(Vivaspin 20; #28-9323-61, Cytiva)를 이용하여 농축하였다. 상기와 같이 수득한 정제물은 미세정량분석기를 사용하여 최종 농도를 정량하고, SEC-UPLC 분석(순도 확인) 및 SDS-PAGE 분석을 진행하였다(도 4 내지 도 14).

[1124] 이하, 본 발명의 일 구체예인 다중 특이적 융합단백질들은 상기 실시예 2.1의 발현 벡터를 상기의 방법으로 발현시킨 뒤 분리 정제하여 사용하였다.

[1125] **실시예 2.3. ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1126] **실시예 2.3.1. ReleaDome[항-ANXA1-항-HER2]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1127] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1128] 상기 다중 특이적 융합단백질은 Annexin A1(ANXA1)에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된

ReleaDome을 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합하여 DVD-Ig 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하는 다중 특이적 융합단백질을 제작하였다.

[1129] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다.

[1130] 상기 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 27에 나타내었다. 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다. 또한, 하기 표 26에 기재된 용어 "DH" 또는 "DL"의 구성요소를 표 26에 기재하였다.

[1131] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1132] [표26]

Part Number	component	CH1
DH1	CH1+DHH1+DDH1	IgG1-WT
DH2	CH1+DHH1+DDH2	IgG1-LALA
DH3	CH1+DHH1+DDH3	IgG1-LALAPG
DH4	CH1+DHH1+DDH4	IgG1-LALAPG-knob
DH5	DL1+DHH1+DDH5	-
DH6	DHH5+DDH1	-
DH7	DHH5+DDH3	-
DH8	DHH1+DDH1	-
DH9	DHH1+DDH3	-
DH10	DHH1+DDH4	-
DH11	DHH1+DDH5	-
DH12	CH1+DHH1+DDH5	IgG1-WT
DH13	CH1+DHH1+E4(linker)+VH(Ate)	IgG1-WT
DH14	CH1+DHH1+E4(linker)+VL(Ate)	IgG1-WT
DH15	DHH1+DDH7	-

DH16	DHH1+DDH8	-
DH17	DHH1+DDH9	-
DH18	CH1+DHH1+DDH12	IgG1-WT
DH19	CH1+DHH2+DDH10	IgG2-WT
DH20	CH1+DHH4+DDH11	IgG4-WT
DH21	CH1+DHH6+DDH11	IgG4-WT
DL1	DL1	-
DL2	DL2	-
DL3	CH1	IgG1-Variant
DL4	DL1+E6(linker)+CVIM	-
DL5	DL5	-

[1133] [표27]

Part Number					Protein code	HC	LC
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGY YMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGSPGFDYWGQGTLVTVSSLSGRSDNEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWV RQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFT ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG DGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 991)	QSVLTQPPSASGAPGQRVTI SCSGSSFNIGSNDVSWYQQL PGTAPKLLIYSDSHRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGSWDYSLSAYV FGGGTKLTVLLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번호 992)
A58	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-002	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGY YMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGSPGFDYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL	QSVLTQPPSASGAPGQRVTI SCSGSSFNIGSNDVSWYQQL PGTAPKLLIYSDSHRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGSWDYSLSAYV FGGGTKLTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL

[1134]

						PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 993)	TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 994)
A4	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 003	QVQLVQSGGGVVQPGRSLKLSCETSGFTFNMH PMHWVRQAPGKGLEWVASIKYDGSKRYYTDSV KGRFTVSRDHVDTVYLQMNSLRAEDTAVYYCS CNGLGQDDEAFDIWGQGTMVTVSSPLGLSGRS DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 995)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTI SCTRSSGSIASKYVQWYQQR PGSAPTTVIYEDNQRPSGVP DRFSGSIDISSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDSSSVV FGGGTKLTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 996)
A5	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 004	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDY GMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRSEDTAVYYC TRYLHRLPFDVWGKGTTVTVSSPLGLSGRSDN EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT YIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW	NFMLTQPHSVSESPGKMVTI SCTRSSGSIASKYVQWYQQR PGSAPITVIYEDNKRPSGVP DRFSGSIDSFSNSASLTITG LKTEDEADYYCQSYDDNTVV FGGGTKLTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ

[1135]

						ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 997)	GLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 998)
A9	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 005	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDF AMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSV KGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYC ARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDN EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT YIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 999)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTI SCTRSSGSIASKYVQWYQQR PGSAPTTVIYEDNQRPSGVP DRFSGSIDISSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDSSTVV FGGGTKLTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 1000)
A9	B 2	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 005.1	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDF AMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSV KGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYC ARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSLSGRSDNEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGR FTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRW GGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR	QLVLTQPHSVSESPGKTVTI SCTRSSGSIASKYVQWYQQR PGSAPTTVIYEDNQRPSGVP DRFSGSIDISSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDSSTVV FGGGTKLTVLLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번

[1136]

						WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1001)	호 1002)
A13	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-006	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGNTFNGYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGSSTFYAQKFRGRVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCAQEGWTEQHPYAEYLQNWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1003)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQYIGTYLAWYQQQPGKAPKLLIYDASTLQPGVPSRFSGGGSGTDFTLTIRSVQPEDYATYFCQQSYITPFAFGQGTKLEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1004)
A28	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-007	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSEDFGTYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1006)

[1137]

						YTQKSLSLSPGK(서열번호 1005)	
A48	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-008	QVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAGSGFTTNSYTMAWVRQAPGKGLEWVSSISSSTNYMYYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1007)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVQAEDVGTYYCMQTLQTLPYTFGQGTKLEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1008)
A55	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-009	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1009)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1010)

[1138]

A11	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-010	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGITFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1011)	DIQMTQSPSSVFASVGDRVT ITCRASQAISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYATSYLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLSINNLQP EDSATYFCEQAHSFPLTFGP GTKVDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번호 1012)
A25	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-011	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTTSGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRTKTYGGTPEYAA SLKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCVRDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1013)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISNWVAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLHSGVPS RFSGSASGTDFTLTISSLQP EDFAIYYCQQGHSFPYTFGQ GTKLEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번호 1014)
A3	B	C	DH3	DL2	BA-	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDY	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS

[1139]

0	3	1			0102-012	AMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEHAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1015)	ISCRSSQNLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTLYTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1016)
A42	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-013	QMQLVQSGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1017)	DIQMTQSPSSVSASIGDRITITCRASQGISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSYSIPRTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1018)
A43	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLGWYQQKP

[1140]

					014	SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1019)	GRAPKLLIYAASSLQSGVPS RFRGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCLQDHDYPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1020)
A55	B1	C1	DH3	DL2	BA-0102-015	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLSAAAGSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1021)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT LTCRASQGIRSWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASNLQSGVPS RFSGSGSGTDFILTINSLQP DDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKVEIKPLSAAAGSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1022)
A33	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-016	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY AMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	DIQMTQSPSTLSASVGDRVT ITCRASQNVDKWLAWYQQKP GKAPKLLIYKASGLESGVPS

[1141]

						ARDQTRLGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGR SDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI KDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1023)	RFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCQQYDSYPLTFGG GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1024)
A1	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 017	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDY AMHWVRQAPGKGLEWVSGINWDSSNIGYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNNLRSEDTAVYYC VKLASDSGGYFESWGQGTLVTVSSPLGLSGRS DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1025)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTI SCARSSGSIASKYVQWYQQR PGSAPTAVIYEDNQRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDSSSVV FGGGTKLTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 1026)
A2	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 018	QVQLVESGGGLVESGGSLRLSCAASGFTFSNA WMTWVRQAPGKGLEWVGVIRSKTYGGTTEYAA PLRGRFSISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKGAAYGPFDYWGQGTLITVSSPLGLSGRS	NFMLTQPHSVSESPGKTVTI SCTRSSGSIASKYVQWYQQR PGSVPITVIYEDDQRPSGVP DRFSGSIDSFSNSASLTITG

[1142]

						DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1027)	LKTEDEAEYYCQSYDDNTVV FGGGTKLTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 1028)
A3	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 019	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1029)	DIVMTQTPLSLHVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLEW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCTQSIQVP YTFGQGTKLEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1030)
A6	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 020	QVQLVESGGDWVEPGRSLRLSCRTSGFTFADY ALNWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARRGGWTLGYAFDIWGQGTMITVSSPLGLS GRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF	SYELTQPLSVSVSPGQTATI TCSGHQLGNRYLSWYQKKPG QSPVLLISQDTNRPSGIPER FSGSDSGTTATLTIRETQAM DEADYYCQAWDSTTAVFGGG

[1143]

						NIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1031)	TKLTVLPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1032)
A7	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-021	QMQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRNDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARIVAYGPFDYWGQGALVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1033)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGIAPKLLIYQASTLETGVPLRFSGRGSGTEFTLTINSLQPDDFATYYCQQYDDYSPLTFGGGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1034)
A8	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-022	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGRSRNKANSHTTEYAASVKGRFTISRDDSKKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAWLDYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV	DIQMTQSPSSLSASVGDRLTITCRASQSILTYLNWYQQKPGKAPKLLVYAASSLQRGVPSRFSGRGSGTDFTLTISGLQPDDFALYYCQQSYSSPYSFGPGTKVDIKPLGLSGRSDNHDI

[1144]

						KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1035)	QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1036)
A10	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-023	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTGSGFTFGDY VMNWVRQVPGKGLEWVGFIRSKGYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1037)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPRLLIYSGSSRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SSVEAEDVGTYYCMQTLETP LTFGGGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1038)
A27	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-024	QVQLVESGGDLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTEFTLKI SRVEAEDVGVYYCMHTLQLP FTFGPGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD

[1145]

						RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1039)	RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1040)
A1 4	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 025	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRDYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1041)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQDISRWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASILQTGVPS RFSGSGSGTDFTLSINNLQP EDSATYFCEQAHSFPLTFGP GTKVDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1042)
A1 5	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 026	QVQLVESGGGAVKPGGSLRLSCEASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVADISGVNSFTNYAASV EGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSSPL GLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTP RTFGQGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ

[1146]

						ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호51043)	QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1044)
A16	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-027	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGDYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNIKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1045)	DIQMTQSPSSVSASVGDSVT ITCRASQDISTWLAWYQQKP GRAPKVLIYAASRLQDGVSS RFSGSGSGTDFNLSISSLQP EDFATYYCQQANSFPLTFGG GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQIYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1046)
A17	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-028	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDADFYDNSGYYDDAFDIWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK	DIQMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGTPD RFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRAKWPATFGQ GTKLDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF

[1147]

						DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1047)	SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1048)
A18	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-029	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCATSGFTFGDY AMSWVRQAPGRGLEWVGFIRSKPHGGTTDFAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1049)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQPPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQTLQTP RTFGQGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1050)
A20	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-030	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGLTSSTY AMNWVRQAPGKGLEWVAGVSASGGSAYYAESV KGRFTISRDNSNNTVFLQMNSLRAEDTAVYYC ARHLAWGGMDVWGQGTTITVSSPLGLSGRSDN EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT YIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP	DIQMTQSPSFLSASVGDRVT ITCRASQYIGTYLAWYQQQP GKAPKLLIYGASILQNGVPS RFSGSGSGTEFTLTITNLQP EDFASYYCQQLSSYPYTFGQ GTKLDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED

[1148]

						SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1051)	FATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1052)
A21	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-031	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1053)	DIVMTQSPLSLPVIPGEPASISCRSSKSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1054)
A22	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-032	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYYDILTGYYNDGYFDYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1055)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLKSGVPSRFSGSGSGTHFTLTISSLHPEDFATYYCQQSYITQTWTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQG

[1149]

						KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 1055)	TKVEIKRSVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC(서열번 호 1056)
A23	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-033	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFNFNTY AMHWVRQAPGRGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1057)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTP RTFGQGTKVDIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1058)
A24	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-034	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTTEYAA SVTGRFTISRDDSRGIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGIGNWLAWYQQKP GEAPNLLIYGASNLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD

[1150]

						PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1059)	EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1060)
A26	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-035	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1061)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAF ISCRSSQNLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYMGSYRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQPLQIP FTFGGGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1062)
A29	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-036	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF	DIQMTQSPSSVSASLGDRVT ITCRASQDIGHWLAWYQQKP GKAPKHLIYAASSLHSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISNLQP EDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKVDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR

[1151]

						NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1063)	EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1064)
A31	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-037	QMQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFRDY AMSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1065)	DIQMTQSPSSVSASVGDSVT ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTIDSLQP EDFATYYCQQADSFPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1066)
A32	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-038	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCDVSGLTFSIY GMHWVRQAPGKGLEWVAVIGYDGGNSFYAESV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGSLGTFDIWGQGTVVTVSSPLGLSGRSDNE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTY IHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKRLMYAASVLDAGVPS RFSGSGSGTDFTLTVSSLQP EDFATYYCQQGDSFPRTFGP GTKVDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES

[1152]

						YKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K(서열번호 1067)	VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1068)
A34	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-039	QVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSF WISWVRQMPGKGLEWMGRIDPSDGYTSYSPSF QGHVTISVDKSINTAYLQWNSLKASDTAMYYC ARHNRKTLGRVDVWGQGTTVTVSSPLGLSGRS DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1069)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASALESGVPS RFSASGYGTDFTLTISSLQP EDFATYFCQQGKSFPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
A35	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-040	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASALESGVPS RFSASGYGTDFTLTISSLQP EDFATYFCQQGKSFPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS

[1153]

						KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1071)	KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번호 1072)
A36	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-041	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFNFENY AMHWVRQVPGKGLEWVSLISGDGSSTHYTDSL RGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGGKLDYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 1073)	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTL TCGLTSGSVSTSHFPSWYQQ TPGQAPRTLIYFTDTHSSGV PDRFSGSILGNKAALTITGA QADDESDYYCVLYMGSGIYA FGTGTKVTVLPLGLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1074)
A37	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-042	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDH YMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNYLNWYQQKP GKAPKLLMSAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYNTPRTFGQ GTKVDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS

[1154]

						FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1075)	SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1076)
A38	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-043	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCRTSGFSFGDY AMTWVRQAPGKGLEWVGFIRSKRFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSTSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1077)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQPISTWLVWYQHKP EKAPKLLIYAASNLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINSLQP DDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKLDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1078)
A39	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-044	QVQLVESGGGLVQPGHSLRLSCTSSGFNFGDH AVSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKTYGGTPEYAA SVKDRFSISRDDSKSSAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS	DIVMTQTPLSLPVIPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQTLQTL YTFGQGTKLEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서

[1155]

						FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1079)	열번호 1080)
A40	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-045	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFIFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTDYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1081)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIT ISCQASQDIKNYLNWYQKKP GKAPKLLIYGASNLAAGVPS RFSGSGYGTDFTFIISGLQP EDVATYYCQQYEELAALTFG GGTKVEIKPLGLSGRSDNHD IQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQDVNTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSRSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYTTPPTFGQG TKVEIKRSVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC(서열번 호 1082)
A41	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-046	QVQLVESGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYTSSTLQSEVPS RFSGSGSGTDFTLTISGLQP EDFATYYCQQSYSLPRTFGP GTKVDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1084)

[1156]

						YTQKSLSLSPGK(서열번호 1083)	
A44	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-047	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1085)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLEW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQSLQTP PYTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQHYTTPP TFGQGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWCVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1086)
A45	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-048	QMQLVESGGDLVQPGRSLRLSCRTSGFTFGEY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAFGGTPEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1087)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASHDISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYATSSLQNGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYFCQQGKSFPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1088)

[1157]

A46	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-049	QVQLVESGGGLIHPGESLRLSCAASGFSFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVATISETGGIAFYADSVKGLFTISRDNSKNTLSLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTVVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1089)	DIVMTQTPLSLPVTLGEPASISCRSSQSLLHTNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLVYSASTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPWTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1090)
A47	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-050	QVQLVQSGGGVVQPGTSLRLSCAASGFTFSSSTMHWVRQAPGKGLEWVAGFSYDGDTQWYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCARENVAADWFDAWGQGALITVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1091)	QSALTQPASVSGSPGQSITFSCTGTSSDFGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNHFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSFTGDSVIFGGGTKLTVLPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1092)
A4	B	C	DH3	DL2	BA-	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDY	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS

[1158]

9	3	1			0102-051	YMNWIRQAPGKGLEWVAYISSSSAYTRYADSVKGRFTISRDNTKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1093)	ISCRSSQSLLHSNGYYYLDWYLQKPGQSPQVLIYLGSNRAPGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVGIYYCMQGLMTPFTFGPGTKLDIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1094)
A50	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-052	QVQLVESGGVAVQPGGSLRLSCTASGFTLDDYSMHWVRQRPGKGLEWVSVIYTGGNTYYSESVKGRFNIARDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1095)	DIVMTQTPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALRTPYTFGQGTKVDIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1096)
A51	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLSELSIHWVRQAPGKGLEWMGRFDPEDGETSYAQKF	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDW

[1159]

					053	QGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSSPL GLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1097)	YLQKPGQSPQLLIYMGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLQTP YTFGQGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1098)
A52	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-054	QVQLVESGGGLIQPGRSLRLSCVGSGFKFGDY AMSWVRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFDISRDDSESIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1099)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQEITTWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQADSFPYTFGQ GTKVEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번호 1100)
A53	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-055	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFSSY WMHWVRQAPGQRLEWMGEINPGNGHTNYNEKF KSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGYNYLGW YRQKPGQSPQLLIYLGSNRA

[1160]

						ARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLVTVSSPL GLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1101)	FGVPDRFSGSGSGTDYTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALRTP YTFGQGAKLDIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1102)
A5 4	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 056	QMQLVESGGGFVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY AMSWVRQAPGRGLEWLGFIRSKAYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1103)	DIQMTQSPSSVSASVGDKVT IACRASQGIVSWLAWYQQKP GKAPRLLIYAASNLQDGVPS RFSGSGSGTVFTLTISSLQP EDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKLEIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1104)
A5 6	B 3	C 1	DH3	DL2	BA- 0102- 057	QMQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLTWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDMWGQGTLITVSS	DIQMTQSPSSVSASIGDRVT ITCRASEDISRQLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP

[1161]

						PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1105)	EDFATYYCQQANSFPYTFGQ GTKLDIKPLGLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRSVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC(서열번 호 1106)
A57	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-058	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDY ALNWVRQAPGKGLEWVGFIRSQTYGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRSIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSS PLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1107)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHTNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLVYSASTRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRLEAEDVGVYYCMQALQTP WTFGQGTKVEIKPLGLSGRS DNHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWCVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1108)

[1162] 그 결과, 도 4에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 단일 항체 Trastuzumab의 생산성(평균 141 mg/L) 대비 약 1~163%이었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 83% 내지 약 100%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)의 경우, 각 단일 항체 대조군인 MA-01-Y065의 중쇄 및 경쇄의 크기와 각각 비교하여 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다. 상기 단일 항체의 구성은 표 46에 나타내었다.

[1163] **실시예 2.3.2. ReleaDome[항-ANXA1-항-CD47]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1164] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1165] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome을 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합하여 DVD-Ig 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하는 다중 특이적 융합단백질을 제작하였다.

[1166] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CD47에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 28에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1167] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1168] [표28]

Part Number					Protein code	HC	LC
A55	B3	C3	DH1	DL1	BA-0107-001	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNQVQLQQP GAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYW VRQRPGRGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFK SKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVY NCARGGYTMDYWGQGTSVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1109)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLGLSGRSDNHD VVMTQTPLSLPVSLGDQ ASISCRASQSLVHSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLL IYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYFCSQSTHVPLTF GAGTKLELKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1110)
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHW VRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFK DRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLGLSGRSDNHD IVMTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSIVYSNGN TYLGWYLQKPGQSPQLL IYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCFQGSHVPYTF

[1169]

						VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1111)	GQGTKLEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1112)
A55	B3	C7	DH1	DL1	BA- 0107- 003	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNQMQLVQS GAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHW VRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQ DRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMY YCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK(서열번호 1113)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLGLSGRSDNHN IQMTQSPSAMSASVGDR VTITCKASQDIHRYLSW FQQKPGKVPKHLIYRAN RLVSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATY YCLQYDEFPYTFGGGTK VEIKRSVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번 호 1114)
A55	B1	C3	DH1	DL1	BA- 0107- 004	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLSAAAGSDNQVQLQQP GAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYW VRQRPGRGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFK SKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVY NCARGGYTMDYWGQGTSVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLSAAAGSDNHD VVMTQTPLSLPVSLGDQ ASISCRASQSLVHSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLL

[1170]

						VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1115)	IYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYFCSQSTHVPLTF GAGTKLELKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1116)
A55	B2	C3	DH1	DL1	BA- 0107- 005	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQQPGAE LVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQ RPGRGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKA TLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCA RGGYTMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K(서열번호 1117)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKLSGRSDNHDVVM TQTPLSLPVSLGDQASI SCRASQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPLTFGAG TKLELKRSVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC(서열 번호 1118)
A55	B4	C3	DH1	DL1	BA- 0107- 006	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQQPGAE LVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQ RPGRGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKA	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKLSGRSANPAGLY

[1171]

						TLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCA RGGYTMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K(서열번호 1119)	DVVMTQTPLSLPVSLGD QASISCRASQSLVHSNG NTYLHWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVYFCSQSTHVPLT FGAGTKLELKRSVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1120)
A55	B1	C5	DH1	DL1	BA- 0107- 007	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLSAAAGSDNQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHW VRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFK DRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1121)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLSAAAGSDNHD IVMTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSIVYSNGN TYLGWYLQKPGQSPQLL IYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCFQGSHVPYTF GQGTKLEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(서 열번호 1122)
A55	B2	C5	DH1	DL1	BA- 0107- 008	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG

[1172]

						LWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQ APGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRV TITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1123)	TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKLSGRSDNHDIVM TQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSIVYSNGNTYL GWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVG VYYCFQGSHVPYTFGQG TKLEIKRSVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC(서열 번호 1124)
A55	B4	C5	DH1	DL1	BA- 0107- 009	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSLSGRSANPAGLQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMH WVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKF KDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1125)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKLSGRSANPAGLY DIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSQSIVYSNG NTYLGWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCFQGSHVPYT FGQGTKLEIKRSVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1126)
A55	B5	C5	DH1	DL1	BA-	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF	DIQMTQSPSSVSASVGD

[1173]

					0107-010	GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSGRSDNQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1127)	RVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLSGRSDNHDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1128)
A55	B6	C5	DH1	DL1	BA-0107-011	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLASSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLGLYDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKVYACEVTHQGLSSPVT

[1174]

						GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1129)	KSFNRGEC(서열번호 1130)
A55	B7	C5	DH1	DL1	BA-0107-012	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSASTKGQVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAP GQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTI TADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1131)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKASTKGPDIVMTQ SPLSLPVTPGEPASISC RSSQSIVYSNGNTYLGW YLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVY YCFQGSHVPYTFGQGTK LEIKRSVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1132)
A55	B8	C5	DH1	DL1	BA-0107-013	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLSAAAQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQA PGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVT ITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLSAAAHDIVMT QSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSIVYSNGNTYLG WYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPYTFGQGT KLEIKRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNA

[1175]

						PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K(서열번호 1133)	LQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번 호 1134)
A55	B6	C3	DH1	DL1	BA- 0107- 014	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNF GDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGG TTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFD LWGQGTMITVSSPLGLQVQLQQPGAELVK PGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPG RGLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLT VDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGG YTMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1135)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLGLYDVVMTQT PLSLPVSLGDQASISCR ASQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDLGVYF CSQSTHVPLTFGAGTKL ELKRSVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC(서열번호 1136)

[1176] 그 결과, 도 5에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 단일 항체의 생산성(MA-07-001, 평균 118 mg/L; MA-07-002, 평균 48 mg/L) 대비 약 7% 내지 약 129%를 나타내었다. 또한 SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 84% 내지 약 99%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)의 경우, 각 단일 항체 대조군인 MA-01-Y829, MA-07-001, MA-07-002 또는 MA-07-003의 중쇄 및 경쇄의 크기와 각각 비교하여 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다. 상기 단일 항체의 구성은 표 46에 나타내었다.

[1177] **실시예 2.3.3. ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1178] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1179] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제

1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome을 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합하여 DVD-Ig 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하는 다중 특이적 융합단백질을 제작하였다.

[1180] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 일부 경쇄의 C 말단은 제1형 비절단성 링커 및 펩타이드 모티프를 포함하도록 제작하였다. 상기 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 29에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1181] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1182] [표29]

Part Number					Protein code	HC	LC
A55	B3	C9	DH3	DL2	BA-0109-001	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNY GVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALT YYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1137)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDILLTQSPVILSVSP GERVSFSCRASQSIGTNIH WYQQRTNGSPRLLIKYASE SISGIPSRFSGSGSGTDFT LSINSVESEDIADYYCQQN NNWPTTFGAGTKLELKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1138)
A55	B3	C11	DH3	DL2	BA-0109-002	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSG DYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRD RVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYFCQHF DHLPLAFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD

[1183]

						GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1139)	SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1140)
A5 5	B 3	C 1 3	DH3	DL2	BA- 0109- 003	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSG DYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLK SRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARV SIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 1141)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCHQY GSTPLTFGGGTKAEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1142)
A5 5	B 1	C 1 3	DH2	DL2	BA- 0109- 004	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSAAAGS DNQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSG DYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLK SRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARV SIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSAAAG SDNHEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCHQY GSTPLTFGGGTKAEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY

[1184]

						SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1143)	EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1144)
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1145)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1146)
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

[1185]

						TQKSLSLSPGK(서열번호 1147)	TKSFNRGEC(서열번호 1148)
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSANPAGLQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1149)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSANPAGLYEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1150)
A33	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-008	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTRLGPTTFDYWGQGSLVTVSSLSGRSANPAGLQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1151)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASGLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSYPLTFGGGTKVEIKLSGRSANPAGLYEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호

[1186]

							1152)
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1153)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLSGRSDNHEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1154)
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1155)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLGLYEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1156)
A5	B	C	DH2	DL2	BA-	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL	DIQMTQSPSSVSASVGDRV

[1187]

5	1	11			0109-011	SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSAAAGSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1157)	TLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLSAAAGSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1158)
A55	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-012	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1159)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1160)
A55	B3	C1	DH2	DL2	BA-0109-	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQ

[1188]

		1			013	RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSG DYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRD RVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1161)	KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYFCQHF DHLPLAFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1162)
A5 5	B 4	C 1 1	DH2	DL2	BA- 0109- 014	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSANP AGLQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSS GDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSL KSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVR DRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1163)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSAN PAGLYDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCQASQDISNYL NWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYFCQH FDHLPLAFGGGTKVEIKRS VAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQ WCVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1164)
A5 5	B 5	C 1 1	DH2	DL2	BA- 0109- 015	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG

[1189]

						NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSGRSDN QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDY YWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSR LTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRV TGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK(서열번호 1165)	VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSGRSD NHDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIATYFCQHFDH LPLAFGGGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWCV DNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열번호 1166)
A55	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-016	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTW IRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTIS IDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1167)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYFCQHFDHLPLA FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1168)
A55	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-017	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSASTKGQVQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWT	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP

[1190]

						WIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTI SIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1169)	YTFGQGTKVEIKASTKGPD IQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQHFDHLPL AFGGGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWCVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1170)
A55	B8	C11	DH2	DL2	BA-0109-018	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSAAAQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYW TWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTG AFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1171)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSAAAH DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYFCQHFDHLP LAFGGGTKVEIKRSVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWCVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC(서열번호 1172)
A55	B3	C12	DH2	DL2	BA-0109-019	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSG DYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRD	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSSLSASV

[1191]

						RVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1173)	GDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYFCQHF DHLPLAFGCGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1174)
A5 5	B 3 / B 7	C 1 1	DH2	DL2	BA- 0109- 020	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSG DYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRD RVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1175)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKASTKGPD IQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQHFDHLPL AFGGGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWCVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1176)
A5 5	B 7 / B 3	C 1 1	DH2	DL2	BA- 0109- 021	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSASTKGQVQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWT WIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTI SIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASN

[1192]

						AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1177)	LETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYFCQHF DHLPLAFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1178)
A3 3	B 6	C 1 1	DH2	DL2	BA- 0109- 024	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGK GLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQ FSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서 열번호 1179)	DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCRASQNVDKWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASGLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQYDSYP LTFGGGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYFCQHFDHLPLA FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1180)
A3 3	B 7	C 1 1	DH2	DL2	BA- 0109- 025	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSASTKGQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPG KGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKT QFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK	DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCRASQNVDKWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASGLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQYDSYP LTFGGGTKVEIKASTKGPD IQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQHFDHLPL

[1193]

						PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1181)	AFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1182)
A58	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-026	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSPGFDYWGQGTLVTVSSPLGLQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1183)	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCSGSSFNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYSDSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGGTKLTVLPLGLYDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1184)
A58	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-027	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSPGFDYWGQGTLVTVSSASTKGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCSGSSFNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYSDSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGGTKLTVLASTKGPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

[1194]

						KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1185)	VVCLLNNFYPREAKVQWCV DNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열번호 1186)
A55	B9	C11	DH2	DL2	BA-0109-028	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSEADQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWI RQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISI DTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFD IWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1187)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKEADHDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTIT CQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYFCQHFDHLPLAF GGGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWCVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC(서열번호 1188)
A55	B2	C11	DH2	DL4	BA-0109-029	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVT GAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYFCQHFDHL PLAFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWCVD NALQSGNSQESVTEQDSKD

[1195]

						PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1159)	STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGECGGGGGGGCVIM(서열번호 1189)
A55	B6	C11	DH2	DL4	BA-0109-030	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTW IRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTIS IDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1167)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYFCQHFDHLPLA FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECGGGGGGGCVIM(서열 번호 1190)
A59	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-031	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVT GAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY	DIVMTQTPLSLPVTPGEPA SISCRSSQSLLHSNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYMGS NRASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQ ALQTQLTFGGGTKVEIKLS GRSDNHDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCQASQDISNY LNWYQQKPGKAPKLLIYDA SNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYFCQ HFDHLPLAFGGGTKVEIKR SVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKV QWCVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKA

[1196]

						SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1191)	DYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC(서열번호 1192)
A62	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-032	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRIGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVT GAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1193)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYFCQHFDHL PLAFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWCVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC(서열번호 1194)
A63	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-033	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRYGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVT GAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYFCQHFDHL PLAFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWCVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS

[1197]

						SLSPGK(서열번호 1195)	FNRGEC(서열번호 1196)
A65	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-034	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVT GAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1197)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYFCQHFDHL PLAFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWCVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC(서열번호 1198)
A66	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-035	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTYGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVT GAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1199)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYFCQHFDHL PLAFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWCVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC(서열번호

[1198]

							1200)
A68	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-036	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1201)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1202)
A62	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-037	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRIGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1193)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1194)

[1199]

A65	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-038	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1197)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1198)
A68	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-039	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1201)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1202)
A6	B	C	DH2	DL2	BA-	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL	DIQMTQSPSSVSASVGDRV

[1200]

2	6	11			0109-040	SWVRQAPGKGLEWIGFIRDKRIGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTW IRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTIS IDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1203)	TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYFCQHFDHLPLA FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1204)
A65	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-041	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRDKTVGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTW IRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTIS IDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1205)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYFCQHFDHLPLA FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1206)
A68	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-042	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRPKWLGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLQVQL	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN

[1201]

						QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTW	SLQPDDFATYYCQQANSFP
						IRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTIS	YTFGQGTKVEIKPLGLYDI
						IDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAF	QMTQSPSSLSASVGDRVTI
						DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG	TCQASQDISNYLNWYQQKP
						TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA	GKAPKLLIYDASNLETGVP
						VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP	SRFSGSGSGTDFTFTISSL
						SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV	QPEDIATYFCQHFDHLPLA
						FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK	FGGGTKVEIKRSVAAPSVF
						FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV	IFPPSDEQLKSGTASVVCL
						LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ	LNNFYPREAKVQWCVDNAL
						PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD	QSGNSQESVTEQDSKDSTY
						IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL	SLSSTLTLSKADYEKHKVY
						TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS	ACEVTHQGLSSPVTKSFNR
						PGK(서열번호 1207)	GEC(서열번호 1208)

[1202] 그 결과, 도 6에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 단일 항체(MA-09-001, MA-09-002, MA-09-003)의 생산성(평균 40 mg/L, 201 mg/L, 80 mg/L) 대비 약 1% 내지 약 90%을 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 71% 내지 약 99%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)의 경우, 각 단일 항체 대조군인 MA-01-Y065의 중쇄 및 경쇄의 크기와 각각 비교하여 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 83% 내지 약 100%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)의 경우, 각 단일 항체 대조군인 MA-09-001, MA-09-002, 또는 MA-09-003의 중쇄 및 경쇄의 크기와 각각 비교하여 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다. 상기 단일 항체의 구성은 표 46에 나타내었다.

[1203] **실시예 2.3.4. ReleaDome[항-ANXA1-항-DLK1]을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1204] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1205] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 DLK1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome을 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합하여 DVD-Ig 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하는 다중 특이적 융합단백질을 제작하였다.

[1206] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, DLK1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의

변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, DLK1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 일부 경쇄의 C 말단은 제1형 비절단성 링커 및 펩타이드 모티프를 포함하도록 제작하였다. 상기 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 30에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1207] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1208] [표30]

Part Number					Protein code	HC	LC
A55	B1	C20	DH2	DL2	BA-0113-001	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLSAAAGSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSC EASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHD GRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSL RAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1209)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSAAAG SDNHDIQMTQSPSFLSASV GDRVNITCRASQDISRRLA WYQQKPGKAPKLLIYGAAS LQSAVASRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFANYYCQQI YTTPLTFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (서열번호 1210)
A55	B2	C20	DH2	DL2	BA-0113-002	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS LSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEAS GFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRN KNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAE DTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSFLSASVGDR VNITCRASQDISRRLAWYQ QKPGKAPKLLIYGAASLQS AVASRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFANYYCQQIYTT PLTFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWCVD NALQSGNSQESVTEQDSKD

[1209]

						PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1211)	STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC(서열번호 1212)
A55	B3	C20	DH2	DL2	BA-0113-003	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSC EASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHD GRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSL RAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1213)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSFLSASV GDRVNITCRASQDISRRLA WYQQKPGKAPKLLIYGAAS LQSAVASRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFANYYCQQI YTTPLTFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW CVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1214)
A55	B4	C20	DH2	DL2	BA-0113-004	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS LSGRSANPAGLQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLS CEASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISH DGRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNS LRAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSAN PAGLYDIQMTQSPSFLSAS VGDRVNITCRASQDISRRL AWYQQKPGKAPKLLIYGAA SLQSAVASRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFANYYCQQ IYTTPLTFGGGTKVEIKRS VAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQ WCVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKAD

[1210]

						PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1215)	YEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1216)
A55	B 5	C20	DH2	DL2	BA- 0113- 005	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEA SGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGR NKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRA EDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK(서열번호 1217)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSGRSD NHDIQMTQSPSFLSASVGD RVNITCRASQDISRRLAWY QQKPGKAPKLLIYGAASLQ SAVASRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPEDFANYYCQQIYT TPLTFGGGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWCV DNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열번호 1218)
A55	B 6	C20	DH2	DL2	BA- 0113- 006	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFK FKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNY ADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTA VYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSFLSASVGDRVNI TCRASQDISRRLAWYQQKP GKAPKLLIYGAASLQSAVA SRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFANYYCQQIYTTPLT FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWCVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR

[1211]

						DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1219)	GEC(서열번호 1220)
A55	B 7	C20	DH2	DL2	BA-0113-007	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS ASTKGQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGF KFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKN YADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDT AVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1221)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKASTKGPD IQMTQSPSFLSASVGDRVN ITCRASQDISRRLAWYQQK PGKAPKLLIYGAASLQSAV ASRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFANYYCQQIYTTPL TFGGGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWCVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1222)
A55	B 8	C20	DH2	DL2	BA-0113-008	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLSAAAQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASG FKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNK NYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAED TAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSAAAH DIQMTQSPSFLSASVGDRV NITCRASQDISRRLAWYQQ KPGKAPKLLIYGAASLQSA VASRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFANYYCQQIYTTP LTFGGGTKVEIKRSVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWCVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC(서열번호

[1212]

						LSPGK(서열번호 1223)	1224)
A55	B9	C20	DH2	DL2	BA-0113-009	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS EADQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFKF KDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNYA DSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAV YYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1225)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKEADHDIQ MTQSPSFLSASVGDRVNIT CRASQDISRRLAWYQQKPG KAPKLLIYGAASLQSAVAS RFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFANYYCQQIYTTPLTF GGGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWCVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC(서열번호 1226)
A55	B1	C20	DH2	DL4	BA-0113-010	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLSAAAGSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSC EASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHD GRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSL RAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1209)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSAAAG SDNHDIQMTQSPSFLSASV GDRVNITCRASQDISRRLA WYQQKPGKAPKLLIYGAAS LQSAVASRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFANYYCQQI YTTPLTFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGECGGGGGGGCVI M(서열번호 1227)

[1213]

A55	B2	C20	DH2	DL4	BA-0113-011	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS LSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEAS GFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRN KNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAE DTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1211)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSFLSASVGDR VNITCRASQDISRRLAWYQ QKPGKAPKLLIYGAASLQS AVASRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFANYYCQQIYTT PLTFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGECGGGGGGGCVIM(서열번호 1228)
A55	B3	C20	DH2	DL4	BA-0113-012	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSC EASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHD GRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSL RAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1213)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLSGR SDNHDIQMTQSPSFLSASV GDRVNITCRASQDISRRLA WYQQKPGKAPKLLIYGAAS LQSAVASRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFANYYCQQI YTTPLTFGGGTKVEIKRSV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGECGGGGGGCVI M(서열번호 1229)
A55	B	C20	DH2	DL4	BA-	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY	DIQMTQSPSSVSASVGDRV

[1214]

	4				0113-013	PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSANPAGLQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1215)	TLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSANPAGLYDIQMTQSPSFLSASVGDRVNITCRASQDISRRLAWYQQKPGKAPKLLIYGAASLQSAVASRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFANYYCQQIYTTPLTFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGGGCVIM(서열번호 1230)
A55	B5	C20	DH2	DL4	BA-0113-014	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1217)	QQKPGKAPKLLIYGAASLQSAVASRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFANYYCQQIYTPSPSSVSASVGDRVNITCRASQDISRRLAWYQQKPGKAPKLLIYGAASLQSAVASRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFANYYCQQIYTTPLTFGGGTKVEIKRSVAADIQMTQSPSSVSASVGDRVTCRASQDISRRLAWYQQKPGKAPKLLIYGAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGGGCVIM(서열번호 1231)
A55	B6	C20	DH2	DL4	BA-0113-	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQ

[1215]

					015	SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFK FKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNY ADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTA VYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1219)	KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSFLSASVGDRVNI TCRASQDISRRLAWYQQKP GKAPKLLIYGAASLQSAVA SRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFANYYCQQIYTTPLT FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECGGGGGGGCVIM(서열 번호 1232)
A55	B7	C20	DH2	DL4	BA-0113-016	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS ASTKGQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGF KFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKN YADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDT AVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1221)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKASTKGPD IQMTQSPSFLSASVGDRVN ITCRASQDISRRLAWYQQK PGKAPKLLIYGAASLQSAV ASRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFANYYCQQIYTTPL TFGGGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGECGGGGGGGCVIM(서 열번호 1233)
A55	B8	C20	DH2	DL4	BA-0113-017	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG

[1216]

						YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLSAAAQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASG FKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNK NYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAED TAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1223)	VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLSAAAH DIQMTQSPSFLSASVGDRV NITCRASQDISRRLAWYQQ KPGKAPKLLIYGAASLQSA VASRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFANYYCQQIYTTP LTFGGGTKVEIKRSVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECGGGGGGGCVIM(서 열번호 1234)
A55	B9	C20	DH2	DL4	BA-0113-018	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS EADQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFKF KDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNYA DSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTAV YYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1225)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKEADHDIQ MTQSPSFLSASVGDRVNIT CRASQDISRRLAWYQQKPG KAPKLLIYGAASLQSAVAS RFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFANYYCQQIYTTPLTF GGGTKVEIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECGGGGGGGCVIM(서열 번호 1235)
A69	B2	C20	DH2	DL4	BA-0113-019	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN

[1217]

						LSGRSDNQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEAS GFKFKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRN KNYADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAE DTAVYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1236)	SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSFLSASVGDR VNITCRASQDISRRLAWYQ QKPGKAPKLLIYGAASLQS AVASRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFANYYCQQIYTT PLTFGGGTKVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGECGGGGGGGCVIM(서열번호 1237)
A69	B6	C20	DH2	DL4	BA-0113-020	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDY PLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAA SVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSS PLGLQVQLVQSGGAVVQPGHSLRLSCEASGFK FKDYGMHWVRQAPGKGLEWLAVISHDGRNKNY ADSVKGRLTISRDNSKNTLSFQMNSLRAEDTA VYYCVRDWSYAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1238)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TLTCRASQGIRSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLQSG VPSRFSGSGSGTDFILTIN SLQPDDFATYYCQQANSFP YTFGQGTKVEIKPLGLYDI QMTQSPSFLSASVGDRVNI TCRASQDISRRLAWYQQKP GKAPKLLIYGAASLQSAVA SRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFANYYCQQIYTTPLT FGGGTKVEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECGGGGGGGCVIM(서열 번호 1239)

[1218] 그 결과, 도 7에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 약 5 mg/L 내지 약 96 mg/L를 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 81% 내지 약 98%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)의 경우, 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다. 상기 단일 항체의 구성은 표 46에 나타내었다.

[1219] **실시예 2.3.5. 다양한 질환 관련 단백질을 표적화 하는 ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1220] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1221] 상기 다중 특이적 융합단백질은 Annexin A1(ANXA1)에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 다양한 질환 부위 특이적 과발현 단백질(예, CLDN18.2, TEM8, FAPα, EpCAM, PD-1, PD-L1 또는 Amyloid-beta(Aβ) protofibrils)에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome을 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합하여 DVD-Ig 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하는 다중 특이적 융합단백질을 제작하였다(표 31).

[1222] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CLDN18.2, TEM8, FAPα, EpCAM, PD-1, PD-L1 또는 Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CLDN18.2, TEM8, FAPα, EpCAM, PD-1, PD-L1 또는 Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 32에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1223] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1224] [표31]

Part Number					Structure code	Structure type	제1 구성요소의 표적	제3 구성요소의 표적	Molecular weight (LC/MS)	PI
A55	B2	C22	DH2	DL2	ST-001	DVD-IgG LALA	ANXA1	CLDN18.2	201694	8.6
A55	B2	C23	DH2	DL2	ST-002	DVD-IgG LALA	ANXA1	CLDN18.2	199113	8.6
A55	B2	C24	DH2	DL2	ST-003	DVD-IgG LALA	ANXA1	TEM8	199962	8.1
A55	B2	C25	DH2	DL2	ST-004	DVD-IgG LALA	ANXA1	FAPα	198959	8.7
A55	B2	C26	DH2	DL2	ST-005	DVD-IgG LALA	ANXA1	EpCAM	200691	8.5

A55	B2	C27	DH2	DL1	ST-006	DVD-IgG LALA	ANXA1	PD-1	198688	8.7
A55	B2	C28	DH2	DL2	ST-007	DVD-IgG LALA	ANXA1	PD-L1	199341	8.5
A55	B2	C33	DH2	DL1	ST-008	DVD-IgG LALA	ANXA1	Amyloid-beta(Aβ) protofibrils	201818	8.7

[1225] [표32]

Part Number					Structure code	UNIT 1	UNIT 2	HC	LC
A55	B2	C22	DH2	DL2	ST-001	Y829	Zobetuximab	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNQVQLQQPGA ELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYW INWVKQRPGQGLEWIGNIYPSDSY TNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYM QLSSPTSEDSAVYYCTRSWRGNSF DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK(서열번호 1240)	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHDI VMTQSPSSLTVTA GEKVTMSCKSSQS LLNSGNQKNYLTW YQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDR FTGSGSGTDFTLT ISSVQAEDLAVYY CQNDYSYPFTFGS GTKLEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNF YPREAKVQWCVDN ALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1241)
A55	B2	C23	DH2	DL2	ST-002	Y829	PR002726	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNEVQLLESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFV MSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGRS	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV

[1226]

								TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLHL QMNSLRAEDTAVYYCAKDAAAAGT KFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1242)	EIKLSGRSDNHEI VLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRSN WPLTFGGGTKVEI KRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWCVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1243)
A55	B2	C24	DH2	DL2	ST-003	Y829	m825	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNQVQLVQSGA EVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT TNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHSS ELTQDPVVSVALG ETVSITCQGDNLR DFYASWYQQKPGQ APLLVMYGKNRRP SGIPDRFSGSTSG NTLSLTITGAQAE DEADYYCSSRDNS KHVVFGGGTKVTV LRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK

[1227]

								PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1244)	VQWCVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1245)
A55	B2	C25	DH2	DL2	ST-004	Y829	humanized MFP5	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNQVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNG INWLRQAPGQGLEWMGEIYPRSTN TLYAQKFQGRVTITADRSSNTAYM ELSSLRSEDTAVYFCARTLTAPFA FWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1246)	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHQI VLTQSPATLSLSP GERATLSCSASSG VNFMHWYQQKPGQ APRRLIFDTSKLA SGIPARFSGSGSG TDYTLTISSLEPE DFAVYYCQQWSFN PPTFGQGTKVEIK RSVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKV QWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1247)
A55	B2	C26	DH2	DL2	ST-005	Y829	ING-1	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS

[1228]

								GTMITVSSLSGRSDNQIQLVQSGP EVKKPGESVKISCKASGYTFTKYG MNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTEE PTYGDDFKGRFTFTLDTSTSTAYL EISSLRSEDTATYFCARFGSAVDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1248)	GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHQI VLTQSPATLSLSP GERATLSCSASSG VNFMHWYQQKPGQ APRRLIFDTSKLA SGIPARFSGSGSG TDYTLTISSLEPE DFAVYYCQQWSFN PPTFGQGTKVEIK RSVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKV QWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1249)
A55	B2	C27	DH2	DL1	ST-006	Y829	Nivoluma b	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNQVQLVESGG GVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSK RYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFL QMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHEI VLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQSSN

[1229]

								SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1250)	WPRTFGQGTKVEI KRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1251)
A55	B 2	C28	DH2	DL2	ST-007	Y829	Atez oliz umab	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSW IHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK(서열번호 1252)	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQD VSTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFL YSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYLY HPATFGQGTKVEI KRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWCVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1253)
A55	B	C33	DH2	DL1	ST-008	Y829	Leca	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKA	DIQMTQSPSSVSA

[1230]

	2						nema b	SGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQ GTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSFG MHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSST IYYGDTVKGRFTISRDNAKNSLFL QMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYG RSYYTMDYWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1254)	SVGDRVTLTCRAS QGIRSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGS GSGTDFILTINSL QPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKV EIKLSGRSDNHDV VMTQSPLSLPVTP GAPASISCRSSQS IVHSNGNTYLEWY LQKPGQSPKLLIY KVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGIYYC FQGSHVPPTFGPG TKLEIKRSVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC(서열번호 1255)

[1231] 상기 다중 특이적 융합단백질은 CLDN18.2, TEM8, Albumin, VEGFR2, PSMA, ICAM, FAPα 또는 B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 ANXA1 또는 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 중쇄 불변영역(CH1), 경쇄 가변영역(VL2) 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 결합되어 DVD-Ig 형태를 이루거나 이에 변형된 구조를 이루는 다중 특이적 융합단백질을 제작하였다(표 33).

[1232] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CLDN18.2, TEM8, FAPα, EpCAM, PD-1, PD-L1 또는 Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, CLDN18.2, TEM8, FAPα, EpCAM, PD-1, PD-L1 또는 Aβ protofibrils에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역(CL)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드

를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 34에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1233] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1234] [표33]

Part Number					Structure code	Structure type	제1 표적 구성요소의 표적	제3 구성요소의 표적	Molecular weight (LC/MS)	PI
A70	B2	C11	DH2	DL2	ST-009	DVD-IgG LA LA	TEM8	EGFR	197305	6.7
A70	B2	C19	DH2	DL2	ST-010	DVD-IgG LA LA	TEM8	ANXA1	199788	8.1
A71	B2	C11	DH2	DL2	ST-011	DVD-IgG LA LA	Albumin	EGFR	197291	7.6
A72	B2	C11	DH2	DL2	ST-012	DVD-IgG LA LA	KDR(VEGFR2)	EGFR	195793	8.0
A73	B2	C11	DH2	DL2	ST-013	DVD-IgG LA LA	PSMA	EGFR	196418	6.7
A74	B2	C11	DH2	DL2	ST-014	DVD-IgG LA LA	ICAM1	EGFR	197373	7.3
A75	B2	C11	DH2	DL2	ST-015	DVD-IgG LA LA	FAPα	EGFR	196302	8.2
A76	B2	C11	DH2	DL2	ST-016	DVD-IgG LA LA	B7H3	EGFR	196775	8.1

[1235] [표34]

Part Number					Structure code	UNIT 1	UNIT 2	HC	LC
A70	B2	C11	DH2	DL2	ST-009	m825	Panitumumab	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1256)	LC
A70	B2	C19	DH2	DL2	ST-010	m825	Y829	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSSLSGRSDNQVQLVQSGGGLVQPGRSLRICKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGR	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKV

[1236]

								FTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1258)	TVLLSGRSDNHDI QMTQSPSSVSASV GDRVTLTCRASQG IRSWLAWYQQKPG KAPKLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGS GTDFILTINSLQP DDFATYYCQQANS FPYTFGQGTKVEI KRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWCVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1259)
A71	B2	C11	DH2	DL2	ST-011	anti-Albumin	Panitumumab	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGIDLSNYAINWVRQAPGKGLEWI GIIWASGTTFYATWAKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA RTVPGYSTAPYFDLWGQGTLVTVS SLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIR QSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPS LKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVT AADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT	DIQMTQSPSSVSA SVGDRVTITCQSS PSVWSNFLSWYQQ KPGKAPKLLIYEA SKLTSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCGG GYSSISDTTFGGG TKVEIKLSGRSDN HDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCQA SQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDA SNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQH FDHLPLAFGGGTK VEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPR

[1237]

								LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K(서열번호 1260)	EAKVQWCVDNALQ SGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열 번호 1261)
A72	B2	C11	DH2	DL2	ST-012	Ramucirumab	Panitumumab	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAA SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARVTDAFDIWGQGTMVTVSSLSGR SDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGK GLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTA IYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서 열번호 1262)	DIQMTQSPSSVSA SIGDRVTITCRAS QGIDNWLGWYQQK PGKAPKLLIYDAS NLDTGVPSRFSGS GSGTYFTLTISSL QAEDFAVYFCQQA KAFPPTFGGGTKV DIKLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQD ISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQP EDIATYFCQHFDH LPLAFGGGTKVEI KRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWCVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1263)
A73	B2	C11	DH2	DL2	ST-013	MEDI3726	Panitumumab	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKT SGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWI GNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTV DKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC AAGWNFDYWGQGTLLTVSSLSGRS	DIQMTQSPSSLST SVGDRVTLTCKAS QDVGTAVDWYQQK PGPSPKLLIYWAS TRHTGIPSRFSGS

[1238]

								DNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKG LEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAI YYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 1264)	GSGTDFTLTISSL QPEDFADYYCQQY NSYPLTFGPGTKV DIKLSGRSDNHDI QMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQD ISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQP EDIATYFCQHFDH LPLAFGGGTKVEI KRSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWCVDNALQSGN SQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFN RGEC(서열번호 1265)
A74	B2	C11	DH2	DL2	ST-014	Icmo0191fgi	Panitumumab	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAV SGYPISSGYFWGWIRQPPGKGLEW IGSIYQSGSTYYNPSLKRRVTMSL DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARDGYCSGGSCYPFDYWGQGTLVT VSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTW IRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYN PSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSS VTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWG QGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	QSVLTQPPSVSGT PGQRVTISCSGSS SNIGGSTVNWYQQ LPGTAPKLLIYNN DQRPSGVPDRFSG SKSGTSGSLAISG LQSEDEADYYCES WDDSLSGRVFGGG TKLTVLLSGRSDN HDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCQA SQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDA SNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQH FDHLPLAFGGGTK

[1239]

								WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1266)	VEIKRSVAAPSVF IFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPR EAKVQWCVDNALQ SGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열 번호 1267)
A75	B2	C11	DH2	DL2	ST-015	humanized MFP5	Panitumumab	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTNNGINWLRQAPGQGLEWM GEIYPRSTNTLYAQKFQGRVTITA DRSSNTAYMELSSLRSEDTAVYFC ARTLTAPFAFWGQGTLVTVSSLSG RSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPG KGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSR LTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADT AIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서 열번호 1268)	QIVLTQSPATLSL SPGERATLSCSAS SGVNFMHWYQQKP GQAPRRLIFDTSK LASGIPARFSGSG SGTDYTLTISSLE PEDFAVYYCQQWS FNPPTFGQGTKVE IKLSGRSDNHDIQ MTQSPSSLSASVG DRVTITCQASQDI SNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPE DIATYFCQHFDHL PLAFGGGTKVEIK RSVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKV QWCVDNALQSGNS QESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호 1269)
A76	B2	C11	DH2	DL2	ST-016	m8524	Panitumu	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM	EIVLTQSPATLSL SPGERATLSCRAS

[1240]

							mab	GGIIPILGIANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSSL SGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQS PGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAA DTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1270)	QSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQR SNWPPRITFGQGT RLEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCQAS QDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSL QPEDIATYFCQHF DHLPLAFGGGTKV EIKRSVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPRE AKVQWCVDNALQS GNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKS FNRGEC(서열번호 1271)

[1241] **실시예 2.4 ReleaDome을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1242] **실시예 2.4.1. ReleaDome[항-ANXA1-항-HER2)을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1243] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1244] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 연결되어 ReleaBody 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하도록 제작하였다.

[1245] 구체적으로, 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, HER2에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 HER2에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 경쇄(LC)를

암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 35에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1246] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1247] [표35]

Part Number; '-', Not associated					Protein code	HC	LC
A58	B2	C2	DH7	-	BA-0102-R001	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYY MSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG SPGFDYWGQGTLVTVSSLSGRSDNEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTS KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMD YWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK(서열번호 1272)	QSVLTQPPSASGAPGQ RVTISCSGSSFNIGSN DVSWYQQLPGTAPKLL IYSDSHRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGSWDYSL SAYVFGGGTKLTVLLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRAS QDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGCGTKVEI K(서열번호 1273)
A13	B3	C2	DH7	-	BA-0102-R002	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGNTFNGYY IHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGSSTFYAQKFRG RVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCAQE GWTEQHPYAEYLQNWGQGTLVTVSSPLGLSGRS DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKD TYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALG APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1274)	DIQMTQSPSFLSASVG DRVTITCRASQYIGTY LAWYQQQPGKAPKLLI YDASTLQPGVPSRFSG GGSGTDFTLTIRSVQP EDYATYFCQQSYITPF AFGQGTKLEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRAS QDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGCGTKVEI K(서열번호 1275)
A13	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R003	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGNTFNGYY IHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGSSTFYAQKFRG RVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCAQE	DIQMTQSPSFLSASVG DRVTITCRASQYIGTY LAWYQQQPGKAPKLLI

[1248]

						GWTEQHPYAEYLQNWGQGTLVTVSSPLGLSGRS DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKD TYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1276)	YDASTLQPGVPSRFSG GGSGTDFTLTIRSVQP EDYATYFCQQSYITPF AFGQGTKLEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRAS QDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGCGTKVEI K(서열번호 1277)
A55	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R004	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYP LSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASV KGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGL SGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 1278)	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTLTCRASQGIRSW LAWYQQKPGKAPKLLI YAASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFILTINSLQP DDFATYYCQQANSFPY TFGQGTKVEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRAS QDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGCGTKVEI K(서열번호 1279)
A9	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R005	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFA MTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKG RSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARG SPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWV RQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDG FYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV	QLVLTQPHSVSESPGK TVTISCTRSSGSIASK YVQWYQQRPGSAPTTV IYEDNQRPSGVPDRFS GSIDISSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDS STVVFGGGTKLTVLPL GLSGRSDNHDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQK

[1249]

						VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1280)	PGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSRSGTDF TLTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGCGTK VEIK(서열번호 1281)
A13	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R006	QMQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGNTFNGYY IHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGSSTFYAQKFRG RVTMTKDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCAQE GWTEQHPYAEYLQNWGQGTLVTVSSPLGLSGRS DNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKD TYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1282)	DIQMTQSPSFLSASVG DRVTITCRASQYIGTY LAWYQQQPGKAPKLLI YDASTLQPGVPSRFSG GGSGTDFTLTIRSVQP EDYATYFCQQSYITPF AFGQGTKLEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRAS QDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGCGTKVEI K(서열번호 1277)
A28	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R007	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHY MDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASV KGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGL SGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1283)	DIQMTQSPSSLSASVG DKVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLI YVASSLQTGVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQS EDFGTYYCQQSYRTPY TFGQGTKLEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRAS QDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGCGTKVEI K(서열번호 1284)
A33	B	C	DH6	-	BA-	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA	DIQMTQSPSTLSASVG

[1250]

	3	2			0102-R008	MHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTRLGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1285)	DRVTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASGLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSYPLTFGGGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK(서열번호 1286)
A55	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R009	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1287)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1279)
A9	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R010	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVLPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

[1251]

						DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1288)	RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK(서열번호 1281)
A28	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R011	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1289)	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSEDFGTYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK(서열번호 1284)
A33	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R012	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTRLGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1290)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASGLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSYPLTFGGGTKVEIKPLGLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK(서열번호 1286)

[1252] 그 결과, 도 8에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 약 7 mg/L 내지 약 291 mg/L를 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 44% 내지 약 98%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)도 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다.

[1253] **실시예 2.4.2. ReleaDome[항-ANXA1-항-CTLA4]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1254] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1255] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CTLA4에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 연결되어 ReleaBody 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하도록 제작하였다.

[1256] 구체적으로, 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CTLA4에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 CTLA4에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다.

[1257] 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 36에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1258] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1259] [표36]

Part Number '-', Not associated					Protein code	HC	LC
A58	B2	C15	DH7	-	BA-0104-R001	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSPGFDYWGQGTLVTVSSLSGRSDNQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKCLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1291)	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCSGSSFNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYSDSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGSWDYSLSAYVFGGGTKLTVLLSGRSDNHEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGCGTKVEIK(서열번호 1292)
A9	B3	C15	DH8	-	BA-0104-R002	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKCLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1293)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVLPLGLSGRSDNHEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGCGTKVEIK(서열번호 1294)
A28	B3	C15	DH8	-	BA-0104-R003	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRS	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSG

[1260]

						DNQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY TMHWVRQAPGKCLEWVTFISYDGNNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTG WLGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1295)	TDFTLTISSLQSEDFGT YYCQQSYRTPYTFGQGT KLEIKPLGLSGRSDNHE IVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSVGSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGA FSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPWTFGCGT KVEIK(서열번호 1296)
A55	B3	C15	DH8	-	BA-0104-R005	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY TMHWVRQAPGKCLEWVTFISYDGNNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTG WLGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1297)	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLGLSGRSDNHE IVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSVGSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGA FSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPWTFGCGT KVEIK(서열번호 1298)
A9	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R006	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAM TWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRS TVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPS GSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KCLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYY GMDVWGQGTTVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF	QLVLTQPHSVSESPGKT VTISCTRSSGSIASKYV QWYQQRPGSAPTTVIYE DNQRPSGVPDRFSGSID ISSNSASLTISGLKTED EADYYCQSYDSSTVVFG GGTKLTVLPLGLSGRSD NHDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSINSY LDWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYSTPFTFGC

[1261]

						FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1299)	GTKVEIK(서열번호 1300)
A28	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R007	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYM DWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKG RFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRS DNQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP RGATLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1301)	DIQMTQSPSSLSASVGD KVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYVA SSLQTGVPSRFSGSRSG TDFTLTISSLQSEDFGT YYCQQSYRTPYTFGQGT KLEIKPLGLSGRSDNHD IQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSINSYLDW YQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYSTPFTFGCGTK VEIK(서열번호 1302)
A33	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R008	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKCLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYY YYYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK(서열번호 1303)	DIQMTQSPSTLSASVGD RVTITCRASQNVDKWLA WYQQKPGKAPKLLIYKA SGLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFAT YYCQQYDSYPLTFGGGT KVEIKPLGLSGRSDNHD IQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSINSYLDW YQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYSTPFTFGCGTK VEIK(서열번호 1304)
A55	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R009	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP	DIQMTQSPSSVSASVGD RVTLTCRASQGIRSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFILTINSLQPDDFAT YYCQQANSFPYTFGQGT KVEIKPLGLSGRSDNHD

[1262]

						RGATLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1305)	IQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSINSYLDW YQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYSTPFTFGCGTK VEIK(서열번호 1306)

[1263] 그 결과, 도 9에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 약 4 mg/L 내지 약 112 mg/L를 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 48% 내지 약 99%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)도 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다.

[1264] **실시예 2.4.3. ReleaDome[항-ANXA1-항CD47]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1265] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1266] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 연결되어 ReleaBody 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하도록 제작하였다.

[1267] 구체적으로, 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, CD47에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 CD47에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 37에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1268] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1269] [표37]

Part Number; '-', Not associated					Protein code	HC	LC
A55	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R001	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNQVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPGRCLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWGQGTSVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1307)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRASQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGCGTKLELK(서열번호 1308)
A9	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R002	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQRPGRCLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWGQGTSVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1309)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVLPLGLSGRSDNHDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRASQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGCGTKLELK(서열번호 1310)
A28	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R003	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRS	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSGTDFT

[1270]

						DNQVQLQQPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNY WMYWVRQRPGRCLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKS KATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGG YTMDYWGQGTSVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1311)	LTISSLQSEDFGTYYCQQ SYRTPYTFGQGTKLEIKP LGLSGRSDNHDVVMTQTP LSLPVSLGDQASISCRAS QSLVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCSQSTH VPLTFGCGTKLELK(서 열번호 1312)
A33	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R004	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQ QPGAELVKPGASLRVSCKASGYTFTNYWMYWVRQ RPGRCLEWIGWIDPNSGGTKYNEKFKSKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYNCARGGYTMDYWG QGTSVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1313)	DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQNVDKWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASGL ESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQ YDSYPLTFGGGTKVEIKP LGLSGRSDNHDVVMTQTP LSLPVSLGDQASISCRAS QSLVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCSQSTH VPLTFGCGTKLELK(서 열번호 1314)
A9	B3	C6	DH8	-	BA-0107-R005	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAM TWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRS TVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPS GSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPG QCLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSA STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQG TLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV	QLVLTQPHSVSESPGKTV TISCTRSSGSIASKYVQW YQQRPGSAPTTVIYEDNQ RPSGVPDRFSGSIDISSN SASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSSTVVFGGGTKLT VLPLGLSGRSDNHDIVMT QSPLSLPVTPGEPASISC RSSQSIVYSNGNTYLGWY LQKPGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGCGTKLEIK(

[1271]

						DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K(서열번호 1315)	서열번호 1316)
A28	B 3	C 6	DH8	-	BA-0107-R006	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYM DWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKG RFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRS DNQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNY NMHWVRQAPGQCLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKD RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGG YRAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 1317)	DIQMTQSPSSLSASVGDK VTITCRASQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYVASSL QTGVPSRFSGSRSGTDFT LTISSLQSEDFGTYYCQQ SYRTPYTFGQGTKLEIKP LGLSGRSDNHDIVMTQSP LSLPVTPGEPASISCRSS QSIVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCFQGSH VPYTFGCGTKLEIK(서 열번호 1318)
A33	B 3	C 6	DH8	-	BA-0107-R007	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQ APGQCLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITAD TSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYW GQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1319)	DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQNVDKWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASGL ESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQ YDSYPLTFGGGTKVEIKP LGLSGRSDNHDIVMTQSP LSLPVTPGEPASISCRSS QSIVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCFQGSH VPYTFGCGTKLEIK(서 열번호 1320)
A55	B 3	C 6	DH8	-	BA-0107-R008	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNY NMHWVRQAPGQCLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKD RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGG	DIQMTQSPSSVSASVGDR VTLTCRASQGIRSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGSGTDFI LTINSLQPDDFATYYCQQ ANSFPYTFGQGTKVEIKP LGLSGRSDNHDIVMTQSP

[1272]

						YRAMDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(서열번호 1321)	LSLPVTPGEPASISCRSS QSIVYSNGNTYLGWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCFQGSH VPYTFGCGTKLEIK(서 열번호 1322)
A9	B 3	C 8	DH8	-	BA- 0107- R009	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAM TWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRS TVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPS GSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQMQLVQSG AEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPG QCLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSM STAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYW GQGTIVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1323)	QLVLTQPHSVSESPGKTV TISCTRSSGSIASKYVQW YQQRPGSAPTTVIYEDNQ RPSGVPDRFSGSIDISSN SASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSSTVVFGGGTKLT VLPLGLSGRSDNHNIQMT QSPSAMSASVGDRVTITC KASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVP SRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQYDEFP YTFGCGTKVEIK(서열 번호 1324)
A28	B 3	C 8	DH8	-	BA- 0107- R010	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYM DWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKG RFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRS DNQMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGQCLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQD RVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAY GSSSYPMDYWGQGTIVTVSSEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1325)	DIQMTQSPSSLSASVGDK VTITCRASQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYVASSL QTGVPSRFSGSRSGTDFT LTISSLQSEDFGTYYCQQ SYRTPYTFGQGTKLEIKP LGLSGRSDNHNIQMTQSP SAMSASVGDRVTITCKAS QDIHRYLSWFQQKPGKVP KHLIYRANRLVSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYCLQYDEFPYTF GCGTKVEIK(서열번호 1326)
A33	B	C	DH8	-	BA-	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM	DIQMTQSPSTLSASVGDR

[1273]

	3	8			0107-R011	HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTRLGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQCLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1327)	VTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASGLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSYPLTFGGGTKVEIKPLGLSGRSDNHNIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGCGTKVEIK(서열번호 1328)
A55	B3	C8	DH8	-	BA-0107-R012	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRSDNQMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQCLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTIVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1329)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKPLGLSGRSDNHNIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGCGTKVEIK(서열번호 1330)

[1274] 그 결과, 도 10에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 약 0.1 mg/L 내지 약 72.8 mg/L를 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 51% 내지 약 99%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)도 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다.

[1275] **실시예 2.4.4. ReleaDome[항-ANXA1-항EGFR]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1276] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1277] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이

제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 연결되어 ReleaBody 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하도록 제작하였다.

[1278] 구체적으로, 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 38에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1279] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1280] [표38]

Part Number; '-', Not associated					Protein code	HC	LC
A9	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R001	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKCLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1331)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVLPLGLSGRSDNHDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGCGTKLELK(서열번호 1332)
A28	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R002	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKCLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1333)	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSEDFGTYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIKPLGLSGRSDNHDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGCGTKLELK(서열번호 1334)
A33	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R003	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLI

[1281]

						LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLK QSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQ SPGKCLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDN SKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA YWGQGTLVTVSAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1335)	YKASGLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCQQYDSYPL TFGGGTKVEIKPLGLS GRSDNHDILLTQSPVI LSVSPGERVSFSCRAS QSIGTNIHWYQQRTNG SPRLLIKYASESISGI PSRFSGSGSGTDFTLS INSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGCGTKLEL K(서열번호 1336)
A55	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R004	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNY GVHWVRQSPGKCLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALT YYDYEFAYWGQGTLVTVSAEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1337)	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTLTCRASQGIRSW LAWYQQKPGKAPKLLI YAASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFILTINSLQP DDFATYYCQQANSFPY TFGQGTKVEIKPLGLS GRSDNHDILLTQSPVI LSVSPGERVSFSCRAS QSIGTNIHWYQQRTNG SPRLLIKYASESISGI PSRFSGSGSGTDFTLS INSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGCGTKLEL K(서열번호 1338)
A9	B3	C12	DH9	-	BA-0109-R005	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAM TWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRS TVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPS GSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQS PGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTS KTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWG QGTMVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD	QLVLTQPHSVSESPGK TVTISCTRSSGSIASK YVQWYQQRPGSAPTTV IYEDNQRPSGVPDRFS GSIDISSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDS STVVFGGGTKLTVLPL GLSGRSDNHDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITC QASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDF

[1282]

						IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK(서열번호 1339)	TFTISSLQPEDIATYF CQHFDHLPLAFGCGTK VEIK(서열번호 1340)
A 3 3	B 3	C14	DH9	-	BA- 0109- R011	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQ ESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWI RQPPGKCLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSV DTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGT FDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK(서열번호 1341)	DIQMTQSPSTLSASVG DRVTITCRASQNVDKW LAWYQQKPGKAPKLLI YKASGLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCQQYDSYPL TFGGGTKVEIKPLGLS GRSDNHEIVMTQSPAT LSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCHQ YGSTPLTFGCGTKAEI K(서열번호 1342)
A 3 3	B 3	C12	DH8	-	BA- 0109- R015	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWI RQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISI DTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFD IWGQGTMVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1343)	DIQMTQSPSTLSASVG DRVTITCRASQNVDKW LAWYQQKPGKAPKLLI YKASGLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCQQYDSYPL TFGGGTKVEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCQAS QDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIATYFCQH FDHLPLAFGCGTKVEI K(서열번호 1344)
A 5 5	B 3	C12	DH8	-	BA- 0109- R016	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSG	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTLTCRASQGIRSW LAWYQQKPGKAPKLLI YAASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFILTINSLQP

[1283]

						DYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRD RVTGAFDIWGQGTMVTVSSEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1345)	DDFATYYCQQANSFPY TFGQGTKVEIKPLGLS GRSDNHDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCQAS QDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIATYFCQH FDHLPLAFGCGTKVEI K(서열번호 1346)
A9	B3	C14	DH8	-	BA-0109-R017	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAM TWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRS TVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPS GSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQP PGKCLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTS KNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDY WGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1347)	QLVLTQPHSVSESPGK TVTISCTRSSGSIASK YVQWYQQRPGSAPTTV IYEDNQRPSGVPDRFS GSIDISSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYDS STVVFGGGTKLTVLPL GLSGRSDNHEIVMTQS PATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYY CHQYGSTPLTFGCGTK AEIK(서열번호 1348)
A28	B3	C14	DH8	-	BA-0109-R018	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYM DWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKG RFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSG DYYWSWIRQPPGKCLEWIGYIYYSGSTDYNPSLK SRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARV SIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL	DIQMTQSPSSLSASVG DKVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLI YVASSLQTGVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQS EDFGTYYCQQSYRTPY TFGQGTKLEIKPLGLS GRSDNHEIVMTQSPAT LSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCHQ

[1284]

						DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1349)	YGSTPLTFGCGTKAEI K(서열번호 1350)

[1285] 그 결과, 도 11에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 약 0.1 mg/L 내지 약 55.6 mg/L를 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 52% 내지 약 99%의 순도를 나타내

었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)도 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다.

[1286] **실시예 2.4.5. ReleaDome[항-ANXA1-항-B7H3]을 포함하는 ReleaBody 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1287] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1288] 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1) 및 경쇄 가변영역(VL1)을 포함하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2) 및 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 제2 도메인(제3 구성요소)이 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 ReleaDome이 제3 링커를 통해 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 연결되어 ReleaBody 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하도록 제작하였다.

[1289] 구체적으로, 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, B7H3에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커 및 B7H3에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 39에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1290] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1291] [표39]

Part Number					Protein code	HC	LC
A9	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R001	QMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMTWVRQAPGKGLEWVSSISGTSGRTYYADSVKGRSTVSTDNSKNTVYLRMNSLRAEDTAVYYCARGSPSGSADYWGQGTLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1351)	QLVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASKYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDISSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTVVFGGGTKLTVLPLGLSGRSDNHEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGCGTRLEIK(서열번호 1352)
A28	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R002	QVQLVESGGGLVPPGGSLRLSCAASGFSFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGFIRSAAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1353)	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQTGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQSEDFGTYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIKPLGLSGRSDNHEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGCGTRLEIK(서열번호 1354)
A33	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R003	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTR	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNVDKWLAWYQQKPGKAPKLLI

[1292]

						LGPTTFDYWGQGSLVTVSSPLGLSGRSDNQVQLQ QSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQ APGQCLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMD VWGKGTTVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1355)	YKASGLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCQQYDSYPL TFGGGTKVEIKPLGLS GRSDNHEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPPRITFGCGTRL EIK(서열번호 1356)
A55	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R004	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQCLEWMGGIIPILGIANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGG SGSYHMDVWGKGTTVTVSSEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1357)	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTLTCRASQGIRSW LAWYQQKPGKAPKLLI YAASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFILTINSLQP DDFATYYCQQANSFPY TFGQGTKVEIKPLGLS GRSDNHEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPPRITFGCGTRL EIK(서열번호 1358)

[1293] 그 결과, 도 12에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 약 14 mg/L 내지 약 40.6 mg/L를 나타내었다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 각각의 다중 특이적 융합단백질은 약 69% 내지 약 99%의 순도를 나타내었다. 상기 융합단백질의 크기(사이즈)도 증가된 크기의 중쇄 및 경쇄 밴드를 확인할 수 있었다.

[1294] **실시예 2.5. ReleaDome을 포함하는 DVD-Ig 변형체 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1295] **실시예 2.5.1. ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 변형체 [DVD-Ig CrossMab,KIH, Single arm-cleavable] 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1296] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1297] 상기 실시예 2.3.3의 다중 특이적 융합단백질의 구조에서 한 쪽 중쇄의 CH1 및 한 쪽 경쇄의 CL이 서로 CrossMab 된 변이체이며, 제1 링커가 비절단 기질 서열

또는 절단 기질 서열을 포함하고 있으며, Fc 영역에 LALAPG 서열 변이 및 놉 인 투 홀(Knob into Hole) 서열을 포함하도록 변형된 [DVD-Ig CrossMab,KIH, Single arm-cleavable] 변형체를 제작하였다(도 13a).

[1298] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체를 구성하는 다중 특이적 융합단백질 중 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다.

[1299] 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 비절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 불변영역(CH1)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 발현 벡터에 적재하여 발현시켰다. 이때, Fc 변이체는 Fc 영역(인간 IgG1)의 CH2 내 아미노산 L234A/L235A 치환 및 CH3 내 아미노산 P329G 치환(LALAPG)을 포함할 수 있다. 또한, 상기 CH3는 내에 '놉' 구조 또는 '홀' 구조를 포함할 수 있다. 이때, 각각의 다중 특이적 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 40에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1300] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이량체를 형성하였다.

[1301] [표40]

Part Number					Protein code	HC(1)	LC(1)	HC(2)*; * Cross CL-CH in HC(2)	LC(2)**; ** Cross CH in LC(2)
A55/A55	B3/B7	C11/C11	DH4/DH5	DL2/DL3	BA-0109-022	QVQLVQSGGGLVQP GRSLRISCKASGFN FGDYPLSWVRQAPG KGLEWIGFIRSKSF GGTTEYAASVKGRF TISRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVYYC ARDGNYYDSRGYYY DTFDLWGQGTMITV SSPLGLSGRSDNQV QLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSVS SGDYYWTWIRQSPG KGLEWIGHIYYSGN TNYNPSLKSRLTIS IDTSKTQFSLKLSS VTAADTAIYYCVRD RVTGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTA ALGCLVEDYFPEPV TVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTK VDEKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCK VSNKALGAPIEKTI	DIQMTQSP SSVSASVG DRVTLTCR ASQGIRSW LAWYQQKP GKAPKLLI YAASNLQS GVPSRFSG SGSGTDFI LTINSLQP DDFATYYC QQANSFPY TFGQGTKV EIKPLGLS GRSDNHDI QMTQSPSS LSASVGDR VTITCQAS QDISNYLN WYQQKPGK APKLLIYD ASNLETGV PSRFSGSG SGTDFTFT ISSLQPED IATYFCQH FDHLPLAF GGGTKVEI KRSVAAPS VFIFPPSD EQLKSGTA SVVCLLNN FYPREAKV QWCVDNAL	QVQLVQSGGGLV QPGRSLRISCKA SGFNFGDYPLSW VRQAPGKGLEWI GFIRSKSFGGTT EYAASVKGRFTI SRDDSRDIAYLQ MNSLRAEDTAVY YCARDGNYYDSR GYYYDTFDLWGQ GTMITVSSASTK GQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCT VSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGL EWIGHIYYSGNT NYNPSLKSRLTI SIDTSKTQFSLK LSSVTAADTAIY YCVRDRVTGAFD IWGQGTMVTVSS RSVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECD KTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHE	DIQMTQSPSSV SASVGDRVTLT CRASQGIRSWL AWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQ SGVPSRFSGSG SGTDFILTINS LQPDDFATYYC QQANSFPYTFG QGTKVEIKAST KGPDIQMTQSP SSLSASVGDRV TITCQASQDIS NYLNWYQQKPG KAPKLLIYDAS NLETGVPSRFS GSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAT YFCQHFDHLPL AFGGGTKVEIK ASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSC(서열번호 1362)

[1302]

						SKAKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1359)	QSGNSQES VTEQDSKD STYSLSST LTLSKADY EKHKVYAC EVTHQGLS SPVTKSFN RGEC(서 열번호 1360)	DPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALG APIEKTISKAKG QPREPQVYTLPP CRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1361)	

[1303] 그 결과, 도 13b 내지 도 13d에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 15.63 mg/L로 나타났다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 상기 다중 특이적 융합단백질은 약 72.71%의 순도를 나타내었다. 아울러, SDS-PAGE를 통해 상기 융합단백질의 중쇄 및 경쇄의 크기를 확인할 수 있었다.

[1304] **실시예 2.5.2. ReleaDome[항-ANXA1-항-EGFR]을 포함하는 DVD-Ig 변형체 [DVD-Ig asymmetric] 형태의 다중 특이적 융합단백질**

[1305] 본 발명에서 상기 ReleaDome 및 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예로 하기의 구성요소를 포함하는 융합단백질을 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2의 방법으로 제작하였다.

[1306] 상기 다중 특이적 융합단백질 이량체는 ANXA1에 결합하는 제1 도메인(제1 구성요소) 및 EGFR에 결합하는 제2 도메인(제3 구성요소)가 제1 링커(제2 구성요소)를 통해 직렬 연결된 이중 기능 도메인 구조체(ReleaDome), 또는 제2 도메인의 VH2 및 VL2와 CL 및 CH1이 CrossMab된 구조만을 포함하는 구조체가 Fc 영역 또는 이의 변이체(제4 구성요소)와 연결되어 DVD-Ig 형태를 포함하거나 이에 변형된 구조를 포함하도록 제작되었다. 이때, 상기 다중 특이적 융합단백질의 Fc 영역은 LALAPG 서열 변이 및 놉 인투 홀(Knob into hole) 구조를 포함하도록 제작하였다(도 14a).

[1307] 구체적으로, 상기 다중 특이적 융합단백질은 ANXA1에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 중쇄 불변영역(CH1), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 ANXA1에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL1), 제1형 절단성 링커, EGFR에 결합하는 경쇄

가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 경쇄 불변영역을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 벡터에 적재하여 발현시켰다.

[1308] 또한, EGFR에 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH2), 제1형 비절단성 링커, 경쇄 불변영역(CL), 제3 링커 및 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄(HC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 및 EGFR에 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL2), 제1형 비절단성 링커 및 중쇄 불변영역(CH1)을 포함하는 경쇄(LC)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 각각의 벡터에 적재하여 융합단백질을 발현시켰다. 각각의 융합단백질의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 아미노산 서열을 표 41에 나타내었다. 상기 융합단백질의 아미노산 서열은 N 말단으로부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다.

[1309] 상기와 같이 생산된 다중 특이적 융합단백질은 이종이량체를 형성하였다.

[1310] [표41]

Part Number; '-', Not associated					Protein code	HC(1)	LC(1)	HC(2)*; * Cross CL-CH in HC(2)	LC(2)**; ** Cross CH in LC(2)
A55/-	B3/-	C11/C11	DH4/DH5	DL2/DL3	BA-0109-023	QVQLVQSGGGLVQPGRS LRISCKASGFNFGDYPL SWVRQAPGKGLEWIGFI RSKSFGGTTEYAASVKG RFTISRDDSRDIAYLQM NSLRAEDTAVYYCARDG NYYDSRGYYYDTFDLWG QGTMITVSSPLGLSGRS DNQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSVSSG DYYWTWIRQSPGKGLEW IGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLK LSSVTAADTAIYYCVRD RVTGAFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVEDY FPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDEKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPP SRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSF	DIQMTQSPSSV SASVGDRVTLT CRASQGIRSWL AWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQ SGVPSRFSGSG SGTDFILTINS LQPDDFATYYC QQANSFPYTFG QGTKVEIKPLG LSGRSDNHDIQ MTQSPSSLSAS VGDRVTITCQA SQDISNYLNWY QQKPGKAPKLL IYDASNLETGV PSRFSGSGSGT DFTFTISSLQP EDIATYFCQHF DHLPLAFGGGT KVEIKRSVAAP SVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCL LNNFYPREAKV QWCVDNALQSG NSQESVTEQDS KDSTYSLSSTL TLSKADYEKHK VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRG EC(서열번호 1364)	QVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGGS VSSGDYYWTWIRQS PGKGLEWIGHIYYS GNTNYNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKL SSVTAADTAIYYCV RDRVTGAFDIWGQG TMVTVSSRSVAAPS VFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALGA PIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLS	DIQMTQS PSSLSAS VGDRVTI TCQASQD ISNYLNW YQQKPGK APKLLIY DASNLET GVPSRFS GSGSGTD FTFTISS LQPEDIA TYFCQHF DHLPLAF GGGTKVE IKASTKG PSVFPLA PSSKSTS GGTAALG CLVKDYF PEPVTVS WNSGALT SGVHTFP AVLQSSG LYSLSSV VTVPSSS LGTQTYI CNVNHKP SNTKVDK KVEPKSC (서열번호

[1311]

						FLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호 1363)		LSPGK(서열번호 1365)	1366)

[1312] 그 결과, 도 14b 내지 도 14d에 나타낸 바와 같이, 상기 다중 특이적 융합단백질의 1차 정제까지의 생산성은 24.65 mg/L로 나타났다. 또한, SEC-UPLC 분석 결과, 상기 다중 특이적 융합단백질은 약 37.79%의 순도를 나타내었다. 아울러, SDS-PAGE를 통해 상기 융합단백질의 중쇄 및 경쇄의 크기를 확인할 수 있었다.

[1313] **실시예 2.6. ReleaDome을 포함하는 다양한 형태의 다중 특이적 융합단백질 변이체**

[1314] 본 발명의 일 구체예로 ReleaDome을 다중 특이적 융합단백질의 분자의 구체적인 일 예로, 이중 기능 도메인 구조체를 포함하고 있는 다양한 형태의 다중 특이적 융합단백질 변형체들이 제작될 수 있다. 상기 융합단백질의 형태 및 이의 모식도, 및 아미노산 서열을 도 3a 내지 도 3c, 표 42 및 표 43에 기재하였다.

[1315] [표42]

Part Number ('-' or N/A, Not associated; N/D, Not determined)							Structure code	Structure type	제1 구성 요소의 표적	제3 구성 요소의 표적	Part F Target	Molecular weight (LC/MS)	PI
A77	B2	C11	DH2	DL2	-	-	ST-017	scFv-IgG LALA	ANXA1	EGFR	N/A	199635	8.23
A78	B2	C11	DH2	DL2	-	-	ST-018	VHH-IgG LALA	ANXA1	EGFR	N/A	174291	8.03
A79	B2	C11	DH2	DL2	-	-	ST-019	Fab-IgG LALA	ANXA1	EGFR	N/A	244009	8.28
A80	B2	C11	DH2	DL2	-	-	ST-020	Peptide-IgG LALA	ANXA1	EGFR	N/A	244009	7.64
A81	B2	C11	DH2	DL2	-	-	ST-021	Fab-IgG LALA	TEM8	EGFR	N/A	240964	7.09
A79	B2	C2	DH7	-	-	-	ST-022	Fab-RC LALA-PG	ANXA1	HER2	N/A	200028	8.56
A81	B2	C2	DH7	-	-	-	ST-023	Fab-RC LALA-PG	TEM8	HER2	N/A	196983	7.79
A55	B2	C21	DH4	DL1	-	-	ST-024	DVD-IgG TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	N/A	200340	8.62
		C28	DH5	DL3						PD-L1			
A55	B2	C29	DH9	-	E2	F2	ST-025	RC-scFv TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	PD-L1	210279	8.77
A55	B2	C30	DH9	-	-	-	ST-026	RC VL-VH LALA-PG	ANXA1	EGFR	N/A	156139	8.08
A82	B2	C11	DH9	-	-	-	ST-027	RC VH-VL LALA-PG	ANXA1	EGFR	N/A	156139	8.08
A55	B2	C29	DH10	-	-	-	ST-028	RC TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	N/A	156888	8.66
		C31	DH11	-						PD-L1			
A55	B2	C29	DH10	-	-	-	ST-029	RC+scFv TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	N/A	130357	8.58
-	-	C32	DH11	-						PD-L1			
A55	B2	C21	DH4	DL1	-	-	ST-030	DVD-IgG	ANXA1	CD3	N/A	172885	8.53

[1316]

-	-	C28	DH5	DL3				asymmetric TriAb LALA-PG		PD-L1			
A55	B2	C21	DH4	DL1	-	-	ST-031	DVD-IgG+scFv TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	N/A	152084	8.48
-	-	C32	DH11	-						PD-L1			
A79	B2	C29	DH10	-	-	-	ST-032	Fab-RC-IgG asymmetric TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	N/A	161691	8.65
-	-	C28	DH12	DL1						PD-L1			
A79	B2	C29	DH10	-	-	-	ST-033	Fab-RC+scFv TriAb LALA-PG	ANXA1	CD3	N/A	152623	8.56
-	-	C32	DH11	-						PD-L1			
A55	B2	C21	DH13	DL1	-	-	ST-034	ALiCE	ANXA1	CD3	PD-L1	180094	8.91
			DH14										
A55	B2	C12	DH15	-	-	-	ST-035	MiniBody	ANXA1	EGFR	N/A	135597	8.41
A55	B2	C29	DH16	-	-	-	ST-036	MiniBody TriAb	ANXA1	CD3	N/A	133657	8.61
		C31	DH17	-						PD-L1	N/A		
A55	B2	C11	DH18	DL2	-	-	ST-038	DVD-IgG Minibody	ANXA1	EGFR	N/A	176335	8.04
A79	B2	C12	DH15	-	-	-	ST-039	Fab Minibody	ANXA1	EGFR	N/A	177440	7.99
A77/-	B2/-	C12	DH9	-	-	-	ST-040	scFv-RC LALA-PG	ANXA1	EGFR	N/A	156297	8.08
A77/-	B2/-	C11	DH18	DL2	-	-	ST-041	scFv-Fab Minibody	ANXA1	EGFR	N/A	176493	8.04
A77/-	B2/-	C12	DH15	-	-	-	ST-042	scFv Minibody	ANXA1	EGFR	N/A	129086	7.93

[1317]

								y					
A77/-	B2/-	C21	DH13	DL1	-	-	ST-043	scFv ALiCE	ANXA1	CD3	PD-L1	165714	8.89
			DH14										

[1318] [표43]

Structure code	HC	LC
ST-017	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1367)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE(서열번호 1368)
ST-018	QVQLVQSGGGSVKAGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKEREFVAFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTTVTVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1369)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE(서열번호 1370)

[1319]

ST-019	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1371)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1372)
ST-020	IFLLWQRLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1373)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1374)
ST-021	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSGRSDNQVQLQESGSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVLRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN	

[1320]

	GPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKG LEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLS SVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK(서열번호 1375)	FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGECLSGRSDNHDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGG GTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWCVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1376)
ST-022	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSG RSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQG TLVTVSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 1377)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGECLSGRSDNHDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASQDVNT AVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFL YSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGC GTKVEIK(서열번호 1378)
ST-023	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQ APGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSGRSDNEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSDKTH	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQ GDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLV MYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNT LSLTITGAQAEDEADYYCSSRDN SKHVVFGGGTKVTVLRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK

[1321]

	TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1379)	SFNRGECLSGRSDNHDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASQDVNT AVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFL YSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGC GTKVEIK(서열번호 1380)
ST-024	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1381)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1382)
	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARR HWPGGFDYWGQGTLVTVSSRSVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGECDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 1383)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYL YHPATFGQGTKVEIKASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSC(서열번호 1384)

[1322]

ST-025	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 1385)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGCGTKVEIK(서열번호 1386)
ST-026	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGCGTKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1387)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS(서열번호 1388)
ST-027	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSEQVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNHDI	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNHDIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNHDI

[1323]

	PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1389)	QMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYFCQHFDHL PLAFGCGTKVEIK(서열번호 1390)
ST-028	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1391)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGCGTKVEIK(서열번호 1386)
	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFG CGTKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK(서열번호 1392)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDSWIHWVRQAPGKCLE WVAWISPYGGSTYYADSVKGRFT ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSS(서열번호 1393)
ST-029	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

[1324]

	RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1391)	RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGCGTKVEIK(서열 번호 1386)
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQ APGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1394)	N/A
ST-030	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1381)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1382)
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQ APGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT

[1325]

	SRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1395)	DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYL YHPATFGQGTKVEIKASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSC(서열번호 1396)
ST-031	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 1381)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1382)
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQ APGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1394)	N/A
ST-032	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC

[1326]

	APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSG RSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN WVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFA YWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1397)	RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGECLSGRSDNHDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKAPKALIGGT NKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLT ISSLQPEDFATYYCALWYSNLWV FGCGTKVEIK(서열번호 1398)
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQ APGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1399)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYL YHPATFGQGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열번호 1400)
ST-033	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSG RSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMN WVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFA YWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGECLSGRSDNHDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKAPKALIGGT

[1327]

	CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 1397)	NKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLT ISSLQPEDFATYYCALWYSNLWV FGCGTKVEIK(서열번호 1398)
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQ APGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK(서열번호 1394)	N/A
ST-034	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPPCPAPELLGGPGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQA PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1401)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1382)
	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

[1328]

	RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPPCPAPELLGGPGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 1402)	RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 1382)
ST-035	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTN YNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVR DRVTGAFDIWGQGTMVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 1403)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKC LEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRL TISIDTSKTQFSLKLSSVTAADT AIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMV TVSS(서열번호 1404)
ST-036	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 1405)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKA PKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSL IGDKATLTISSLQPEDFATYYCA LWYSNLWVFGCGTKVEIK(서열 번호 1386)
	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFG CGTKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPGQPREPQV	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDSWIHWVRQAPGKCLE

[1329]

	YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1406)	WVAWISPYGGSTYYADSVKGRFT ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSS(서열번호 1393)
ST-038	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTN YNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVR DRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1407)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNH DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYFCQHFD HLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열번호 1160)
ST-039	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSG RSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISID TSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGT MVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1408)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTLTC RASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFILTINSLQPDDFATYYCQQAN SFPYTFGQGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGECLSGRSDNHDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGC GTKVEIK(서열번호 1409)
ST-040	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYFCQHFD HLPLAFGCGTKVEIK(서열번

[1330]

	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYY SGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAI YYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1410)	호 207)
ST-041	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTLTCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS NLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTINSLQPDDFATYYCQQA NSFPYTFGQGTKVEIKLSGRSDNQVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYY SGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAI YYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1411)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYFCQHFD HLPLAFGGGTKVEIKRSVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWCVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC(서열번호 1412)
ST-042	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQ APGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSR DIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDL WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSG RSDNQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISID TSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGT MVTVSSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYFCQHFD HLPLAFGCGTKVEIK(서열번 호 207)

[1331]

	HEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1413)	
ST-043	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPPCPAPELLGGPGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 1414)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1415)
	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRISCKASGFNFGDYPLSWVRQAPGKGLEWIGFIRSKSFGGTTEYAASVKGRFTISRDDSRDIAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNYYDSRGYYYDTFDLWGQGTMITVSSLSGRSDNEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPPCPAPELLGGPGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK(서열번호 1416)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPGVPSRFSGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIKRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 1415)

[1332] **실시예 3. 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체 제조 및 분석**

[1333] 다중 특이적 융합단백질 또는 단일 항체에 maleimide 링커-페이로드를 공지된 접합 방법(Nature biotechnology 2008, Vol.26, 925~932)으로 접합시켜 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체 또는 단일 항체-약물 접합체를 제작하였다. 이때, 상기 제작된 융합단백질-약물 접합체의 구성 요소의 일 예는 표 44 및 표 45에 기재하였다. 또한, 단일 항체-약물 접합체에 사용된 구성 요소의 일 예는 표 46에 기재하였다.

[1334] 구체적으로 소듐 시트레이트(Sodium citrate; #40121004-3, Bioworld) 완충용액(25 mM, pH 6) 또는 소듐 인산(Sodim phosphate; #BSPE-9680, T&I) 완충용액(20 mM, pH 8)으로 다중 특이적 융합단백질 또는 단일 항체를 희석하고 2 mM 내지 5 mM의 DTT(Dithithreitol; #43816-10 mL, Sigma) 또는 환원제를 첨가하여 37℃

에서 3시간 동안 시스테인(Cys) 잔기를 환원시켰다. PD-10 column(#17-0851-01, Cytiva)(원심분리 조건; 4,000 rpm, 18분, RT) 및 Vivaspin-6(#28-9323-17, Cytiva)(6회 원심분리 수행)을 이용하여 반응액 내 잔존 DTT를 제거한 뒤, 상기 반응액을 최종적으로 인산 완충용액(20 mM, pH 8)으로 교환하였다. 완충용액이 교체된 반응액은 4℃에서 3일간 산화시켜 다이설파이드(Disulfide) 결합을 복원시켰다. 산화된 다중 특이적 융합단백질 또는 단일 항체에 약 3배 내지 6배 몰(Mole)농도가 되도록 maleimide 링커-페이로드를 처리하여 페이로드를 다중 특이적 융합단백질 또는 단일 항체의 시스테인(Cys) 잔기에 결합시켰다(37℃, 3시간, rocking). 반응이 끝난 뒤, 상기 반응액을 PD-10 및 Vivaspin-6을 사용하여 원심분리를 통해 잔존하는 비결합 물질을 제거하고 최종 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체 산물 또는 단일 항체-약물 접합체 산물을 정제하였다.

[1335] 상기 융합단백질-약물 접합체 또는 단일 항체-약물 접합체의 제조 분석은 ACQUITY H-Class PLUS Bio System(#176015105, Waters)에 생체 분자용 PLRP-S 컬럼(#PL1912-3802, Agilent)을 장착하고 각 시료(1 mg/mL, 10 uL)를 바로 로딩(Loading)하거나(RP-UPLC) 또는 5 mM 내지 50 mM의 농도로 DTT를 30분 처리한 뒤 로딩하였다(rRP-UPLC). 1 mL/분의 유속으로 Acetonitrile이 30%에서 50%의 농도가 되도록 각각의 시료와 혼합하면서 80℃에서 20분간 증감(Gradient)하며 분석하였다. 상기 결과는 Waters Empower 3.6.1 version(Waters) 프로그램을 사용하여 분석하였다.

[1336] 그 결과, 도 15a 내지 도 15g에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질 또는 단일 항체 분자에 다양한 페이로드가 접합되었다. 이때, 약물-융합단백질 또는 항체의 평균 접합 비율(DAR, drug-antibody-ratio)은 약 1.3 내지 약 4.1 범위인 것을 확인하였다.

[1337] [표44]

Part Number						Protein code	TODC code	Ave DAR	Linker-toxin Feature
A58	B2	C1	DH1	DL 2	G3	BA-0102-001	TD-0102-001.017	1.34	mal-VC-MMAF
A58	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-002	TD-0102-002.304	1.86	mal-TROSIG™-MMAF
A58	B3	C1	DH3	DL 2	G2	BA-0102-002	TD-0102-002-336	N/A	mal-FITC
A58	B3	C1	DH3	DL 2	G1	BA-0102-002	TD-0102-002-CW	N/A	mal-800CW
A4	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-003	TD-0102-003.304	2.00	mal-TROSIG™-MMAF
A9	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-005	TD-0102-005.304	1.84	mal-TROSIG™-MMAF
A9	B3	C1	DH3	DL 2	G1	BA-0102-005	TD-0102-005-CW	N/A	mal-800CW
A13	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-006	TD-0102-006.304	1.66	mal-TROSIG™-MMAF
A28	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-007	TD-0102-007.304	1.80	mal-TROSIG™-MMAF
A48	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-008	TD-0102-008.304	1.69	mal-TROSIG™-MMAF
A55	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-009	TD-0102-009.304	1.84	mal-TROSIG™-MMAF
A55	B3	C1	DH3	DL 2	G1	BA-0102-009	TD-0102-009-CW	N/A	mal-800CW
A55	B3	C1	DH3	DL 2	G6	BA-0102-009	TD-0102-009-317	N/D	mal-TROSIG™-MMAF2
A11	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-010	TD-0102-010.304	1.56	mal-TROSIG™-MMAF
A25	B3	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-011	TD-0102-011.304	1.39	mal-TROSIG™-MMAF
A43	B3	C1	DH3	DL 2	G2	BA-0102-014	TD-0102-014-336	N/A	mal-FITC
A55	B1	C1	DH3	DL 2	G5	BA-0102-015	TD-0102-015.304	1.89	mal-TROSIG™-MMAF

[1338]

A55	B1	C1	DH3	DL2	G2	BA-0102-015	TD-0102-015-336	N/A	mal-FITC
A55	B1	C1	DH3	DL2	G1	BA-0102-015	TD-0102-015-CW	N/A	mal-800CW
A33	B3	C1	DH3	DL2	G1	BA-0102-016	TD-0102-016-CW	N/A	mal-800CW
A33	B3	C1	DH3	DL2	G2	BA-0102-016	TD-0102-016-336	N/A	mal-FITC
A30	B3	C1	DH3	DL2	G5	BA-0102-012	TD-0102-012.304	N/D	mal-TROSIG™-MMAF
A42	B3	C1	DH3	DL2	G5	BA-0102-013	TD-0102-013.304	N/D	mal-TROSIG™-MMAF
A43	B3	C1	DH3	DL2	G5	BA-0102-014	TD-0102-014.304	N/D	mal-TROSIG™-MMAF
A55	B1	C1	DH3	DL2	G6	BA-0102-015	TD-0102-015.317	N/D	mal-TROSIG™-MMAF2
A55	B3	C2	DH9	-	G4	BA-0102-R004	TD-0102-R004.303	2.16	mal-TROSIG™-MMAF
A55	B3	C13	DH3	DL2	G1	BA-0109-003	TD-0109-003-CW	N/A	mal-800CW
A55	B1	C13	DH2	DL2	G7	BA-0109-004	TD-0109-004.327	3.63	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B2	C13	DH2	DL2	G7	BA-0109-005	TD-0109-005.327	3.79	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B3	C13	DH2	DL2	G7	BA-0109-006	TD-0109-006.327	3.91	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B4	C13	DH2	DL2	G7	BA-0109-007	TD-0109-007.327	4.10	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B5	C13	DH2	DL2	G7	BA-0109-009	TD-0109-009.327	4.07	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B6	C13	DH2	DL2	G7	BA-0109-010	TD-0109-010.327	3.78	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B1	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-011	TD-0109-011-336	N/A	mal-FITC
A55	B2	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-012	TD-0109-012-336	N/A	mal-FITC
A55	B3	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-013	TD-0109-013-336	N/A	mal-FITC

[1339]

A55	B4	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-014	TD-0109-014-336	N/A	mal-FITC
A55	B5	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-015	TD-0109-015-336	N/A	mal-FITC
A55	B6	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-016	TD-0109-016-336	N/A	mal-FITC
A55	B7	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-017	TD-0109-017-336	N/A	mal-FITC
A55	B8	C11	DH2	DL2	G2	BA-0109-018	TD-0109-018-336	N/A	mal-FITC
A55	B1	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-011	TD-0109-011.348	3.51	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B2	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-012	TD-0109-012.348	3.58	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B4	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-014	TD-0109-014.348	3.51	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B5	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-015	TD-0109-015.348	3.58	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B6	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-016	TD-0109-016.348	3.49	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B8	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-018	TD-0109-018.348	3.55	mal-TROSIG™-MMAE2
A55	B8	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-028	TD-0109-028.348	3.62	mal-TROSIG™-MMAE2
A33	B6	C11	DH2	DL2	G8	BA-0109-024	TD-0109-024.348	3.55	mal-TROSIG™-MMAE2

[1340] [표45]

Part Number						Protein code	ADC code	Ave DAR	Linker-toxin Feature
-	-	C1	DH1	DL2	G5	MA-02-001	AD-02-006.304	1.82	mal-TROSIG™-MMAF
-	-	C1	DH1	DL2	G2,G3	MA-02-001	AD-02-001-FITC	N/D	mal-VC-MMAF(LT-017), mal-FITC(LT-336)
-	-	C1	DH1	DL2	G1	MA-02-001	AD-02-CW	N/A	mal-800CW
-	-	C19	DH3	DL2	G1	MA-01-Y829.1	AD-01-Y829.1-CW	N/A	mal-800CW
-	-	C19	DH3	DL2	G5	MA-01-Y829.1	AD-01-001.304	1.89	mal-TROSIG™-MMAF
-	-	C13	DH3	DL2	G1	MA-09-003	AD-09-003-CW	N/A	mal-800CW
-	-	C13	DH2	DL2	G7	MA-09-003.1	AD-09-003.327	3.96	mal-TROSIG™-MMAE2
-	-	C11	DH2	DL2	G2	MA-09-002.1	AD-09-002.1.336	N/A	mal-FITC
-	-	C1	DH1	DL2	G2	MA-02-001	MA-02-001-336	N/A	mal-FITC
-	-	C11	DH3	DL2	G2	MA-09-002	MA-09-002-336	N/A	mal-FITC
-	-	C23	DH2	DL2	G2	MA-06-006	MA-06-006-336	N/A	mal-FITC

[1341]

[1342] [표46]

Part Number; '-', Not associated					Protein code
A58	-	-	DH1	DL1	MA-01-001
A1	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y004
A4	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y031
A5	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y041
A9	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y065
A11	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y091
A12	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y092
A13	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y097
A14	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y098
A28	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y108
A22	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y123
A23	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y124
A25	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y126

A26	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y127
A29	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y132
A30	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y133
A33	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y559
A37	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y711
A38	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y712
A39	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y715
A40	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y716
A42	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y722
A43	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y723
A44	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y727
A45	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y728
A46	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y735
A48	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y741
A49	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y748
A50	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y758
A53	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y781
A55	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y829
-	-	C19	DH3	DL2	MA-01-Y829.1
-	-	C1	DH1	DL2	MA-02-001
-	-	C3	DH1	DL1	MA-07-001
-	-	C5	DH1	DL1	MA-07-002
-	-	C7	DH1	DL1	MA-07-003
-	-	C9	DH3	DL2	MA-09-001
-	-	C11	DH3	DL2	MA-09-002
-	-	C11	DH2	DL2	MA-09-002.1
-	-	C13	DH3	DL2	MA-09-003
-	-	C13	DH2	DL2	MA-09-003.1
-	-	C11	DH2	DL4	MA-09-004

[1343] 실시예 **4.** 다중 특이적 융합단백질의 단백질 분해효소에 의한 절단 효율 분석

[1344] 단백질 분해효소에 의한 다중 특이적 융합단백질 내의 제1형 절단성 링커(PRS, Protease recognition site)의 절단 효율을 확인하였다. 이때, 단백질 분해효소로 Recombinant human matriptase/ST14 catalytic domain(MT-SP1; #3496-SEB-010, R&D systems), Recombinant human u-plasminogen activator/urokinase(uPA; #1310-SE-010, R&D systems), Recombinant human MMP-2 protein(hMMP-2; #902-MP-010, R&D systems), Recombinant human MMP-9 protein(hMMP-9; #911-MP-010, R&D systems) 및 Recombinant mouse MMP-9 protein(mMMP-9; #909-MM-010, R&D systems)을 사용하여 제조사의 지시에 따라 실험을 수행하였다. 이때, 각각의 단백질 분해효소의 크기는 SDS-PAGE를 통해 확인하였다(도 16).

[1345] 구체적으로, 반응 용액(50 mM Tris, 50 mM NaCl, 0.01%(v/v) Tween 20, pH8.5)에 다중 특이적 융합단백질 및 MT-SP1(혼합비=1:0.02 내지 1:0.10) 또는 uPA(혼합비=1:1)을 첨가하여 혼합한 뒤, 37℃에서 16시간 반응시킨 뒤 환원조건으로 SDS-PAGE를 수행하였다. MT-SP1 절단 효율은 도 17a 내지 도 17c 및 표 47에 나타내었고, uPA 절단 효율은 도 18 및 표 48에 나타내었다.

[1346] 그 결과, 도 17a 내지 도 17c 및 표 47에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 제1형 절단성 링커(PRS, PRS 변이체 포함)를 포함하는 ReleaDome을 포함하는 여러 형태의 다중 특이적 융합단백질이 MT-SP1에 의해 절단되는 것을 확인하였다. 또한, 상기 절단 효율은 각 제1형 절단성 링커에 포함된 아미노산 서열, ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1) 또는 제2 도메인(UNIT2)의 종류, 및 다중 특이적 융합단백질의 형태에 따라 상이하게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 본 시험에서 양성 대조군으로 MT-SP1의 기질 서열을 포함하고 있는 펩타이드를 사용하였다.

[1347] 또한, 도 18 및 표 48에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 제1형 절단성 링커(PRS, PRS 변이체 포함)를 포함하는 ReleaDome을 포함하는 여러 형태의 다중 특이적 융합단백질이 uPA에 의해 절단되는 것을 확인하였다. 또한, 상기 절단 효율은 각 제1형 절단성 링커에 포함된 아미노산 서열, ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1) 또는 제2 도메인(UNIT2)의 종류, 및 다중 특이적 융합단백질의 형태에 따라 상이하게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 본 시험에서 양성 대조군으로 uPA의 기질 서열을 포함하고 있는 펩타이드를 사용하였다.

[1348] [표47]

Cut efficiency: No, no cut band; Low, <10%; Medium, 10~<50%; High, >50%; Partial, chain preference							
Part Number					Protein code	Sample : Protease	Cleavage by MT-SP1
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	1 : 0.02	Medium
A58	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-002	1 : 0.02	High

A55	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-009	1 : 0.02	High
A55	B1	C1	DH3	DL2	BA-0102-015	1 : 0.02	No
A33	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-016	1 : 0.02	High
A58	B2	C2	DH7	-	BA-0102-R001	1 : 0.10	High
A55	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R004	1 : 0.05	High
A55	B3	C3	DH1	DL1	BA-0107-001	1 : 0.02	High
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	1 : 0.02	High
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	1 : 0.02	High
A55	B3	C7	DH1	DL1	BA-0107-003	1 : 0.02	High
A55	B1	C3	DH1	DL1	BA-0107-004	1 : 0.02	No
A55	B2	C3	DH1	DL1	BA-0107-005	1 : 0.02	High
A55	B4	C3	DH1	DL1	BA-0107-006	1 : 0.02	High
A55	B1	C5	DH1	DL1	BA-0107-007	1 : 0.02	No
A55	B2	C5	DH1	DL1	BA-0107-008	1 : 0.02	High
A55	B4	C5	DH1	DL1	BA-0107-009	1 : 0.02	High
A55	B5	C5	DH1	DL1	BA-0107-010	1 : 0.02	High
A55	B6	C5	DH1	DL1	BA-0107-011	1 : 0.02	No
A55	B7	C5	DH1	DL1	BA-0107-012	1 : 0.02	No
A55	B8	C5	DH1	DL1	BA-0107-013	1 : 0.02	No
A55	B6	C3	DH1	DL1	BA-0107-014	1 : 0.02	No
A55	B3	C9	DH3	DL2	BA-0109-001	1 : 0.02	High
A55	B3	C11	DH3	DL2	BA-0109-002	1 : 0.02	High
A55	B3	C13	DH3	DL2	BA-0109-003	1 : 0.02	High
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	1 : 0.02	No
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	1 : 0.02	High
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	1 : 0.02	High
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	1 : 0.02	High
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	1 : 0.02	High
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	1 : 0.02	No
A55	B1	C11	DH2	DL2	BA-0109-011	1 : 0.02	No

A55	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-012	1 : 0.02	High
A55	B3	C11	DH2	DL2	BA-0109-013	1 : 0.02	High
A55	B4	C11	DH2	DL2	BA-0109-014	1 : 0.02	High
A55	B5	C11	DH2	DL2	BA-0109-015	1 : 0.02	High
A55	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-016	1 : 0.02	No
A55	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-017	1 : 0.02	No
A55	B8	C11	DH2	DL2	BA-0109-018	1 : 0.02	No
A55	B9	C11	DH2	DL2	BA-0109-028	1 : 0.02	No
A55	B2	C11	DH2	DL4	BA-0109-029	1 : 0.02	High
A59	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-031	1 : 0.02	High
A62	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-032	1 : 0.02	High
A65	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-034	1 : 0.02	High
A68	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-036	1 : 0.02	High
A55	B2	C20	DH2	DL4	BA-0113-011	1 : 0.02	High

[1349] [표48]

Cut efficiency: No, no cut band; Low, <10%; Medium, 10~<50%; High, >50%; Partial, chain preference

Part Number					Protein code	Sample : Protease	Cleavage by uPA
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	1 : 1	Medium
A58	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-002	1 : 1	HIgh
A55	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-009	1 : 1	High
A55	B1	C1	DH3	DL2	BA-0102-015	1 : 1	Low
A33	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-016	1 : 1	High
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	1 : 1	High
A55	B1	C5	DH1	DL1	BA-0107-007	1 : 1	No
A55	B2	C5	DH1	DL1	BA-0107-008	1 : 1	High
A55	B4	C5	DH1	DL1	BA-0107-009	1 : 1	High
A55	B5	C5	DH1	DL1	BA-0107-010	1 : 1	High
A55	B6	C5	DH1	DL1	BA-0107-011	1 : 1	No
A55	B7	C5	DH1	DL1	BA-0107-012	1 : 1	No

A55	B8	C5	DH1	DL1	BA-0107-013	1 : 1	No
A55	B1	C11	DH2	DL2	BA-0109-011	1 : 1	No
A55	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-012	1 : 1	High, Partial
A55	B3	C11	DH2	DL2	BA-0109-013	1 : 1	High
A55	B4	C11	DH2	DL2	BA-0109-014	1 : 1	High
A55	B5	C11	DH2	DL2	BA-0109-015	1 : 1	High
A55	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-016	1 : 1	No
A55	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-017	1 : 1	No
A55	B8	C11	DH2	DL2	BA-0109-018	1 : 1	No
A55	B9	C11	DH2	DL2	BA-0109-028	1 : 1	No

[1350] hMMP-2의 절단 효율 측정은 먼저 hMMP-2를 P-aminophenylmeruric acetate(APMA, 최종 1 mM)가 함유된 반응 용액(50 mM Tris, 10 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, 0.05% Brij-35(w/v), pH7.5)에서 활성화(37℃, 2시간)시킨 뒤, 다중 특이적 융합단백질을 융합단백질:hMMP-2의 혼합비가 1:0.02가 되도록 첨가하여 혼합하여 37℃에서 16시간 이상 반응시켰다. 상기 결과물을 SDS-PAGE를 수행하여 hMMP-2의 절단 효율을 확인하였다(도 19 및 표 49).hMMP-9 또는 mMMP-9의 절단 효율은 hMMP-2에 사용된 반응 용액과 동일한 반응 용액에 hMMP-9 또는 mMMP-9을 첨가하여 각각 37℃에서 24시간 또는 2시간 동안 활성화 시킨 뒤, 다중 특이적 융합단백질을 첨가(hMMP-9의 경우 융합단백질:hMMP-9=1:0.02 또는 1 :0.067; mMMP-9의 경우 융합단백질:mMMP-9=1:0.02)하여 16시간 이상 반응시켰다. 상기 결과물을 각각 환원조건의 SDS-PAGE를 수행하여 hMMP-9 및 mMMP-9의 절단 효율을 각각 확인하였다(도 20a 내지 도 20c 및 표 49).

[1351] 또한, 상기 hMMP-2 및 hMMP-9를 혼합한 뒤, 다중 특이적 융합단백질과 혼합하여 상기 단백질 분해효소 혼합물의 절단 효율을 확인하였다. 본 실험은 상기 hMMP-9 절단 효율 분석 방법과 동일한 방법으로 수행되었으며, 사용된 hMMP2, hMMP-9 및 다중 특이적 융합단백질의 혼합비는 표 50에 기재하였다. 또한, 상기 단백질 분해효소 혼합물의 절단 효율 분석 결과는 도 21a 내지 도 21c 및 표 50에 나타내었다.

[1352] [표49]

Cut efficiency: No, no cut band; Low, <10%; Medium, 10~<50%; High, >50%; Partial, chain preference							
Part Number					Protein code	Sample : Protease	Cleavage by hMMP-2
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	1 : 0.02	High

A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	1 : 0.02	No
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	1 : 0.02	High
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	1 : 0.02	No
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	1 : 0.02	No
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	1 : 0.02	No
Part Number					Protein code	Sample : Protease	Cleavage by hMMP-9
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	1 : 0.02	Low
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	1 : 0.06	High
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	1 : 0.02	No
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	1 : 0.02	High
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	1 : 0.02	Low
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	1 : 0.02	Low
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	1 : 0.02	No
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	1 : 0.06	Low
Part Number					Protein code	Sample : Protease	Cleavage by mMMP-9
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	1 : 0.02	Low
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	1 : 0.02	No
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	1 : 0.02	High
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	1 : 0.02	No
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	1 : 0.02	Low
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	1 : 0.02	No

[1353] [표50]

Cut efficiency: No, no cut band; Low, <10%; Medium, 10~<50%; High, >50%; Partial, chain preference							
Part Number					Protein code	Sample : hMMP-2 : hMMP-9	Cleavage by hMMP-2 & hMMP-9
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	1 : 0.02 : 0.02	Low
A58	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-002	1 : 0.02 : 0.02	High

A55	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-009	1 : 0.02 : 0.02	High
A55	B1	C1	DH3	DL2	BA-0102-015	1 : 0.02 : 0.02	No
A33	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-016	1 : 0.02 : 0.02	High
A55	B3	C3	DH1	DL1	BA-0107-001	1 : 0.02 : 0.06	High
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	1 : 0.02 : 0.02	High
A55	B1	C3	DH1	DL1	BA-0107-004	1 : 0.02 : 0.06	High
A55	B2	C3	DH1	DL1	BA-0107-005	1 : 0.02 : 0.06	Low
A55	B4	C3	DH1	DL1	BA-0107-006	1 : 0.02 : 0.06	High
A55	B1	C5	DH1	DL1	BA-0107-007	1 : 0.02 : 0.02	Medium
A55	B2	C5	DH1	DL1	BA-0107-008	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B4	C5	DH1	DL1	BA-0107-009	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B5	C5	DH1	DL1	BA-0107-010	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B6	C5	DH1	DL1	BA-0107-011	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B7	C5	DH1	DL1	BA-0107-012	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B8	C5	DH1	DL1	BA-0107-013	1 : 0.02 : 0.02	High
A55	B6	C3	DH1	DL1	BA-0107-014	1 : 0.02 : 0.06	Low
A55	B1	C11	DH2	DL2	BA-0109-011	1 : 0.02 : 0.02	Medium
A55	B1	C11	DH2	DL2	BA-0109-011	1 : 0.02 : 0.06	High
A55	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-012	1 : 0.02 : 0.02	Low
A55	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-012	1 : 0.02 : 0.06	Low
A55	B3	C11	DH2	DL2	BA-0109-013	1 : 0.02 : 0.02	High
A55	B3	C11	DH2	DL2	BA-0109-013	1 : 0.02 : 0.06	High
A55	B4	C11	DH2	DL2	BA-0109-014	1 : 0.02 : 0.02	Low
A55	B4	C11	DH2	DL2	BA-0109-014	1 : 0.02 : 0.06	Medium
A55	B5	C11	DH2	DL2	BA-0109-015	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B5	C11	DH2	DL2	BA-0109-015	1 : 0.02 : 0.06	Medium
A55	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-016	1 : 0.02 : 0.02	Low
A55	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-016	1 : 0.02 : 0.06	Low or No
A55	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-017	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-017	1 : 0.02 : 0.06	Low

A55	B8	C11	DH2	DL2	BA-0109-018	1 : 0.02 : 0.02	Medium
A55	B8	C11	DH2	DL2	BA-0109-018	1 : 0.02 : 0.06	High
A55	B9	C11	DH2	DL2	BA-0109-028	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B9	C11	DH2	DL2	BA-0109-028	1 : 0.02 : 0.06	Low, Partial
A55	B6	C11	DH2	DL4	BA-0109-030	1 : 0.02 : 0.02	No
A59	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-031	1 : 0.02 : 0.02	No
A62	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-032	1 : 0.02 : 0.02	No
A65	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-034	1 : 0.02 : 0.02	No
A68	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-036	1 : 0.02 : 0.02	No
A55	B6	C20	DH2	DL4	BA-0113-015	1 : 0.02 : 0.02	No

[1354] 그 결과, 도 19 내지 도 21c 및 표 47에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 제1형 절단성 링커(PRS, PRS 변이체 포함)를 포함하는 ReleaDome을 포함하는 여러 형태의 다중 특이적 융합단백질이 hMMP-2 및/또는 hMMP-9, 또는 mMMP-9에 의해 절단되는 것을 확인하였다. 또한, 상기 절단 효율은 각 제1형 절단성 링커(PRS)에 포함된 아미노산 서열, ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1) 또는 제2 도메인(UNIT2)의 종류, 및 다중 특이적 융합단백질의 형태에 따라 상이하게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 더불어, 상기 단백질 분해효소의 농도를 증가시키거나 hMMP-2 및 hMMP-9의 혼합물을 처리하였을 경우 제1형 절단성 링커의 절단 효율이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 종간 단백질 분해효소에 의한 절단 효율을 확인한 일 예로, 인간 및 마우스 간의 MMP-9에 의한 절단 효율은 유사한 수준으로 관찰되었다.

[1355] 상기 결과로부터 사용하는 MMP 효소들의 농도 및 활성 정도에 따라 기질 친화도가 증감되거나 기질 선택성이 확장될 수 있을 것으로 사료된다. 이는 종양 미세환경에서 상기 단백질 분해효소를 포함한 단백질 분해효소들의 조성 및 활성 수준에 따라 절단 효율이 증감될 수 있음을 시사한다.

[1356] **실시예 5. 다중 특이적 융합단백질의 결합 효율 분석**

[1357] 다중 특이적 융합단백질의 각 항원 단백질에 대한 결합력은 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay) 또는 유세포 분석(FC, Flow cytometry) 방법을 통해 확인하였다.

[1358] **실시예 5.1. 단백질 분해효소 처리 유무에 따른 다중 특이적 융합단백질의 항원 결합능 확인**

[1359] 단백질 분해효소 처리 유무에 따른 다중 특이적 융합단백질의 항원 결합능을 ELISA 방법을 통해 확인하였다.

[1360] 구체적으로, ELISA 방법에 사용된 재조합 항원 단백질은 상기 실시예 2.1 및 실시예 2.2와 동일한 방법으로 제작하였다. 이때, 사용된 항원 단백질의 아미노

산 서열은 표 51에 기재하였다. 이때, 아미노산 서열을 N 말단에서부터 C 말단의 순으로 순차적으로 기재하였다. 그 외에 HER2-His 항원은 구매(Sinobio, #10004-H8H)하여 사용하였다. 상기 재조합 항원 단백질을 각각 PBS 용액(#P0750-N10L, Biowest)에 희석(0.5 ug/mL의 농도)하여 100 uL씩 96-웰 플레이트(#15142, Thermo)에 처리하여 각 웰을 코팅(상온, 1시간, Multi-shaker; #3D-300, FinePCR)하고 세척액(0.05% Tween-20/PBS)으로 2번 세척하여 플레이트를 준비하였다. 각각의 다중 특이적 융합단백질 또는 Isotype 대조군(#31154, Thermo)은 희석용액(4% skim milk/0.05% Tween-20/PBS)에 희석한 후, 상기 준비된 96-웰 플레이트에 각각 처리한 뒤 상온에서 1시간 동안 혼합하며 반응시켰다. 반응 후 플레이트를 2번 세척한 뒤, 측정 항체(Detection antibody; #31413, ThermoFisher)를 1:3000 비율로 희석하여 각 웰에 0.1 mL씩 처리하였다. 그 뒤, 상온에서 1시간 동안 혼합하며 반응시킨 뒤 2번 세척하고, 각 웰 당 0.1 mL의 TMB 기질용액(#T0440, Sigma)을 처리하여 암반응시켰다. 발색이 관찰되면 1 N 황산용액(#S1408, Samchun)을 각 웰 당 0.05 mL 첨가하여 반응을 정지시켰다. 상기 결과물을 분광기(#GM3000, Promega)를 통해 흡광도(450 nm)를 측정하고 그 결과값을 Graphpad prism 9 프로그램으로 분석하여 항원 단백질에 대한 결합력을 분석하였다.

[1361] 이때, 상기 시료로 사용한 다중 특이적 융합단백질은 단백질 분해효소를 처리하기 전 및 후의 조건으로 준비하여 사용하였고, 단백질 분해효소는 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 처리하였다. 또한, 상기 Isotype 대조군은 각각의 제1 도메인의 항원 또는 제2 도메인의 항원에 결합하는 단일 항체를 사용하였다.

[1362] [표51]

Protein	Recombinant antigen protein	Amino acid sequence for antigen	Space amino-acid	Tag
Human ANXA1(P04083)	hAA1-fl	MAMVSEFLKQAWFIENEEQEYVQTVKSSKGGPGSAVSPYPTFNPSSDVAALHKAIMVKGVDEATIIDILTKRNNAQRQQIKAAYLQETGKPLDETLKKALTGHLEEVVLALLKTPAQFDADELRAAMKGLGTDEDTLIEILASRTNKEIRDINRVYREELKRDLAKDITSDTSGDFRNALLSLAKGDRSEDFGVNEDLADSDARALYEAGERRKGTDVNVFNTILTTRSYPQLRRVFQKYTKYSKHDMNKVLDLELKGDIEKCLTAIVKCATSKPAFFAEKLHQAMKGVGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1616)	AS	HHHHHH(서열번호 1624)
Human ANXA1(P04083)	hAA1-d26	SSKGGPGSAVSPYPTFNPSSDVAALHKAIMVKGVDEATIIDILTKRNNAQRQQIKAAYLQETGKPLDETLKKALTGHLEEVVLALLKTPAQFDADELRAAMKGLGTDEDTLIEILASRTNKEIRDINRVYREELKRDLAKDITSDTSGDFRNALLSLAKGDRSEDFGVNEDLADSDARALYEAGERRKGTDVNVFNTILTTRSYPQLRRVFQKYTKYSKHDMNKVLDLELKGDIEKCLTAIVKCATSKPAFFAEKLHQAMKGVGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1617)	AS or (-)	HHHHHH(서열번호 1624)
Human ANXA1(P04083)	hAA1-d42	NPSSDVAALHKAIMVKGVDEATIIDILTKRNNAQRQQIKAAYLQETGKPLDETLKKALTGHLEEVVLALLKTPAQFDADELRAAMKGLGTDEDTLIEILASRTNKEIRDINRVYREELKRDLAKDITSDTSGDFRNALLSLAKGDRSEDFGVNEDLADSDARALYEAGERRKGTDVNVFNTILTTRSYPQLRRVFQKYTKYSKHDMNKVLDLELKGDIEKCLTAIVKCATSKPAFFAEKLHQAMKGVGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1618)	AS	HHHHHH(서열번호 1624)
Human ANXA1(P04083)	hAA1-d113	TPAQFDADELRAAMKGLGTDEDTLIEILASRTNKEIRDINRVYREELKRDLAKDITSDTSGDFRNALLSLAKGDRSEDFGVNEDLADSDARALYEAGERRKGTDVNVFNTILTTRSYPQLRRVFQKYTKYSKHDMNKVLDLELKGDIEKCLTAIVKCATSKPAFFAEKLHQAMKGVGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1619)	AS	HHHHHH(서열번호 1624)
Human	hAA1-	DFGVNEDLADSDARALYEAGERRKGTDVNVFNTILTTRSYPQL	AS	HHHHHH(

[1363]

ANXA1(P04083)	d190	RRVFQKYTKYSKHDMNKVLDLELKGDIEKCLTAIVKCATSKPAFFAEKLHQAMKGVGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1620)		서열번호 1624)
Human ANXA1(P04083)	hAA1-d270	ATSKPAFFAEKLHQAMKGVGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1621)	AS	HHHHHH(서열번호 1624)
Mouse ANXA1(P10107)	mAA1-d26	MSYKGGPGSAVSPYPSFNVSSDVAALHKAIMVKGVDEATIIDILTKRTNAQRQQIKAAYLQENGKPLDEVLRKALTGHLEEVVLAMLKTPAQFDADELRGAMKGLGTDEDTLIEILTTRSNEQIREINRVYREELKRDLAKDITSDTSGDFRKALLALAKGDRCQDLSVNQDLADTDARALYEAGERRKGTDVNVFTTILTSRSFPHLRRVFQNYGKYSQHDMNKALDLELKGDIEKCLTTIVKCATSTPAFFAEKLYEAMKGAGTRHKALIRIMVSRSEIDMNEIKVFYQKKYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1622)	-	HHHHHH(서열번호 1624)
Monkey ANXA1(F7D2H1)	moAA1-d26	MSSKGGPGSAVSPYPTFNPSSDVAALHKAIMVKGVDEATIIDILTKRNNAQRQQIKAAYLQETGKPLDETLKKALMGHLEEVVLALLKTPAQFDADELRAAMKGLGTDEDTLIEILASRTNKEIRDINRVYREELKRDLAKDITSDTSGDFRNALLSLAKGDRSEDFGVNEDLADSDARALYEAGERRKGTDVNVFNTILTTRSYPHLRRVFQKYTKYSKHDMNKVLDLELKGDIEKCLTAIVKCATSKPAFFAEKLHQAMKGAGTRHKALIRIMVSRSEIDMNDIKAFYQKMYGISLCQAILDETKGDYEKILVALCGGN(서열번호 1623)	-	HHHHHH(서열번호 1624)

[1364] 그 결과, 표 52에 나타낸 바와 같이, Y829를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 다중 융합단백질인 BA-0102-009 또는 BA-0102-R004는 ANXA1에 결합하였다. 하지만, MT-SP1이 처리된 다중 특이적 융합단백질((+)BA-0102-009 또는 (+)BA-0102-R004)은 ANXA1에 결합하지 않았다.

[1365] 또한, 표 53 및 도 22d에 나타낸 바와 같이, BA-0102-009는 HER2에 대하여 약한 결합력을 나타내었다. 하지만, MT-SP1이 처리된 다중 특이적 융합단백질((+)BA-0102-009)은 HER2에 농도 의존적으로 결합하였다.

[1366] [표52]

ELISA	ANXA1 binding
Sample [0.67 nM]	OD450 nm
IgG	0.08
MA-02-001	0.078
MA-01-Y829	2.751
BA-0102-009	2.73
(+)BA-0102-009	0.089
BA-0102-R004	2.767
(+)BA-0102-R004	0.114
	(+), cut by MT-SP1

[1367] [표53]

ELISA	HER2 binding	ANXA1 binding
Sample [0.67 nM]	OD450nm	OD450nm
IgG	0.075	0.063
MA-02-001	3.706	0.063
MA-01-Y829	0.077	1.954
BA-0102-009	1.469	1.902
(+)BA-0102-009	4.053	0.094
ELISA	HER2 binding	
Sample [3.75 nM]	OD450nm	
IgG	0.085	
MA-02-001	2.737	
BA-0102-001	0.578	
(+)BA-0102-001	2.940	
		(+), cut by MT-SP1

[1368] 또한, 표 53 및 도 22a 내지 도 22c에 나타낸 바와 같이, 제1 도메인(UNIT1)에 S001을 포함하는 다중 특이적 융합단백질도 HER2 결합력이 약한 반면, MT-SP1이 처리된 다중 특이적 융합단백질은 농도 의존적으로 HER2에 대한 결합력이 증가하였다. 도 22e는 일 예로 각각의 다양한 항원에 대해 결합하는 제1 도메인(UNIT1)을 포함하는 각각의 다중 특이적 융합단백질의 ANXA1 단백질 및 HER2 단백질에 대한 결합력을 확인한 결과이다.

[1369] 상기 결과를 통해, 다중 특이적 융합단백질에 포함된 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)은 제2 도메인(UNIT2)의 항원 결합능을 차폐할 수 있으며, 상기 차폐능은 제1 도메인(UNIT1)의 종류, 제1형 절단성 링커(PRS)(이 경우, 1 내지 2 변이체)의 종류 및 다중 특이적 융합단백질의 형태(예, DVD-Ig 또는 ReleaBody)에 따라 상이할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1370] **실시예 5.2. ANXA1에 결합하는 ReleaDome의 ANXA1 항원 결합 부위 확인**

[1371] ANXA1 단백질에 결합하는 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)의 ANXA1 항원 결합 부위(Epitope)를 ELISA 방법을 이용하여 매핑(Mapping)하였다. 실험은 0.5 ug/mL의 재조합 ANXA1 단백질 및 0.1 ug/mL의 UNIT1 클론을 이용하여 상기 실시예 5.1과 동일한 방법으로 수행하였다.

[1372] 그 결과, 표 54 및 도 23에 나타낸 바와 같이, MA-01-001(표 46)을 제외하고 각 UNIT1 클론들은 ANXA1 단백질의 N 말단으로부터 43개 내지 113개 아미노산

으로 이루어진 부위를 포함하는 항원에 결합하는 것을 확인할 수 있었다. 한편, MA-01-001의 경우 그 결합 친화도가 ELISA 측정법에서 약한 것으로 추정된다.

[1373] [표54]

Antigen protein(aa) [0.5 ug/mL]	hAA1-fl (1~346)	hAA1-d26 (27~346)	hAA1-d42 (43~346)	hAA1-d113 (114~346)	hAA1-d190 (191~346)
Sample [0.1 ug/mL]	OD450nm	OD450nm	OD450nm	OD450nm	OD450nm
IgG	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
MA-01-Y031	2.63	3.05	3.38	0.07	0.07
MA-01-Y041	1.78	2.93	3.04	0.08	0.08
MA-01-Y065	2.58	2.71	3.08	0.08	0.08
MA-01-Y091	2.11	3.03	2.94	0.09	0.08
MA-01-Y097	2.18	2.92	3.27	0.09	0.08
MA-01-Y108	2.33	2.96	3.25	0.09	0.08
MA-01-Y829	2.27	3.59	2.96	0.08	0.09
MA-01-Y722	0.37	2.07	2.12	0.09	0.09
MA-01-Y723	0.75	2.53	3.03	0.09	0.09
MA-01-Y741	2.57	2.88	2.98	0.09	0.09

[1374] **실시예 5.3. 세포 수준에서 다중 특이적 융합단백질의 결합력 확인**

[1375] 세포 수준에서 항원 단백질에 대한 다중 특이적 융합단백질의 결합력을 유세포 분석(FC, Flow cytometry)을 통해 확인하였다. 이때, 사용된 세포주 및 이의 성장 배지(Growth media)는 표 55 및 표 56에 각각 기재하였다.

[1376] 구체적으로, ANXA1에 대한 결합력을 확인하기 위한 각 세포주를 0.5 mL의 DPBS(#SH30028.02, Hyclone)에 5×10^5 세포가 되도록 현탁하여 96-딥 웰 플레이트(#90063, Bioneer)에 분주하였다. 각 웰당 0.5 mL의 차가운 4% 파라포름알데하이드(Paraformaldehyde; #PC2031-050-00, Biosesang) 용액을 처리하여 상온에서 10분간 반응시켜 세포를 고정시켰다. 고정된 세포를 원심분리(Avanti J-15R, Beckman, 4℃, 1,000 rpm, 3분)하여 상층액을 제거하고 세척용액(2% FBS/DPBS)으로 2번 세척하여 세포 펠렛(cell pellet)을 수거하였다. 상기 펠렛을 세척용액에 현탁하여(1×10^6 세포/mL) 각 웰 당 0.1 mL씩 96-딥 웰 플레이트에 분주하여 각각의 세포를 준비하였다. 그 외의 항원(B7H3, CD47, DLK-1, EGFR, 내지 HER2)에 대한 결합력을 확인하기 위한 각각의 세포주는 세척용액으로 2번 세척한 뒤 1×10^6 세포/mL로 현탁하여 0.1 mL씩 96-딥 웰 플레이트에 분주하여 준비하였다.

[1377] 상기와 같이 준비된 세포에 세척용액에 희석한 Isotype 대조군(#31154, ThermoFisher), ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)을 포함하는 단일 항체(표 46) 또

는 다중 특이적 융합단백질을 0.1 mL씩 준비된 세포에 처리한 뒤, 4℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 이때, 상기 다중 특이적 융합단백질은 상기 실시예 5.1과 같이 단백질 분해효소 처리 전 및 후의 조건으로 준비하여 사용하였다.

[1378] 반응이 끝난 뒤, 원심분리 및 세척 과정을 2회 실시하고 상층액을 제거하였다. 2차 항체(#FI-3000, Vectorlab)를 세척용액에 1:100의 비율로 희석하여 세포에 0.1 mL씩 처리한 뒤 4℃에서 30분간 암반응 하였다. 상기 반응액을 원심분리하고 세척용액으로 2번 세척한 뒤 상층액을 제거하였다. 상기의 과정으로 수득한 세포 펠렛을 0.3 mL의 DPBS에 현탁하여 차광 상태로 4℃를 유지하면서 유세포 분석기(#CytoFlexS, Beckman)에서 분석하였다. 항원 단백질에 대한 다중 특이적 융합단백질의 농도별 결합력은 Graphpad prism 9 프로그램으로 분석하여 나타내었다.

[1379] [표55]

Cell line	Cell type	Cell source
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell	#C-003-5C, Thermo
EA.hy926	Human somatic cell hybrid cell	#CRL-2922, ATCC
A549	Human lung carcinoma cell	#10185, KCLB
NIH-3T3	Mouse fibroblast cell	#21658, KCLB
BT-474	Human breast carcinoma cell	#60062, KCLB
NCI-N87	Human gastric carcinoma cell	#60113, KCLB
SK-BR-3	Human breast carcinoma cell	#30030, KCLB
SK-OV-3	Human ovary adenocarcinoma cell	#30077, KCLB
JIMT-1	Human breast carcinoma cell	#ACC589, DSMZ
CT-26	Mouse colon cancer cell	#80009, KCLB
4T-1	Mouse breast cancer cell	#CRL-2539, ATCC
HCT-116	Human colorectal cancer cell	#10247, KCLB
MDA-MB-231	Human breast cancer cell	#30026, KCLB
MDA-MB-453	Human breast cancer cell	#30131, KCLB
MCF-7	Human breast cancer cell	#30022, KCLB

[1380] [표56]

Cell line	Growth media
HUVEC	EGM(#CC-3162, Lonza), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)

EA.hy926	DMEM(#SH30243.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
A549	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
NIH-3T3	DMEM(#SH30243.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
BT-474	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
NCI-N87	RPMI(#A1049101, Gibco), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
SK-BR-3	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
SK-OV-3	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
JIMT-1	DMEM(#SH30243.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
CT-26	DMEM(#SH30243.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
4T-1	RPMI(#A1049101, Gibco), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
HCT-116	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
MDA-MB-231	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
MDA-MB-453	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)
MCF-7	RPMI(#SH30027.01, Hyclone), 10% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1x Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone)

[1381] 그 결과, 표 57에서 나타낸 바와 같이, ANXA1에 결합력이 있는 제1 도메인(UNIT1)을 포함하는 단일 항체는 HER2가 발현되는 각 세포주에 결합하지 않는 것을 확인할 수 있었다. 반면, 표 58에 나타낸 바와 같이, 다중 특이적 융합단백질인 BA-0102-001(항-ANXA1-항-HER2)은 단일 항체인 MA-01-001(Trastuzumab)과 비교하여 hHER2 항원에 대한 결합력이 관찰되지 않았으나, MT-SP1 처리 후(절

단 효율이 최대 50%정도 되는 조건(항체:효소=1:0.02))에는 HER2에 대한 결합 친화도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[1382] 또한, 표 59 및 도 24a 내지 도 24c에 나타낸 바와 같이, 서로 다른 서열을 포함하는 ANXA1 결합 부위를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 다양한 종류의 다중 특이적 융합단백질[항-ANXA1-항-HER2]은 HER2를 발현하고 있는 각 세포주에 결합하지 않음을 확인하였다. 상기 결과로부터 제1 도메인에 의해 제2 도메인의 결합력이 차폐되어 있음을 확인할 수 있었다.

[1383] [표57]

						MFI on NCI-N87		MFI on JIMT-1	
Part Number					Protein code	2 ug/mL	Fold	10 ug/mL	Fold
A58	-	-	DH1	DL1	MA-01-001	7246	0.9	N/D	N/D
A33	-	-	DH1	DL1	MA-01-Y559	6831	0.9	40997	0.8
A55	-	C19	DH1	DL1	MA-01-Y829	7773	1.0	56447	1.1
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	7859	1.0	50152	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	5598	0.7	39044	0.8
N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change									

[1384]

[1385] [표58]

						MFI on NCI-N87		MFI on BT-474	
Part Number					Protein code	15 nM	Fold	15 nM	Fold
-	-	C1	DH1	DL2	MA-02-001	24173	6.0	3979375	33.5
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	4487	1.1	182545	1.5
A58	B2	C1	DH1	DL2	(+)BA-0102-001	19620	4.8	2349443	19.8
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	4046	1.0	118773	1.0
						MFI on SK-BR-3		MFI on SK-OV-3	
Part Number					Protein code	15 nM	Fold	15 nM	Fold
-	-	C1	DH1	DL2	MA-02-001	5406233	58.1	4701701	50.1
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	156204	1.7	509526	5.4
A58	B2	C1	DH1	DL2	(+)BA-0102-001	2195481	23.6	3369560	35.9
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	93113	1.0	93881	1.0
						MFI on JIMT-1		N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change	
Part Number					Protein code	15 nM	Fold		
-	-	C1	DH1	DL2	MA-02-001	957969	15.1		
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	185611	2.9		
A58	B2	C1	DH1	DL2	(+)BA-0102-001	389822	6.2		
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	*IgG*	63335	*1.0*		

[1386]

[1387] [표59]

						MFI on NCI-N87		MFI on BT-474	
Part Number					Protein code	13 nM	Fold	13 nM	Fold
-	-	C1	DH1	DL2	MA-02-001	2019986	340.1	1500034	114.5
A58	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-002	53245	9.0	40226	3.1
A9	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-005	100897	17.0	66564	5.1
A55	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-009	394466	66.4	206938	15.8
A55	B1	C1	DH3	DL2	BA-0102-015	160993	27.1	82418	6.3
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	5940	1.0	13098	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	5166	0.9	10095	0.8
N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change									

[1388]

[1389] 또한, 표 60에 나타낸 바와 같이, CD47이 발현되는 MDA-MB-231 세포에서 UNIT1(이 경우, Y829)은 결합력이 확인되지 않았다. 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-CD47)은 단일 항체인 MA-07-001(Candidate14)의 세포 결합력과 비교하여 CD47 단백질에 대한 결합력이 다양한 패턴으로 감소한 것을 확인할 수 있었다. 표 61에 나타낸 결과에서도 상기와 유사한 차폐 효과가 관찰되었다. 또한, 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-CD47)의 세포에 대한 결합력이 대조군 항체인 MA-07-002(Magrolimab)와 비교하여 다양한 패턴으로 감소된 것이 관찰되었다.

[1390] 상기 표 60 및 표 61의 결과를 통하여 동일한 종류의 제1 도메인(UNIT1) 및 제2 도메인(UNIT2)을 포함한다 하더라도 제1형 절단성 링커(PRS)의 종류에 따라 제2 도메인(UNIT2)의 항원 결합을 차폐하는 정도가 달라질 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1391] 표 62에 나타낸 결과에서도 마우스 CD47이 발현되는 CT-26 세포에서 교차 결합력이 있는 MA-07-001과 비교하여 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-CD47)인 BA-0107-001의 결합력이 약 2배 감소된 것을 확인할 수 있었다. 또한, 교차 결합력이 없는 MA-07-002 또는 BA-0107-002는 상기 세포에 대하여 결합력이 관찰되지 않다. 인간 CD47이 발현되는 MDA-MB-231 세포에서는 상기 두 종류의 다중 특이적 융합단백질의 CD47 항원에 대한 결합 차폐력은 단일 항체와 비교하여 약한 것(약 1.2배)을 확인할 수 있었다. 다양한 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-CD47)의 CD47+ 세포에 대한 농도별 결합력은 도 25a 내지 도 25f에 나타낸 바와 같다.

[1392] 상기 결과를 통해 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)은 여러 종류의 제2 도메인(UNIT2)의 항원에 대한 결합력을 차폐할 수 있으며, 상기 효과는 제1형 절단성 링커(PRS) 또는 제2 도메인(UNIT2)의 종류에 따라 상이할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1393] 표 63은 EGFR이 발현되는 MDA-MB-231 세포에서 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-EGFR)의 EGFR에 대한 결합력을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

EGFR이 발현되는 MDA-MB-231 세포에서 상기 다중 특이적 융합단백질은 대조군인 단일 항체의 항원 결합력과 비교하여 결합력이 차폐된 것을 확인할 수 있었다. 이때, 상기 제1 도메인(UNIT1)의 제2 도메인(UNIT2)에 대한 차폐능은 제1형 절단성 링커(PRS) 또는 제2 도메인(UNIT2)의 종류에 따라 상이할 수 있음을 확인하였다. 또한, 표 64에 나타낸 바와 같이 EGFR이 거의 발현되지 않는 세포주 MDA-MB-453 세포에서는 MA-01-Y829, 단일 항체인 MA-09-003.01 및 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-EGFR)의 결합이 관찰되지 않았다. 다양한 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-EGFR)의 농도 의존적 결합력은 도 26a 내지 도 26e에 나타내었다.

[1394] 상기 결과를 통해 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)에 의해 제2 도메인(UNIT2)의 항원 결합력이 차폐될 수 있고, 상기 차폐능은 제1 도메인(UNIT1), 제1형 절단성 링커(PRS) 및 제2 도메인(UNIT2)의 종류, 및 다중 특이적 융합단백질의 형태에 따라 상이해질 수 있음을 확인할 수 있었다. 또한, 상기 제1 도메인(UNIT1)이 절단된 후에는 제2 도메인(UNIT2)의 항원 결합력은 회복될 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1395] [표60]

						MFI on MDA-MB-231	
Part Number					Protein code	16.7 nM	Fold
A55	-	C19	DH1	DL1	MA-01-Y829	13618	0.7
-	-	C3	DH1	DL1	MA-07-001	500203	26.8
A55	B6	C3	DH1	DL1	BA-0107-014	50120	2.7
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	18698	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	13215	0.7
-	-	C3	DH1	DL1	MA-07-001	962313	29.4
A55	B1	C3	DH1	DL1	BA-0107-004	583791	17.8
A55	B2	C3	DH1	DL1	BA-0107-005	544800	16.6
A55	B3	C3	DH1	DL1	BA-0107-001	741635	22.6
A55	B4	C3	DH1	DL1	BA-0107-006	759361	23.2
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	32762	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	29443	0.9
N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change							

[1396]

[1397] [표61]

						MFI on MDA-MB-231	
Part Number					Protein code	16.7 nM	Fold
A55	-	C19	DH1	DL1	MA-01-Y829	14878	0.9
-	-	C5	DH1	DL1	MA-07-002	741257	46.5
A55	B1	C5	DH1	DL1	BA-0107-007	411093	25.8
A55	B2	C5	DH1	DL1	BA-0107-008	393602	24.7
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	653256	40.9
A55	B4	C5	DH1	DL1	BA-0107-009	606849	38.0
A55	B5	C5	DH1	DL1	BA-0107-010	456780	28.6
A55	B6	C5	DH1	DL1	BA-0107-011	177216	11.1
A55	B7	C5	DH1	DL1	BA-0107-012	624500	39.1
A55	B8	C5	DH1	DL1	BA-0107-013	403670	25.3
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	15958	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	14706	0.9
N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change							

[1398]

[1399] [표62]

						MFI on CT-26		MFI on MDA-MB-231	
Part Number					Protein code	16.7 nM	Fold	16.7 nM	Fold
-	-	C3	DH1	DL1	MA-07-001	180850	11.5	843766	67.5
A55	B3	C3	DH1	DL1	BA-0107-001	86701	5.5	689863	55.2
-	-	C5	DH1	DL1	MA-07-002	14340	0.9	851837	68.1
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	16301	1.0	698841	55.9
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	15671	1.0	12501	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	9888	0.6	10241	0.8
N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change									

[1400]

[1401] [표63]

						MFI on MDA-MB-231	
Part Number					Protein code	2.5 nM	Fold
A55	-	C19	DH1	DL1	MA-01-Y829	-	-
-	-	C13	DH2	DL2	MA-09-003.01	428146	35.4
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	293585	24.3
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	159013	13.2
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	399524	33.1
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	236235	19.5
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	226984	18.8
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	40607	3.4
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	12084	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	18703	1.5
N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change							

[1402]

[1403] [표64]

						MFI on MDA-MB-453	
Part Number					Protein code	2.0 nM	Fold
A55	-	C19	DH1	DL1	MA-01-Y829	4974	0.9
-	-	C13	DH2	DL2	MA-09-003.01	6353	1.1
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	6546	1.1
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	5792	1.0
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	6345	1.1
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	6575	1.1
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	6027	1.0
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	5303	0.9
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgG	5802	1.0
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2nd antibody	4959	0.9
N/A or '-', Not associated; Italic type, Control in fold change							

[1404]

[1405] **실시예 6. 다중 특이적 융합단백질의 체외 운송능 분석**

[1406] 인간 혈관내피세포 및 암세포의 공동배양 시스템을 이용하여 다중 특이적 융합단백질의 체외 운송능(*In vitro* transcytosis; endothelial cell transcytosis)을 분석하였다. 이때, 공동배양은 트랜스웰을 사용하여 내강 측면(Lumen 또는 Apical side)이 되는 트랜스웰(Transwell)에 인간 혈관내피세포를 접종하고 기저측면(Basolateral side)이 되는 바닥웰(Bottom-well)에 암세포주를 접종하여 수행하였다. 이때, 인간 혈관내피세포는 HUVEC 세포 또는 EA.hy926 세포를 사용하였고, 암세포는 인간 유방암 세포(MCF-7 세포)를 사용하였다.

[1407] 먼저 체외 운송능 측정을 하기의 방법을 통해 측정하였다.

[1408] 간단하게, 트랜스웰(#353095, Falcon 또는 #662640, Greiner)은 세포외 기질(Extracellular matrix; Gelatin(Sigma-0.1% w/v), Collagen(Fisher-20 ug/cm^2), 또는 Fibronectin(Sigma-20 ug/cm^2))로 코팅(37℃, 1시간)한 후, 각 성장배지에 현탁된 1×10^4 세포/트랜스웰 또는 1×10^5 세포/트랜스웰의 농도로 인간 혈관내피세포주(HUVEC 세포 또는 EA.hy926 세포)를 접종하였다. 상기 세포가 부착되면 성장배지를 분화배지(EGM(#CC-3162, Lonza), 2% FBS(#SH30919.03, Hyclone), 1× Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone))로 교체하고, 바닥웰 플레이트(#3526, Corning)에 암세포주를 5×10^5 세포/바닥웰의 농도로 성장배지에 현탁하여 접종하였다. 상기 세포들을 추가로 4일 또는 5일간 배양하였다(Steri-Cycle i160 CO_2 incubator(#51030303-TIF, Forma), 37℃). 체외 운송 효율을 측정하기 위해서, 성장배지를 제거한 뒤, 트랜스웰에는 반응배지(EGM(#CC-3162, Lonza), 1× Antibiotic Antimycotic solution(#SV30079.01, Hyclone))에 희석된 다중 특이적 융합단백질, 단일 항체 또는 IgG Isotype 대조군을 첨가하고, 바닥웰에는

새로운 성장배지를 첨가하였다. 그리고 상기 세포를 24시간 추가배양하면서 시간별로 바닥웰의 배지를 수득하였다. 수득된 배지 내 IgG 농도는 IgG total Human ELISA kit(#BMS2091, Invitrogen)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 측정하였다. 표준정량곡선 분석은 Graphpad prism 9 프로그램의 4PL Sigmoidal curve 함수를 사용하였다.

[1409] 체외 운송 효율 및 재활용 효율(Recycling efficiency)은 하기와 같은 방법으로 측정하였다.

[1410] 구체적으로, 상기와 같이 준비된 트랜스웰을 새로운 바닥웰 플레이트로 옮겨 배지를 제거한 후, 반응배지에 희석된 다중 특이적 융합단백질 또는 IgG Isotype 대조군을 첨가하고, 바닥웰에 반응배지를 첨가하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응 후, 양 측면의 배지를 모두 제거하고 반응배지로 세척한 후, 새로운 반응배지를 처리하여 24시간 추가 배양하며 배양액을 시간별로 수득하였다. 수득한 배지 내 IgG의 농도는 Human IgG ELISA kit(#ab195215, Abcam)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 측정하였다. 표준정량곡선 분석은 Graphpad prism 9 프로그램의 4PL Sigmoidal curve 함수를 사용하였다.

[1411] 그 결과, 도 27a 내지 도 27c에 나타낸 바와 같이, IgG Isotype 처리군과 비교하여 ANXA1에 결합력이 있는 각각의 단일 항체의 운송율은 약 1.3배 내지 약 3.1배 증가한 것을 확인할 수 있었다. 상기 결과를 통해 생장하는 암 조직의 미세혈관세포에 과발현되어 있는 ANXA1에 대한 결합력을 나타내는 단일 항체 또는 다중 특이적 융합단백질이 혈관내피세포를 통과하여 암세포로 전달될 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1412] **실시예 7. 다중 특이적 융합단백질의 세포 독성 평가**

[1413] 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체의 종양 세포에 대한 독성을 확인하였다.

[1414] 구체적으로는, 상기 표 65에 기재된 암 세포주를 각각 96-웰 플레이트(#83.3924, Sarstedt)에 접종한 뒤 24시간 배양하였다. 이때, 각 세포주당 접종한 세포수는 하기 표 65에 기재하였다. 상기 세포에 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체 또는 Isotype 대조군(#31154, Thermo)을 처리하고 96시간 추가 배양하였다. 그리고 각 웰 당 20 uL의 MTS 용액(#G3581, Promega)을 처리한 뒤 CO_2 인큐베이터에서 4시간 반응시켰다. 상기 반응액을 분광기(#GM3000, Promega)를 이용하여 490 nm 파장에서 흡광도를 측정하고 그 결과값을 GraphPad Prism 9 프로그램을 사용하여 분석하여 표 66에 나타내었다.

[1415] 본 실험에서 상기 다중 특이적 융합단백질은 단백질 분해효소를 처리 전 및 후의 상태로 준비하였으며, 이때 단백질 분해효소의 처리는 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 실시하였다.

[1416] [표65]

Cell line	BT-474	NCI-N87	SK-BR-3	JIMT-1	MCF-7	MDA-MB-231

Cell number/well	10,000	10,000	8,000	4,000	4,000	3,000

[1417] 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체의 일 예로, TD-0102-001.017은 HER2에 대한 결합력을 나타내는 MMAF 약물중합체로 제작하였다. 상기 TD-0102-001.017은 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)에 S001을 포함하고 있어 HER2에 대한 결합 차폐력을 나타낸다. 상기 TD-0102-001.017은 HER2가 발현되어 있는 NCI-N87 세포, BT-474 세포, SK-BR-3 세포 및 JIMT-1 세포에서는 단일 항체인 MA-02-001와 비교하여 세포 독성이 약하게 나타나지만, 단백질 분해효소에 의해 제1 도메인(UNIT1)이 절단된 후에는 AD-02-001과 유사한 세포 독성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다(도 28a 내지 도 28d). 또한, 도 28e에 나타낸 바와 같이, HER2가 발현이 확인되나 세포 독성 효능이 약하게 나타나는 것으로 알려진 SK-OV-3 세포에서는 상대적으로 세포 독성 효과가 미약하게 관찰되었다.

[1418] [표66]

NCI-N87	MA-02-001	AD-02-001	TD-0102-001.017	(+)*TD-0102-001.017
IC50 [nM]	0.175	0.040	2.536	0.035
% cytotoxicity at 4.17 nM	26	77	35	96
BT-474	MA-02-001	AD-02-001	TD-0102-001.017	(+)TD-0102-001.017
IC50 [nM]	0.383	0.024	1.750	0.032
% cytotoxicity at 4.5 nM	58	79	53	79
% cytotoxicity at 0.5 nM	40	79	2	75
SK-BR-3	MA-02-001	AD-02-001	TD-0102-001.017	(+)TD-0102-001.017
IC50 [nM]	0.140	0.005	0.316	0.007
% cytotoxicity at 4.5 nM	24	80	74	77
% cytotoxicity at 0.2 nM	13	78	7	78
JIMT-1	MA-02-001	AD-02-001	TD-0102-001.017	(+)TD-0102-001.017
IC50 [nM]	> 4.5	0.046	> 4.5	0.199
% cytotoxicity at 4.5 nM	1	52	1	44
(+)*, cut by MT-SP1 & uPA; (+), cut by MT-SP1 ;IC50, inhibitory concentration 50, inhibition concentration ;% cytotoxicity, the percentage inhibition of cell proliferation				

[1419] 또한, 도 29는 MDA-MB-231 세포주에서 다중 특이적 융합단백질(항-ANXA1-항-EGFR)-약물 접합체의 세포 독성을 확인한 결과를 나타낸 것이다. MDA-MB-231은 체외 배양조건에서 배양액으로 단백질 분해효소들을 분비한다고 알려진 삼중음성유방암 세포주이다. MMAE 약물이 접합된 각 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체를 MDA-MB-231 세포에 처리한 결과, 약물 농도 의존적으로 세포 독성이 증가하였다. 또한, 상기 실시예 5.3의 결과에서 차폐력이 가장 높게 확인되었던 제1형 절단성 링커(PRS5)를 포함하는 다중 특이적 융합단백질(BA-0109-010; 도 26b)의 약물 접합체인 TD-0109-010.327의 세포 독성 효능이 가장 지연되어 나타나고 있음을 관찰할 수 있었다. 상기 결과를 통해 제1 도메인(UNIT1)의 결합 차폐력은 세포 독성 유발을 낮출 수 있고, 단백질 절단 효율은 체외 조건보다 세포배양 조건에서 높아질 수 있음을 확인할 수 있었다. 이를 통하여 생체 내 종양 미세환경에서는 더욱 역동적이고 활발한 단백질 분해효소 활성이 발휘될 수 있음을 예측할 수 있다.

[1420] **실시예 8. 다중 특이적 융합단백질의 열안정성 분석**

[1421] 시차 주사 형광측정법(Differential scanning fluorimetry)을 이용하여 다중 특이적 융합단백질의 열안정성을 분석하였다.

[1422] 구체적으로 DPBS 용액에 희석한 다중 특이적 융합단백질(바람직하게는 5 uM, 총 45 uL) 및 형광염료(Sypro orange; #S6651, Thermo)(200×, 총 5 uL)를 혼합하여 qPCR 튜브(#TLS0801, Biorad)에 분주하였다. 상기 혼합물을 실시간 유전자증폭기(CFX Duet Real-Time PCR Detection System, Biorad)에서 [25℃ 내지 99℃의 범위에서 0.5℃씩 30초 간격으로 온도를 올리면서 반응시키고, 25℃에서 10분 정치 반응 후 완료]의 조건으로 반응시켰다. 반응 중 시료용액 내 형광의 세기를 실시간으로 측정하여 GraphPad Prism 9 프로그램을 사용하여 분석하였다.

[1423] 표 67 내지 표 71은 각 다중 특이적 융합단백질의 용융 온도(Melting temperature; Tm)를 측정한 결과이고, 도 30a 내지 도 30j에서 용융곡선(Melting curve) 및 용융 피크(Melting peak)의 일 예를 나타낸 것이다. 각 다중 특이적 융합단백질의 용융 온도는 단일 항체인 MA-02-001의 용융 온도(67.5℃)와 유사한 범위에서 측정되었다. 또한, 일부 융합단백질은 두 개 이상의 용융 온도가 측정되거나 60℃ 이하의 낮은 용융 온도가 측정되었다.

[1424] [표67]

Part Number					Protein code	Tm (℃)			
A58	B2	C1	DH1	DL2	BA-0102-001	78.0	67.5	N/A	N/A
A58	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-002	65.0	N/A	N/A	N/A
A4	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-003	41.5	75.5	47.0	63.0
A5	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-004	53.5	61.5	75.0	N/A
A9	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-005	62.5	75.0	N/A	N/A
A9	B2	C1	DH3	DL2	BA-0102-005.1	N/D	N/A	N/A	N/A
A13	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-006	63.5	75.0	N/A	N/A
A28	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-007	51.5	64.0	N/A	N/A
A48	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-008	64.5	56.5	75.0	N/A
A55	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-009	75.0	63.0	N/A	N/A
A11	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-010	55.5	65.5	75.5	N/A
A25	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-011	65.0	54.0	76.0	N/A
A30	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-012	65.5	75.5	56.0	N/A
A42	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-013	66.0	75.5	N/A	N/A
A43	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-014	65.5	75.0	53.5	N/A
A55	B1	C1	DH3	DL2	BA-0102-015	62.5	75.0	N/A	N/A
A33	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-016	63.0	75.5	N/A	N/A
A1	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-017	64.5	78.0	N/A	N/A
A2	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-018	53.0	63.0	42.5	75.0
A3	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-019	65.0	75.5	N/A	N/A
A6	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-020	64.5	77.0	N/A	N/A
A7	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-021	64.5	75.5	N/A	N/A
A8	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-022	63.0	75.5	N/A	N/A
A10	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-023	63.0	75.5	N/A	N/A
A27	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-024	65.0	58.0	74.5	N/A
A14	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-025	N/D	N/A	N/A	N/A
A15	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-026	64.0	75.0	N/A	N/A
A16	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-027	63.5	76.5	49.5	N/A
A17	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-028	66.5	54.5	75.5	N/A
A18	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-029	65.5	75.0	N/A	N/A
A20	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-030	66.5	73.5	N/A	N/A
A21	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-031	67.0	74.5	N/A	N/A
A22	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-032	64.5	75.5	N/A	N/A

[1425]

A23	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-033	66.5	74.5	N/A	N/A
A24	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-034	65.0	75.0	N/A	N/A
A26	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-035	64.0	75.0	N/A	N/A
A29	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-036	64.0	76.0	N/A	N/A
A31	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-037	65.0	58.5	76.5	N/A
A32	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-038	65.5	76.5	50.5	N/A
A34	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-039	65.0	77.5	N/A	N/A
A35	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-040	62.5	75.5	52.5	N/A
A36	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-041	65.0	75.0	51.0	N/A
A37	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-042	59.0	66.0	74.5	N/A
A38	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-043	66.0	77.0	N/A	N/A
A39	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-044	66.0	75.0	52.0	N/A
A40	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-045	63.5	75.0	N/A	N/A
A41	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-046	66.5	51.5	74.5	N/A
A44	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-047	58.0	66.0	75.5	N/A
A45	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-048	61.0	66.5	75.5	N/A
A46	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-049	64.5	75.0	52.0	N/A
A47	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-050	74.0	61.5	N/A	N/A
A49	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-051	64.0	75.0	N/A	N/A
A50	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-052	65.0	75.0	N/A	N/A
A51	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-053	65.5	74.0	N/A	N/A
A52	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-054	58.5	65.5	76.0	N/A
A53	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-055	65.5	75.0	N/A	N/A
A54	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-056	62.5	75.5	N/A	N/A
A56	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-057	59.5	66.0	N/A	N/A
A57	B3	C1	DH3	DL2	BA-0102-058	61.5	65.0	75.0	N/A

[1426] [표68]

Part Number					Protein code	Tm (℃)		
A55	B3	C3	DH1	DL1	BA-0107-001	62.5	N/A	N/A
A55	B3	C5	DH1	DL1	BA-0107-002	67.5	56.5	N/A
A55	B3	C7	DH1	DL1	BA-0107-003	N/D	N/A	N/A
A55	B1	C3	DH1	DL1	BA-0107-004	61.0	N/A	N/A
A55	B2	C3	DH1	DL1	BA-0107-005	59.5	N/A	N/A
A55	B4	C3	DH1	DL1	BA-0107-006	N/D	N/A	N/A
A55	B1	C5	DH1	DL1	BA-0107-007	57.0	67.5	N/A
A55	B2	C5	DH1	DL1	BA-0107-008	67.5	58.0	N/A
A55	B4	C5	DH1	DL1	BA-0107-009	58.0	67.0	81.5
A55	B5	C5	DH1	DL1	BA-0107-010	63.0	81.5	N/A
A55	B6	C5	DH1	DL1	BA-0107-011	64.0	74.5	N/A
A55	B7	C5	DH1	DL1	BA-0107-012	65.0	81.5	N/A
A55	B8	C5	DH1	DL1	BA-0107-013	81.5	63.0	N/A
A55	B6	C3	DH1	DL1	BA-0107-014	60.0	N/A	N/A

[1427]

[1428] N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated

[1429] [표69]

Part Number					Protein code	Tm (℃)		
A55	B3	C9	DH3	DL2	BA-0109-001	58.5	66.0	N/A
A55	B3	C11	DH3	DL2	BA-0109-002	57.0	65.5	N/A
A55	B3	C13	DH3	DL2	BA-0109-003	N/D	N/A	N/A
A55	B1	C13	DH2	DL2	BA-0109-004	60.5	67.5	79.5
A55	B2	C13	DH2	DL2	BA-0109-005	60.0	67.5	N/A
A55	B3	C13	DH2	DL2	BA-0109-006	61.0	67.5	79.0
A55	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-007	61.0	67.5	78.5
A33	B4	C13	DH2	DL2	BA-0109-008	67.5	76.5	N/A
A55	B5	C13	DH2	DL2	BA-0109-009	60.5	67.5	79.5
A55	B6	C13	DH2	DL2	BA-0109-010	61.0	67.5	77.5
A55	B1	C11	DH2	DL2	BA-0109-011	61.5	N/A	N/A
A55	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-012	64.0	N/A	N/A
A55	B3	C11	DH2	DL2	BA-0109-013	61.5	N/A	N/A
A55	B4	C11	DH2	DL2	BA-0109-014	63.0	N/A	N/A
A55	B5	C11	DH2	DL2	BA-0109-015	63.5	N/A	N/A
A55	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-016	62.0	N/A	N/A
A55	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-017	65.0	N/A	N/A
A55	B8	C11	DH2	DL2	BA-0109-018	60.5	N/A	N/A
A55	B3	C12	DH2	DL2	BA-0109-019	61.5	67.0	78.5
A55	B3/B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-020	78.0	67.5	61.5
A55	B7/B3	C11	DH2	DL2	BA-0109-021	60.0	68.0	78.0
A33	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-024	71.0	N/A	N/A
A33	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-025	67.0	78.0	73.5
A58	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-026	75.0	66.5	N/A
A58	B7	C11	DH2	DL2	BA-0109-027	66.5	76.5	N/A
A55	B9	C11	DH2	DL2	BA-0109-028	68.0	59.0	N/A
A55	B2	C11	DH2	DL4	BA-0109-029	58.5	68.0	N/A
A55	B6	C11	DH2	DL4	BA-0109-030	58.5	68.5	N/A
A59	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-031	54.0	68.0	N/A
A62	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-032	67.5	56.0	N/A
A63	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-033	58.5	67.5	N/A
A65	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-034	56.0	68.0	N/A
A66	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-035	57.0	68.0	N/A
A68	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-036	61.5	N/A	N/A

[1430]

A62	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-037	65.0	57.0	N/A
A65	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-038	56.0	67.5	78.5
A68	B2	C11	DH2	DL2	BA-0109-039	61.0	67.5	78.5
A62	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-040	67.5	56.5	74.5
A65	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-041	56.0	68.0	74.5
A68	B6	C11	DH2	DL2	BA-0109-042	N/D	N/A	N/A

[1431] N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated

[1432] [표70]

Part Number					Protein code	Tm (℃)		
A55	B1	C20	DH2	DL4	BA-0113-010	58.5	77.5	66.0
A55	B2	C20	DH2	DL4	BA-0113-011	61.0	77.5	N/A
A55	B3	C20	DH2	DL4	BA-0113-012	59	77.5	66.5
A55	B4	C20	DH2	DL4	BA-0113-013	58.5	76.5	67
A55	B5	C20	DH2	DL4	BA-0113-014	60	77.5	N/A
A55	B6	C20	DH2	DL4	BA-0113-015	62	75	N/A
A55	B7	C20	DH2	DL4	BA-0113-016	78	62	N/A
A55	B8	C20	DH2	DL4	BA-0113-017	60.5	77	N/A
A55	B9	C20	DH2	DL4	BA-0113-018	63	77	N/A
A69	B2	C20	DH2	DL4	BA-0113-019	60.5	77.5	67
A69	B6	C20	DH2	DL4	BA-0113-020	75	63	N/A
A55/A55	B3/B7	C11/C11	DH4/DH5	DL2/DL3	BA-0109-022	62	N/A	N/A
A55/-	B3/-	C11/C11	DH4/DH5	DL2/DL3	BA-0109-023	63	N/A	N/A

[1433]

[1434] N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated

[1435] [표71]

Part Number					Protein code	Tm (℃)	
A58	B2	C2	DH7	-	BA-0102-R001	68.0	N/A
A13	B3	C2	DH7	-	BA-0102-R002	N/D	N/A
A13	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R003	N/D	N/A
A55	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R004	63.0	N/A
A9	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R005	64.5	N/A
A13	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R006	N/D	N/A
A28	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R007	52.5	64.5
A33	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R008	67.0	N/A
A55	B3	C2	DH6	-	BA-0102-R009	63.5	60.0
A9	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R010	64.0	N/A
A28	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R011	52.5	64.0
A33	B3	C2	DH9	-	BA-0102-R012	67.5	N/A
A58	B2	C15	DH7	-	BA-0104-R001	N/D	N/A
A9	B3	C15	DH8	-	BA-0104-R002	61.0	N/A
A28	B3	C15	DH8	-	BA-0104-R003	51.5	61.0

A55	B3	C15	DH8	-	BA-0104-R005	60.0	N/A
A9	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R006	52.0	N/A
A28	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R007	N/D	N/A
A33	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R008	63.0	N/A
A55	B3	C16	DH8	-	BA-0104-R009	58.0	N/A
A55	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R001	56.5	65.0
A9	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R002	55.5	64.5
A28	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R003	49.5	N/A
A33	B3	C4	DH8	-	BA-0107-R004	59.0	N/A
A9	B3	C6	DH8	-	BA-0107-R005	64.0	N/A
A28	B3	C6	DH8	-	BA-0107-R006	53.5	64.0
A33	B3	C6	DH8	-	BA-0107-R007	65.0	N/A
A55	B3	C6	DH8	-	BA-0107-R008	59.5	N/A
A9	B3	C8	DH8	-	BA-0107-R009	N/D	N/A
A28	B3	C8	DH8	-	BA-0107-R010	N/D	N/A
A33	B3	C8	DH8	-	BA-0107-R011	42.0	63.0
A55	B3	C8	DH8	-	BA-0107-R012	49.5	N/A
A9	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R001	N/D	N/A
A28	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R002	N/D	N/A
A33	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R003	62.0	N/A
A55	B3	C10	DH9	-	BA-0109-R004	60.0	N/A
A9	B3	C12	DH9	-	BA-0109-R005	N/D	N/A
A33	B3	C14	DH9	-	BA-0109-R011	65.0	N/A
A33	B3	C12	DH8	-	BA-0109-R015	61.0	N/A
A55	B3	C12	DH8	-	BA-0109-R016	58.0	N/A
A9	B3	C14	DH8	-	BA-0109-R017	64.5	49.0
A28	B3	C14	DH8	-	BA-0109-R018	52.5	N/A
A9	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R001	63.5	N/A
A28	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R002	53.0	62.5
A33	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R003	65.5	N/A

A55	B3	C18	DH9	-	BA-0111-R004	59.5	62.0

[1436] N/D, Not determined; N/A or '-', Not associated

[1437] **실시예 9. 다중 특이적 융합단백질의 혈장 안정성 분석**

[1438] 혈장안정성은 상기 표 44의 형광염료가 접합된 다중 특이적 융합단백질 및 혈장(Plasma)을 혼합하여 37℃에서 반응시켜면서 날짜별(Day)로 시료를 수득한 뒤, 시료 내 다중 특이적 융합단백질을 확인하여 분석하였다.

[1439] 구체적으로, 테스트 형광염료 접합-다중 특이적 융합단백질(약 10 ug)이 포함된 혈장(마우스 혈장, #029-APSC-PMG, Biochemed), 또는 인간 혈장(#752PR-SC-PMG, Biochemed)(약 150 uL)을 20 uL씩 분주하여 37℃에서 반응시키면서 0일, 1일, 3일 및 6일째에 각각 시료를 수득하였다. 상기 시료를 180 uL의 에세이 용액(1×PBS pH7.4, 0.01% Tween-20)에 희석하여 Dynabeads™ 단백질 A(Protein A, 0.3 mg)와 혼합한 뒤 상온에서 10분간 반응시켰다. 상기 반응액을 Magnet을 사용하여 제조사의 지시에 따라 반응액 내 다중 특이적 융합단백질을 정제하여 20 uL의 추출 용액(50 mM Glycine, 100 mM Sodium citrate, pH3.5)으로 정제물을 획득하였다. 상기 정제물에 8 uL의 중화용액(1 M Tris-HCl, pH8; #15568-025, Invitrogen)을 처리하여 중화시킨 뒤, 환원조건으로 SDS-PAGE를 수행하였다. 상기 결과물은 형광(FITC)을 측정(#iBright^{TM}FL1500, Thermo) 또는 쿠마시 브릴리언트 블루 염색을 통해 확인하였다.

[1440] 그 결과, 도 31a 내지 도 31c에 나타낸 바와 같이, PRS2(제1형 절단성 링커)를 포함하고 있는 TD-0109-013.336은 혈장 안정성이 3일차 및 6일차에 서서히 감소하였으나, 그 외의 융합단백질은 6일차까지 안정성을 유지하는 것을 확인할 수 있었다.

[1441] **실시예 10. 다중 특이적 융합단백질의 약물동태학 분석**

[1442] 다중 특이적 융합단백질의 약물동태학적 양상을 분석하기 위하여 설치류(Rodent)에 단회 정맥 내 투여한 뒤 각 시간대별 혈액을 채취하여 혈장 내 융합단백질은 ELISA 방법을 이용하여 분석하였다. 본 약물동태 분석을 위한 설치류 실험은 전문연구용역(키프론바이오)에 의뢰하여 실시하였다. 이때, 다중 특이적 융합단백질 시료로 각각 BA-0109-012, BA-0109-016 및 BA-0109-018를 사용하였다.

[1443] 구체적으로 본 발명의 일 구체예인 다중 특이적 융합단백질을 설치류(마우스 또는 래트)에 각 용량(3 mg/kg, 10 mg/kg)으로 정맥 내 투여한 뒤, 시간별(투여 전, 투여 후 3분, 1시간, 3시간, 6시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일 및 10일)로 채혈(안와 정맥 또는 경정맥)하여 항응고제(K3EDTA 내지 헤파린)를 처리하여 원심분리(12,000 rpm, 3분, 4℃)하고 혈장을 분리하였다. 상기와 같이 분리된 혈장(혈장생체시료)은 급랭된 상태로 용역업체로부터 제공받았으며, 분석 전까지 초저온 냉동고(-80℃)에 보관하였다. 상기 혈장 내 다중 특이적 융합단백질은 상기 실시예 5.1과 동일한 ELISA 방법을 이용하여 측정하였다. 또한, 상기 측정값은 BA Calc 2007 분석 프로그램을 이용하여 분석하였다.

[1444] 그 결과, 도 32a 내지 도 32c에 나타낸 바와 같이, 마우스 혈액 내 BA-0109-012, BA-0109-016 및 BA-0109-018의 반감기(Half-life, t1/2)가 각각 평균 152.24시간, 154.07시간 및 157.64시간임을 확인할 수 있었다.

[1445] **실시예 11. 다중 특이적 융합단백질의 암 조직 내 분포 확인**

[1446] 다중 특이적 융합단백질의 생체 내 조직 분포를 확인하기 위하여 연구용역기관(APEX)에 의뢰하여 단층촬영 광학이미징 분석을 실시하였다.

[1447] 구체적으로, APEX에서 보유한 동결 인간 암세포주(JIMT-1 세포 또는 NCI-N87 세포)를 사용하였다. 상기 세포는 3일 내지 4일 간격으로 계대배양하며 세포의 생존율이 90%이상일 때 수득하여 마우스 한 마리 당 5×10^6 세포/50 uL/마우스의 농도로 이식 가능하도록 차가운 식염수(Saline)에 현탁하여 준비하였다.

[1448] 마우스는 BALB/c 누드 마우스(Nude mouse)를 사용하였다. 1주 안정화 후 6주령이 되었을 때, 준비된 세포(5×10^6 세포/50 uL) 및 매트리겔(Matrigel) 50 uL를 혼합한 혼합액(100 uL)을 마우스 옆구리(Flank)에 1회용 주사기를 이용하여 피하 이식하였다. 세포 이식 후, 종양이 성장하기 시작하면 종양의 장축 및 단축을 측정하여 하기 <수학식 I>을 이용하여 종양을 부피를 계산하였다. 투여 당일 Paired-matching 방법으로 종양의 부피가 200±20 ㎣ 내지 300±20 ㎣인 마우스를 선별하여 군 분리하였다.

[1449] <수학식 I>

[1450] 종양 부피(㎣)=(a×2b)/2, 이때, a는 단축이고, b는 장축이다.

[1451] 본 발명의 다중 특이적 융합단백질의 일 구체예인 표 44 내지 표 49에 기재된 다중 특이적 융합단백질 중 일부를 시험물질로 하여 완충용액(PBS; #SH30256.01, Hyclone)에 희석하고 각각 2.7 mg/kg 또는 4 mg/kg의 농도로 정맥내(Intravenous, i.v.) 주사로 단회(Single) 투여하였다. 이때, 대조군으로 완충용액(PBS; #SH30256.01, Hyclone)을 사용하였다. 시험물질 투여 전(-1 시간) 및 시험물질 투여 후 각 시간별(1, 2, 3, 4, 6, 24, 48, 72시간)로 이미지를 획득하였다. 마우스의 이미지는 마우스를 호흡 마취시킨 뒤 마우스의 등(dorsal) 부분이 촬영되도록 기기에 위치시켜 Whole body IVIS imaging을 수행하여 획득하였다. Labeling dye로 IRdye-800CW(Excitation: 774 nm, Emission: 789 nm)를 사용하였고, C mode로 2마리 또는 3 마리씩(그룹당) 측정하였다. 시험 종료 시, 종양 및 주요 장기(간, 폐, 신장, 비장, 심장)를 적출하여 IVIS 촬영을 통해 종양 및 각 기관 내 약물의 분포를 확인하였다. 획득된 이미지는 'Living Image® 4.7.3(64-bit, Perkin Elmer)'을 사용하여 분석하였다. 적출된 종양은 무게를 측정하고 사진 촬영을 실시하였다. 또한, 각각 군 분리 시점 및 시험 종료 시 각 개체의 체중을 측정하였다. 상기와 같이 측정된 결과를 도 33a 내지 도 34b에 나타내었다.

[1452] 도 33a는 HER2가 발현되는 NCI-N87 세포(인간 위암 세포주)를 피하에 이식하여 제작된 Xenograft 모델(CDX, cell-derived xenograft)로 종양크기가 310±55 ㎣가 되었을 때 각 시험물질의 투여(2.7 mg/kg)를 시작하였고, 각 시험물질 투여 전 및

투여 후 4시간째에 IVIS 이미지를 분석하였다. 그 결과, 다중 특이적 융합단백질에 포함된 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)의 종류에 따라 장기 분포가 상이하게 관찰되었다. 구체적으로, Y065를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 TD-0102-005-CW 투여군의 경우, 신장(Kidney)에서의 형광이 강하게 관찰되었고, S001를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 TD-0102-002-CW 투여군에서는 상대적으로 낮은 형광 세기를 나타내었다. 또한, Y829를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 TD-0102-009-CW 투여군의 경우 종양 조직에서 형광 관찰되었다.

[1453] 도 33b는 HER2가 발현되는 JIMT-1 세포(인간 유방암 세포주)를 이식한 CDX 모델로 종양 크기가 197±15 ㎣가 되었을 때, 각 시험물질의 투여(3 mg/kg, 4 mg/kg)를 시작하였고, 각 시험물질 투여 후 24시간째 IVIS 이미지를 분석하였다. 그 결과, 단일 항체 AD-02-CW(3 mg/kg 투여) 투여군에서는 전신 및 종양에서 형광이 강하게 관찰되었다. 반면 Y829를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 TD-0102-009-CW(이 경우, PRS2) 투여군 또는 TD-0102-015-CW(이 경우, PRS0) 투여군에서는 전신적인 형광 세기는 약하게 관찰되었으나 종양 조직에서는 강한 형광이 관찰되었다.

[1454] 도 34a는 EGFR이 발현된 JIMT-1 세포를 이식한 CDX 모델로 종양 크기가 280±26 ㎣가 되었을 때 각 시험물질의 투여를 시작하였고, 각 시험물질 투여(3 mg/kg, 4 mg/kg) 후 시간별로 IVIS 이미지를 분석하였다. 그 결과, 단일 항체 AD-09-003-CW(3 mg/kg 투여) 투여군에서는 투여 후 초기 6시간 동안 전신적으로 강한 형광을 관찰할 수 있었다. 반면, Y829를 제1 도메인(UNIT1)으로 포함하는 TD-0109-003-CW 투여군에서는 상대적으로 전신적 형광 세기가 약하거나 검출되지 않았다. 시험물질 투여 후 날짜별로 IVIS 이미지를 관찰한 결과, 상기 AD-09-003-CW 투여군 및 TD-0109-003-CW 투여군에서 모두 종양 조직에서 강한 형광이 관찰되었다. 또한, 상기 시험물질을 투여한 뒤 72시간째 적출된 종양 조직 및 각 장기의 IVIS 이미지를 관찰한 결과, AD-09-003-CW 투여군과 비교하여 TD-0109-003-CW 투여군의 비병변 장기(폐, 신장 및 비장)에서는 형광이 약하게 관찰되었으나 종양 조직에서는 강한 형광이 관찰되었다. 이때, 개체의 체중 감소 등을 포함한 병리학적 소견은 나타나지 않았다.

[1455] 상기 결과를 통해서 ReleaDome의 제1 도메인(UNIT1)은 제2 도메인(UNIT2)의 항원 결합력을 차폐함과 동시에 암 조직 주변의 미세혈관을 표적화 하여 약물 운송을 촉진할 수 있음을 확인하였다. 따라서, ReleaDome는 전신성 약물 독성 및 비병변 조직 내의 약물 축적을 감소시키고, 암 조직 특이적으로 약물을 축적을 촉진할 수 있다.

[1456] **실시예 12. 다중 특이적 융합단백질의 *In vivo* 독성 분석**

[1457] 연구용역기관(APEX)에 의뢰하여 다중 특이적 융합단백질의 생체 내 독성(안전성)을 평가하였다. 독성 평가는 BALB/c-nude 마우스 또는 원숭이에 시험물질을 투여한 뒤, 시간에 따른 혈액학적 변화를 분석하는 것으로 수행되었다.

[1458] 마우스 혈액학적 분석을 위하여, 시험물질을 정해진 농도 및 용량-용법에 따라 정맥 내 투여하고, 첫 채혈 시점부터 시험 종료 시까지 모든 개체의 체중을 1주에 2회씩 측정하였다. 또한, 각 개체의 혈액은 시험물질 투여 3일 전 및 투여 후 4일차에 안와 채혈로 채취하였고, 시험 종료일(11일차)에는 심장 채혈하여 채취하였다. 채취한 혈액을 항응고제와 혼합한 뒤 혈구분석기(#ADIVA 2120i, SIMENS)를 이용하여 혈액 내 Total WBC, Total RBC, Platelet, Hemoglobin 및 Reticulocyte을 분석하였다. 본 실험에서는 다중 특이적 융합단백질인 BA-0107-005를 시험물질로 하여 28 mg/kg의 농도로 단회 투여하였고, 항-CD47 단일 항체인 MA-07-001은 CD47을 양성 대조군으로 하여 20 mg/kg의 농도(BA-0107-005와 동일한 분자수로 투여됨)로 단회 투여하였다.

[1459] 그 결과, 도 35에 나타낸 바와 같이, MA-07-001 투여군에서는 투여 후 4일째에 망상적혈구(Reticulocyte)의 증가가 관찰되었고, 투여 후 11일째에 혈소판(Platelet) 감소가 관찰되었다. 또한, 투여 11일차에 일부 개체에서 채혈된 혈액의 점성이 증가되었고, 백혈구(WBC) 수치가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 반면, BA-0107-005 투여군의 경우, MA-07-001 투여군과 비교하여 투여 후 4일째에 망상적혈구의 증가는 약 50% 정도 적은 것을 확인하였다. 또한, 투여 후 11일째에도 혈소판 감소 및 혈액 점성 증가 현상이 관찰되지 않았다. 이때, 채취된 혈액 내 혈구분석 결과(Total WBC, Total Platelet 및 Reticulocyte)는 도 35에 나타내었다.

[1460] 상기 결과는 항-CD47 단일 항체의 경우, 적혈구(RBC) 또는 혈소판을 용해하여 혈액 독성을 일으킬 수 있는 반면, ReleaDome은 제2 도메인(UNIT2)의 CD47 단백질에 대한 결합력을 비병변 환경에서 차폐할 수 있어 혈액 독성 및 전신성 독성을 낮출 수 있음을 시사한다.

[1461] **실시예 13. 다중 특이적 융합단백질의 마우스 모델 항암 활성 평가**

[1462] 연구용역기관(디티앤씨알오, APEX, 내지 키프론바이오)에 의뢰하여 이종 이식 종양 마우스 모델을 이용하여 다중 특이적 융합단백질의 동물 수준의 항암 활성을 확인하였다.

[1463] 구체적으로, 각 연구용역기관이 보유하고 있는 인간 유래 암세포주를 매트리겔과 동량으로 섞어 Athymic nude 또는 BALB/c nude 마우스의 옆구리(Flank)의 피하에 이식하였다. 종양의 부피는 상기 실시예 11과 동일한 방법으로 계산하였고, 투여 당일 Paired-matching 방법으로 종양의 부피가 조건에 맞는 마우스를 선별하여 군 분리하였다. 시험물질은 정해진 투여 농도로 정맥내(Intravenous, i.v.) 주사로 단회(Single) 투여하였다. 시험물질 투여 후 종양 부피 및 임상 증상을 1주에 2회 측정하였고, 종양의 성장 억제율(TGI, Tumor growth inhibition)을 <수학식 II>를 이용하여 계산하였다.

[1464] <수학식 II>

[1465] 종양 성장 억제율(TGI: IR(%)=(1-T/C)×100

[1466] 이때, T는 시험물질 투여군 및 양성대조군의 종양 무게의 평균값이고, C는 음성대조군의 종양 무게이다.

[1467] 관찰 기간이 종료되면 각 개체들을 안락사하여 각각의 종양 조직을 적출한 뒤 무게를 측정한 뒤 사진 촬영하였다. 시험기간 중 획득된 모든 데이터는 엑셀 양식에 기록하였다.

[1468] 도 36a 및 도 36b에 나타낸 바와 같이, HER2가 발현되어 있는 NCI-N87 세포(인간 위암 세포주) CDX 모델에서 각 시험물질을 0.02 umol/kg(단일 항체 기준으로 3 mg/kg, 다중 특이적 융합단백질-DVD-Ig 형태 기준으로 4 mg/kg)의 농도로 단회 정맥 내 투여한 뒤 날짜별로 종양 크기 및 종양의 무게(투여 62일차)을 측정한 결과를 나타낸 것이다. 각 군당 5마리의 종양 부피 및 종양 무게를 측정한 결과, 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체의 항암 활성을 확인할 수 있었다. 상기 항암 활성은 케사일라(Kadcyla, T-DM1)와 비교하여 더욱 우수하였으며 병리학적 소견도 관찰되지 않았다.

[1469] 도 37a 및 도 37b는 EGFR이 발현되어 있는 MDA-MB-231 세포(인간 삼중 음성 유방암 세포주) CDX 모델에서 각 시험물질(다중 특이적 융합단백질-약물 접합체)을 0.033 umol/kg(단일 항체 기준으로 5 mg/kg)의 농도로 정맥 내 단회 투여한 뒤 종양 크기 및 개체군의 체중을 측정한 결과를 나타낸 것이다. 그 결과, 단일 항체-약물 접합체(AD-09-003) 및 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체는 유사한 수준의 항암 활성을 나타내었다. 또한, 상기 시험물질 투여군에서 체중 감소 등의 병리학적인 소견은 관찰되지 않았다.

[1470] 도 38a 및 도 38b는 HER2가 발현되는 JIMT-1 CDX 세포(인간 유방암 세포주) 모델에서 단일 항체-약물 접합체(0.0338 umol/kg 기준으로 5 mg/kg) 또는 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체(0.0175 umol/kg 기준으로 3.5 mg/kg)를 투여한 뒤, 날짜별 종양의 크기 및 개체군의 체중을 측정한 결과를 나타낸 것이다. 그 결과, 단일 항체-약물 접합체의 투여 농도와 비교하여 절반의 농도로 투여하였음에도 불구하고 다중 특이적 융합단백질-약물 접합체는 단일 항체-약물 접합체와 유사한 수준의 항암 활성을 나타내었다. 또한, 상기 다중 특이적 융합단백질 투여군에서 체중 감소 등의 병리학적인 소견은 관찰되지 않았다.

[1471] 상기 결과를 통해, ReleaDome이 포함된 다중 특이적 융합단백질은 다양한 암종의 이종 이식 종양 마우스 모델에서 병리학적 이상 징후 없이 항암 활성을 나타낼 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1472] 본 발명에 의한 ReleaDome을 포함하는 다중 특이적 융합단백질은 ReleaDome의 제2 도메인에 대한 항원 결합 차폐능을 통하여 혈액 독성을 비롯하여 전신성 독성을 낮출 수 있는 가능성을 보여주었다. 또한, 상기 ReleaDome의 질환 부위 특이적 약물 운송능력은 약물 분자를 질환 부위에 특이적으로 운송하여 농축시킴으로써 저용량의 약물 투여로도 우수한 항암 활성을 나타낼 수 있는 가능성을 보여주었다.

청구범위

[청구항 1] 제1 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제1 도메인; 및 면역 조절자 또는 제2 표적에 특이적으로 결합하는 부위를 포함하는 제2 도메인; 을 포함하는 융합단백질로서,
제1 표적은 질환 부위의 혈관세포 또는 기저세포에 과발현된 단백질이며,
제2 표적은 암 세포 또는 면역세포의 표면에 과발현되거나 분비되는 단백질인 것인, 융합단백질.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 제1 도메인은 비질환 부위에서 제2 도메인을 차폐하거나, 및/또는 질환 부위에서 절단되어 제2 도메인의 활성을 유도하는 것을 특징으로 하는, 융합단백질.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 제1 도메인은 Annexin A1, Albumin, App2, B7H3, Cav-1, CD36, EphA2, EphA3, EphB1, FAPα(Fibroblast activation protein alpha), ICAM1, Integrins, KDR(VEGF2), TEM8, TSP-1, ED-B, Endothelin-1, Endoglin(CD105), VEGFR1(FLT1), PDGFR, PSMA 및 VCAM-1으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 단백질에 결합하는 부위를 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 제1 도메인은 항체 또는 이의 단편, 리간드 또는 이의 단편 및 수용체 또는 이의 단편, 펩타이드 및 압타머로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 융합단백질.

[청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 제1 도메인은 항체 또는 이의 단편인 것인, 융합단백질.

[청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 제1 도메인은
서열번호 277, 284, 291, 298, 304, 310, 320, 326, 332, 336, 338, 344, 355, 370, 382, 392, 396, 398, 405, 411, 417, 420, 427, 432, 436, 441, 444, 449, 456, 460, 465, 470, 475, 478 및 489로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1,
서열번호 279, 286, 293, 300, 305, 322, 328, 334, 340, 346, 351, 357, 365, 372, 378, 386, 394, 400, 406, 413, 422, 429, 434, 442, 446, 451, 458, 462, 467, 472, 480, 486, 491, 494, 495, 496, 497 및 498로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및
서열번호 281, 288, 295, 302, 307, 312, 317, 324, 330, 342, 348, 353, 359, 361, 362, 374, 380, 388, 402, 408, 415, 424, 453 및 492로 이루어진 군에서

선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역; 및
서열번호 500, 512, 525, 531, 538, 551, 557, 564, 570, 575, 580, 592, 595, 599, 603, 608, 616, 621, 625, 631, 636, 645, 651, 654, 659, 667, 670, 675, 678, 684, 690, 698, 704, 708, 711 및 714로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1,
서열번호 502, 508, 514, 523, 527, 533, 540, 547, 553, 559, 566, 582, 587, 609, 617, 632, 639, 647, 663, 680, 685 및 716으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및
서열번호 504, 510, 516, 529, 535, 542, 544, 549, 555, 561, 568, 572, 578, 584, 586, 588, 590, 597, 602, 606, 611, 613, 619, 624, 627, 630, 634, 641, 643, 649, 653, 662, 665, 669, 673, 674, 682, 687, 689, 693, 696, 697, 718 및 719로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 7] 제4항에 있어서,
상기 제1 도메인은
서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 504의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A1);
서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 288의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 508의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A2);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 516의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A3);
서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2 및 서열번호 504의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A4);
서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 307의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 523의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A5);
서열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 525의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 527의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 529의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A6);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 531의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 533의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 535의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A7);
서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 324의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 538의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 542의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A8);
서열번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 330의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 500의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 502의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 544의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A9);
서열번호 332의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 334의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 547의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 549의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A10);

서열번호 336의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 551의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 553의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 555의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A11);
서열번호 338의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 340의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 557의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 561의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A12);
서열번호 344의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 564의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 568의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A13);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 353의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 570의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 555의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A14);
서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 357의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 572의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A15);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 575의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 578의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A16);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 362의 아미노산 서열을 포

함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 584의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A17);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 365의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 586의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A18);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 587의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 588의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A19);
서열번호 370의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 372의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 374의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 564의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 590의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A20);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 592의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 572의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A21);
서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 378의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 380의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 595의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 597의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A22);
서열번호 382의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2 및 서열번호 572의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A23);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 599의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A24);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 386의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 388의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 603의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 606의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A25);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 608의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 611의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A26);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 613의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A27);
서열번호 392의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 394의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 616의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 617의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 619의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A28);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 621의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A29);

서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 608의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 624의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A30);
서열번호 396의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 625의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 627의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A31);
서열번호 398의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 400의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 402의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 625의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 630의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A32);
서열번호 405의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 406의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 408의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 631의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 632의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 634의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A33);
서열번호 411의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 636의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 639의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 641의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A34);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 603의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 643의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A35);
서열번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 424의 아미노산 서열을 포

함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 645의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 647의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 649의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A36);
서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 651의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 653의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A37);
서열번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 654의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A38);
서열번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 624의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A39);
서열번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 659의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 582의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 662의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A40);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 531의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 663의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 665의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A41);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 667의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2 및 서열번호 669의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A42);
서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 670의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 673의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A43);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 674의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A44);
서열번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 675의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 553의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 643의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A45);
서열번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 678 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A46);
서열번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 684의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 685의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 687의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A47);
서열번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 689의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A48);

서열번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 690의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 693의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A49);
서열번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 696의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A50);
서열번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 697의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A51);
서열번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 698의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 627의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A52);
서열번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 514의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 696의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A53);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 704의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A54);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포

함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A55/A69/A77/A77-1/A79/A82);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 711의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A56);
서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 678의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 682의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A57);
서열번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 714의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 716의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 718의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A58);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 719의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A59);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 609의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 719의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A60);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A61/A62);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A63);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A64/A65);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 497의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A66); 또는
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 498의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A67/A68);을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 제1 도메인은
서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A1),
서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A2),
서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A3),
서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A4),
서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A5),

서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A6),
서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A7),
서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A8),
서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A9),
서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A10),
서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A11),
서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A12),
서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A13),
서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A14),
서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A15),
서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A16),
서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A17),
서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A18),
서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A19),
서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A20),
서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A21),
서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A22),
서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A23),
서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A24),

서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A25),
서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A26),
서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A27),
서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A28),
서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A29),
서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A30),
서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A31),
서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A32),
서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A33),
서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A34),
서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A35),
서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A36),
서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A37),
서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A38),
서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A39),
서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A40),
서열번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A41),
서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A42),
서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A43),

서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A44),
서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A45),
서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A46),
서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A47),
서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A48),
서열번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A49),
서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A50),
서열번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A51),
서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A52),
서열번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A53),
서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A54),
서열번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A55/A82),
서열번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A56),
서열번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A57),
서열번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A58),
서열번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A59),
서열번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A60),
서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A61),
서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A62),

서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A63),
서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A64),
서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A65),
서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A66),
서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A67),
서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A68),
서열번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A69/A77/A77-1), 또는
서열번호 143의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A79)을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 9] 제5항에 있어서,
상기 항체 단편은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역(A78)을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 중쇄 가변영역은 서열번호 142의 아미노산 서열(A78)을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 11] 제5항에 있어서,
상기 제1 도메인은
서열번호 721의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 723의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 725의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 763의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 765의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 767의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A70/A81);
서열번호 727의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 729의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 731의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 770의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 772의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2 및 서열번호 774의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A71);
서열번호 733의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 735의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 736의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 775의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 778의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A72);
서열번호 738의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 740의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 742의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 781의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 784의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A73);
서열번호 745의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 747의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 749의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 786 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 788의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 790의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A74);
서열번호 751의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 753의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 755의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 792의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 794의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 796의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(A75); 또는
서열번호 757의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 759의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 761의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 799의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역을 포함하는 것인(A76), 융합단백질.

[청구항 12] 제11항에 있어서,
서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A70/A81),
서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A71),

서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A72),
서열번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A73),
서열번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A74),
서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A75), 또는
서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(A76)을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 13] 제4항에 있어서,
제1 도메인은 펩타이드인 것인, 융합단백질.

[청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 제1 도메인은 서열번호 145의 아미노산 서열(A80/A80-1)을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 15] 제1항에 있어서,
상기 면역 조절자는 사이토카인 또는 케모카인 또는 이들의 단편인 것인, 융합단백질.

[청구항 16] 제1항에 있어서,
제2 도메인은 4-1-BB, 5T4, ACE, ADAM9, ADRB3, AKAP4, ALK, ANXA1, ANXA2, ANXA5, ASCT2, AXL, B7H3, B7H4, BCL2, BCMA, CA125, CA6, CA9, CCL11, CCR5, CEN106, CD2, CD4, CD5, CD15, CD16, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD25, CD27, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD41, CD44, CD44v6, CD46, CD48, CD51, CD52, CD54, CD56, CD62, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD79, CD80, CD90, CD97, CD99, CD105, CD117, CD123, CD133, CD135, CD138, CD142, CD163, CD171, CD205, CD242, CD319, CD352, CDCP1, CEA, CLDN3, CLDN6, CLDN9, CLDN18.2, CXCR2, CXCR4, CXCR5, CFC1B, CEACAM5, CEACAM6, c-Met, c-Kit, CTLA4, DLL3, DLK-1, DR5, DPEP3, Dectin-2, ED-B, EGFR, Endothelin-1, Endoglin, ENPP3, EpCAM, EphA2, ETA, FAPα, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FRα, GD2, GD3, GloboH, GPC3, GPR20, GPRC5D, HER2, HER3, ICAM1, ICAM2, ICOS-L, IGF-1R, KAAG-1, L1CAM, LCK, LGR5, LIV-1, LRRC15, LY6E, MAGE, Mesothelin, MUC1, MUC16, MMP-14, NCAM1, Nectin-4, Notch3, NaPi2b, PDGFR, PD-L1, PD-L2, PSCA, PSMA, PTK7, RAGE-1, RANKL, RNF43, RON, ROR1, ROR2, SAP-1, SLAMF7, SLC44A4, Survivin, SAIL, STn, SSEA-4, SEZ6, SLC44A4, SLTRK6, TEM1, TEM8, TM4SF1, TNFLYPD3, TF, TIE2, TIM-1, TRAC, TROP-2,

VEGFR1(FLT1), VEGFR2(KDR), VCAM-1, VSIG4, VISTA 및 XAGE-1로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나에 결합하는 부위를 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 17] 제1항에 있어서,
상기 제2 도메인은 항체 또는 이의 단편, 리간드 또는 이의 단편, 및 수용체 또는 이의 단편으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 융합단백질.

[청구항 18] 제17항에 있어서,
상기 제2 도메인은 항체 또는 이의 단편인 것인, 융합단백질.

[청구항 19] 제18항에 있어서,
제2 도메인은
서열번호 802의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 804의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 806의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C1/C2);
서열번호 809의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 811의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 813의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C3/C4);
서열번호 815의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 817의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 819의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 929의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C5/C6);
서열번호 821의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 823의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 825의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 932의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 934의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 936의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C7/C8);
서열번호 829의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 832의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 834의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 939의 아미노

산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 941의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 943의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C9/C10);
서열번호 838의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 840의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 842의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C11/C12/C30);
서열번호 844의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 846의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 848의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 937의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C13/C14);
서열번호 850의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 852의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 854의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 948의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 949의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 951의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C15);
서열번호 855의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 952의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 954의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C16);
서열번호 757의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 759의 미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 761의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 799의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C17/C18);
서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 708의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 540의 아미노산 서열을 포함하는

LCDR2 및 서열번호 602의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C19);
서열번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 957의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 958의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 960의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C20);
서열번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 962의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 964의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 966의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C21/C29);
서열번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 968의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 559의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 971의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C22);
서열번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 973의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C23);
서열번호 721의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 723의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 725의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 763의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 765의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 767의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C24);
서열번호 751의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 753의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 755의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 792의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 794의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 796의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C25);

서열번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 975의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 977의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 979의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C26);
서열번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 580의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 566의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 981의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C27);
서열번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 680의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 984의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C28/C31); 또는
서열번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 986의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 989의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변영역(C33);을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 20] 제19항에 있어서,
상기 제2 도메인은
서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C1),
서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C2),
서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C3),
서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C4),
서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C5),
서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C6),

서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C7),
서열번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C8),
서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C9),
서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C10),
서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C11/C30),
서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C12),
서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C13),
서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C14),
서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C15),
서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C16),
서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C17),
서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C18),
서열번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C19),
서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C20),
서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 221의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C21),
서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C22),
서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C23),
서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C24),
서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C25),

서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C26),
서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C27),
서열번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C28/C32),
서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C29),
서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C31), 또는
서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역(C33)을 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 21] 제1항에 있어서,
상기 제1 도메인 및 제2 도메인은 링커로 연결되는 것인, 융합단백질.

[청구항 22] 제21항에 있어서,
상기 링커는 절단형 링커 또는 비절단형 링커인 것인, 융합단백질.

[청구항 23] 제21항에 있어서,
상기 절단형 링커는 서열번호 159 내지 서열번호 176 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나를 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 24] 제1항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (I) 및 (II)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-C' (I);
N'-T1"-((L1)a-CR2)b-(L2")-I1"-((L3)c-CR4)d-C' (II)
이때, 상기 구조식 (I) 및 (II)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 T1"은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 T1' 및 T1"은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,
상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I1"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

상기 I1' 및 I1"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,
상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 L1, L2', L2" 및 L3는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때 L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형이며,
상기 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[청구항 25] 제1항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (IV) 및 (V)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-C' (IV);
N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)
이때, 상기 구조식 (IV) 및 (V)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,
상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,
상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 L7 및 L8은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 f, g, h 및 z는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[청구항 26] 제24항 또는 제25항에 있어서,
상기 융합단백질은 항암제를 추가로 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 27] 제26항에 있어서,
상기 항암제는 링커를 통해 융합단백질에 연결된 것인, 융합단백질.

[청구항 28] 제27항에 있어서,
상기 링커는 비절단형 링커 또는 절단형 링커인 것인, 융합단백질.

[청구항 29] 제1항에 있어서,

상기 융합단백질은 Fc 영역 또는 이의 변이체를 추가로 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 30] 제29항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (I') 및 (II)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-Fc 영역 또는 이의 변이체-C' (I'); 및
N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)
이때, 상기 구조식 (I') 및 (II)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 T1''은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 T1' 및 T1''은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,
상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I1''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I1' 및 I1''은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,
상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 L1, L2', L2'', L3 및 L5는 펩타이드 링커이며, L2' 및 L2''은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[청구항 31] 제29항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (IV') 및 (V)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L9)-Fc 영역 또는 이의 변이체-C' (IV');
N'-I2''-((L8)f-CR2)h-C' (V)
이때, 상기 구조식 (IV') 및 (V)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,
상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,
상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 L7, L8 및 L9는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 f, g 및 h는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[청구항 32] 제30항 또는 제31항에 있어서,
상기 융합단백질은 항원 결합 부위를 추가로 포함하는 것인, 융합단백질.

[청구항 33] 제32항에 있어서,
상기 항원 결합 부위는 링커를 통해 융합단백질에 연결된 것인, 융합단백질.

[청구항 34] 제32항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (I") 및 (II)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-Fc 영역 또는 이의 변이체-(L6)e-O-C' (I"); 및
N'-T1"-((L1)a-CR2)b-(L2")-I1"-((L3)c-CR4)d-C' (II)
이때, 상기 구조식 (I") 및 (II)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 T1"은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 T1' 및 T1"은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,
상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I1"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

상기 I1' 및 I1"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,
상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 O는 항원 결합 부위이며,
상기 L1, L2', L2", L3, L5 및 L6은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이며, 이때, L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 a, b, c, d 및 e는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[청구항 35] 제32항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (IV") 및 (V)를 포함하는 것인, 융합단백질.
N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L9)-Fc 영역 또는 이의 변이체-(L10)i-P-C' (IV");
N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)
이때, 상기 구조식 (IV") 및 (V)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,
상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,
상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 P는 항원 결합 부위이며,
상기 L7, L8, L9 및 L10은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 f, g, h 및 i는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[청구항 36] 제30항, 제31항, 제34항 및 제35항으로 이루어진 군에서 선택되는 두 개의 융합단백질이 결합된 융합단백질 이량체.

[청구항 37] 제36항에 있어서,

상기 융합단백질 이량체는 동종이량체 또는 이종이량체인 것인, 융합단백질 이량체.

[청구항 38] 제30항, 제31항, 제34항 및 제35항으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 융합단백질; 및 하기 구조식 (VI) 및 (VII)을 포함하는 융합단백질이 결합된 융합단백질 이량체:

N'-I3'-(L11)k-CR1-(L12)-Fc 영역 또는 이의 변이체-((L13)l-V)m-C' (VI); 및

N'-I3''-(L11)k-CR2-C' (VII)

이때, 상기 구조식 (VI) 및 (VII)에 있어서,

상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

상기 I3'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,

상기 I3''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,

상기 I3' 및 I3''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I3)를 형성하며,

상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,

이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,

상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,

상기 CL은 경쇄 불변영역이며,

상기 V는 항원 결합 부위,

상기 L11, L12 및 L13은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고,

상기 k, l 및 m은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[청구항 39] 제30항, 제31항, 제34항 및 제35항으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 융합단백질; 및 하기 구조식 (VIII)을 포함하는 융합단백질이 결합된 융합단백질 이량체:

N'-I3'''-(L14)-Fc 영역 또는 이의 변이체-((L15)n-W)o-C' (VIII)

이때, 상기 구조식 (VIII)에 있어서,

상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,

상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

상기 I3'''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 항체 단편이고,

상기 W는 항원 결합 부위이며,

상기 L14 및 L15는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고,

상기 n 및 o는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[청구항 40] 제1항에 있어서,

상기 융합단백질은 제30항 또는 제31항의 융합단백질의 Fc 영역 또는 이의 변이체가 항원 결합 부위로 치환된 것인, 융합단백질.

[청구항 41] 제40항에 있어서,

상기 항원 결합 부위는 항체의 중쇄 가변영역 또는 경쇄 가변영역인 것인, 융합단백질.

[청구항 42] 제41항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (I''') 및 (II)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-(L18)s-Q'-C' (I''');
및
N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)
이때, 상기 구조식 (I''') 및 (II)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 T1''은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 T1' 및 T1''은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,
상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I1''은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I1' 및 I1''은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,
상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 Q'은 제3 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH)이고,
상기 L1, L2', L2'', L3, L5 및 L18은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이며,
이때, L2' 및 L2''은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 a, b, c, d 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 b 및 d는 동일하다.

[청구항 43] 제41항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (I'''') 및 (II)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T1'-((L1)a-CR1)b-(L2')-I1'-((L3)c-CR3)d-(L5)-(L18)s-Q''-C' (I'''');
및
N'-T1''-((L1)a-CR2)b-(L2'')-I1''-((L3)c-CR4)d-C' (II)
이때, 상기 구조식 (I'''') 및 (II)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,

상기 T1'은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 T1"은 제1 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 T1' 및 T1"은 결합하여 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(T1)를 형성하고,
상기 I1'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I1"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I1' 및 I1"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I1)를 형성하며,
상기 CR1, CR2, CR3 및 CR4는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않고, CR3 및 CR4는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 Q"은 제 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 L1, L2', L2", L3, L5 및 L18은 각각 독립적으로 펩타이드 링커이며,
이때, L2' 및 L2"은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 a, b, c, d 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 b 및 d는 동일하다.

[청구항 44] 제42항 또는 제43항에 있어서,
상기 제42항의 Q' 및 제43항의 Q"은 결합하여 제3 표적에 결합하는 항체의 항원 결합 부위(Q)를 형성하는 것인, 융합단백질.

[청구항 45] 제44항에 있어서,
상기 제3 표적은 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질인 것인, 융합단백질.

[청구항 46] 제41항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (IV"') 및 (V)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L9)-(L19)t-S'-C' (IV"');
N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)
이때, 상기 구조식 (IV"') 및 (V)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,

상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,
상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 S'은 제4 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변영역(VH)이고,
상기 L7, L8, L9 및 L19는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 f, g, h 및 t는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[청구항 47] 제41항에 있어서,
상기 융합단백질은 하기 구조식 (IV"") 및 (V)를 포함하는 것인, 융합단백질:
N'-T2-(L7)-I2'-((L8)f-CR1)g-(L10)-S"-C' (IV"");
N'-I2"-((L8)f-CR2)h-C' (V)
이때, 상기 구조식 (IV"") 및 (V)에 있어서,
상기 N'은 융합단백질의 N 말단이고,
상기 C'은 융합단백질의 C 말단이며,
상기 T2는 제1 표적에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 항체 단편이고,
상기 I2'은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 중쇄 가변영역(VH) 또는 경쇄 가변영역(VL)이고,
상기 I2"은 제2 표적에 특이적으로 결합하는 경쇄 가변영역(VL) 또는 중쇄 가변영역(VH)이며,
상기 I2' 및 I2"은 결합하여 제2 표적에 특이적으로 결합하는 결합 부위(I2)를 형성하며,
상기 CR1 및 CR2는 각각 독립적으로 CH1 또는 CL이며,
이때, CR1 및 CR2는 동일하지 않으며,
상기 CH1은 중쇄 불변영역이고,
상기 CL은 경쇄 불변영역이며,
상기 S"은 제4 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변영역(VL)이고,

상기 L7, L8, L10 및 L19는 각각 독립적으로 펩타이드 링커이고, 이때, L7은 절단형 또는 비절단형 링커이며,
상기 f, g, h 및 t는 각각 독립적으로 0 또는 1이며, 이때 g 및 h는 동일하다.

[청구항 48] 제46항 또는 제47항에 있어서,
상기 제46항의 S' 및 제47항의 S"은 결합하여 제4 표적에 결합하는 항원 결합 부위(S)를 형성하는 것인, 융합단백질.

[청구항 49] 제48항에 있어서,
상기 제4 표적은 질환 부위의 표적세포에 과발현되거나 특이적으로 발현 또는 활성화되어 있는 단백질인 것인, 융합단백질.

[청구항 50] 제42항 또는 제46항의 융합단백질; 및 제43항 또는 제47항의 융합단백질이 결합된 융합단백질 이량체.

[청구항 51] 제1항 내지 제35항 및 제40항 내지 제49항 중 어느 한 항의 융합단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

[청구항 52] 제36항 내지 제39항 및 제50항 중 어느 한 항의 융합단백질 이량체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

[청구항 53] 제51항 또는 제52항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[청구항 54] 제53항의 벡터가 도입된 형질전환 세포.

[청구항 55] i) 제54항의 형질전환 세포를 배양하는 단계; 및
ii) 상기 세포 배양액에서 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 수득하는 단계를 포함하는, 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 제조하는 방법.

[청구항 56] 하기의 구조식 (IX)를 포함하는 융합단백질-약물 접합체:
X-[(L16)-Y]p (IX)
이때, 상기 구조식 (IX)에 있어서,
상기 X는 제24항, 제25항, 제30항, 제31항, 제34항, 제35항 및 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 융합단백질이며,
상기 Y는 약물이고,
상기 L16은 링커이며,
상기 p는 0 또는 1이다.

[청구항 57] 제56항에 있어서,
상기 약물은 항암제인 것인, 융합단백질-약물 접합체.

[청구항 58] 하기의 구조식 (IX')을 포함하는 융합단백질 이량체-약물 접합체:
X'-[(L17)-Z]q (IX')
이때, 상기 구조식 (IX')에 있어서,
상기 X'은 제36항 내지 제39항 및 제50항 중 어느 한 항의 융합단백질 이량체이며,
상기 Z는 약물이고,
상기 L17은 링커이며,
상기 q는 0 또는 1이다.

[청구항 59] 제58항에 있어서,
상기 약물은 항암제인 것인, 융합단백질 이량체-약물 접합체.

[청구항 60] 제1항의 융합단백질; 제36항 내지 제39항 및 제50항 중 어느 한 항의 융합단백질 이량체; 제56항의 융합단백질-약물 접합체; 또는 제58항의 융합단백질 이량체-약물 접합체를 유효성분으로 포함하는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 61] 제60항에 있어서,
상기 질환은 암 또는 퇴행성 뇌질환인 것인, 약학 조성물.

[청구항 62] 제61항에 있어서,
상기 암은 위암, 간암, 폐암, 대장암, 유방암, 전립선암, 담낭암, 방광암, 신장암, 식도암, 피부암, 직장암, 골육종, 다발성골수종, 신경교종, 난소암, 췌장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 후두암, 고환암, 중피종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 뇌종양, 신경모세포종, 망막 모세포종, 두경부암, 침샘암 및 림프종으로 이우러진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 약학 조성물.

[청구항 63] 제61항에 있어서,
상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨병, 헌팅턴병, 경도인지장애(Mild cognitive impairment), 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 다운증후군, 아밀로이드성 뇌졸증(Stroke), 전신성 아밀로이드병, 더취(Dutch)형 아밀로이드증, 니만-픽병, 노인성 치매, 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis), 척수소뇌성 운동실조증(Spinocerebellar atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 프리드리히 보행실조(Friedrich's ataxia), 마차도-조셉 병(Machado-joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 근육긴장이상(Dystonia), 진행성 핵상마비(Progressive supranuclear palsy) 및 전두측두엽 치매(Frontotemporal dementia)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 약학 조성물.

[청구항 64] 서열번호 159, 160, 173 내지 176 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 절단성 펩타이드.

[청구항 65] 제64항에 있어서,
상기 절단성 펩타이드는 비질환 부위와 비교하여 질환 부위에서 특이적으로 과발현되거나 과활성된 단백질 분해효소에 의해 절단되는 것을 특징으로 하는 것인, 절단성 펩타이드.

[청구항 66] 제65항에 있어서,
상기 절단성 펩타이드는 MMP-2, MMP-9, uPA, MT-SP1, MMP-3, MMP-7 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 단백질 분해효소에 의해 절단되는 것인, 절단성 펩타이드.

[청구항 67] 제1항의 융합단백질; 제36항 내지 제39항 및 제50항 중 어느 한 항의 융합단백질 이량체; 제56항의 융합단백질-약물 접합체; 또는 제58항의 융합단백질 이량체-약물 접합체의 질환의 예방 또는 치료용 용도.

[청구항 68] 제1항의 융합단백질; 제36항 내지 제39항 및 제50항 중 어느 한 항의 융합단백질 이량체; 제56항의 융합단백질-약물 접합체; 또는 제58항의 융합단백질 이량체-약물 접합체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 질환의 예방 또는 치료 방법.