



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0126863
(43) 공개일자 2024년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7023399
(22) 출원일자(국제) 2022년12월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/082523
(87) 국제공개번호 WO 2023/130001
국제공개일자 2023년07월06일
(30) 우선권주장
63/295,213 2021년12월30일 미국(US)
63/349,305 2022년06월06일 미국(US)

(71) 출원인
애넥슨, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94005 브리즈번 시에라 포인트
파크웨이 1400, 빌딩 씨 2엔디 플로워
(72) 발명자
몽간, 앤
1400 시에라 포인트 파크웨이, 빌딩 C, 2층 브리
즈번, 캘리포니아 94005, 미국
에드록, 테드
184 아로요 로드 포레스트 놀스, 캘리포니아
94933 미국
카히르-맥파랜드, 엘렌
185 메이너드 스트리트 샌프란시스코, 캘리포니아
94112 미국
(74) 대리인
특허법인아이플레이

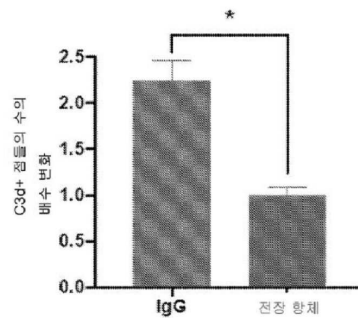
전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 발명의 명칭 헌팅턴병 치료용 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 헌팅턴병 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅턴병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계; 및 대상체에게 고전적 보체 경로의 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

G01N 33/6896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
G01N 2333/4716 (2013.01)
G01N 2800/2835 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

헌팅틴병 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅틴병을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계; 및 상기 대상체에게 고전적 보체 경로(classical complement pathway)의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 상승된 C4a 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 C4a 수준보다 더 높은, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 상승된 C4a 수준은 비슷한 연령의 정상 또는 건강한 대상체의 C4a 수준보다 더 높은, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 더 높은, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 기준 C4a 수준은 헌팅틴병 대상체로부터 유래한 샘플의 C4a 수준의 중앙값 이상의 값인, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 기준 C4a 수준은 비슷한 연령의 헌팅틴병 대상체로부터 유래한 샘플의 C4a 수준의 중앙값 이상의 값인, 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 기준 C4a 수준은 정상 또는 건강한 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a 수준의 75번째 백분위수 이상의 값인, 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 기준 C4a 수준은 비슷한 연령의 정상 또는 건강한 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a 수준의 75번째 백분위수 이상의 값인, 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정상 또는 건강한 대상체는 헌팅틴병에 걸리지 않은, 방법.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400% 또는 500% 더 높은, 방법.

청구항 11

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400% 또는 400%-500% 더 높은, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a/C4 비율은 정상 또는 건강한 대상체에서의 C4a/C4 비율보다 더 높은, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a/C4 비율은 비슷한 연령의 정상 또는 건강한 대상체에서의 C4a/C4 비율보다 더 높은, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 더 높은, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 기준 C4a/C4 비율은 헌팅턴병 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 중앙값 이상의 값인, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 기준 C4a/C4 비율은 비슷한 연령의 헌팅턴병 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 중앙값 이상의 값인, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 기준 C4a/C4 비율은 정상 또는 건강한 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 75번째 백분위수 이상의 값인, 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 기준 C4a/C4 비율은 비슷한 연령의 정상 또는 건강한 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 75번째 백분위수 이상의 값인, 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정상 또는 건강한 대상체는 헌팅턴병에 걸리지 않은, 방법.

청구항 20

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400% 또는 500% 더 높은, 방법.

청구항 21

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400% 또는 400%-500% 더 높은, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C4a 수준 또는 C4a/C4 비율은 뇌척수액(CSF) 또는 혈장에서 측정되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 상승된 미세신경섬유 경쇄(NfL) 수준을 가

지는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준보다 더 높은, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 상승된 NfL 수준은 비슷한 연령의 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준보다 더 높은, 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 NfL 수준은 기준 NfL 수준보다 더 높은, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 기준 NfL 수준은 약 100 pg/ml, 200 pg/ml, 300 pg/ml, 400 pg/ml, 500 pg/ml, 600 pg/ml, 700 pg/ml, 800 pg/ml, 900 pg/ml, 1000 pg/ml, 1100 pg/ml, 1200 pg/ml, 1300 pg/ml, 1400 pg/ml, 1500 pg/ml, 1600 pg/ml, 1700 pg/ml, 1800 pg/ml, 1900 pg/ml 또는 2000 pg/ml인, 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 NfL수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, 2000%, 3000%, 4000%, 또는 5000% 더 높은, 방법.

청구항 29

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400%, 400%-500%, 500%-600%, 600%-700%, 700%-800%, 800%-900%, 900%-1000%, 1000%-2000%, 2000% -3000%, 3000%-4000%, 또는 4000-5000% 더 높은, 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NfL 수준은 뇌척수액(CSF)에서 측정되는, 방법.

청구항 31

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NfL 수준은 혈장에서 측정되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 기준 NfL 수준은 약 1 pg/ml, 2 pg/ml, 3 pg/ml, 4 pg/ml, 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml, 또는 20 pg/ml인, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 상승된 NfL수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, 2000%, 3000%, 4000%, 또는 5000% 더 높은, 방법.

청구항 34

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 상승된 NFL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NFL 수준 또는 기준 NFL 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400%, 400%-500%, 500%-600%, 600%-700%, 700%-800%, 800%-900%, 900%-1000%, 1000%-2000%, 2000% -3000%, 3000%-4000%, 또는 4000-5000% 더 높은, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 C1q 억제제인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 C1q 억제제는 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제(gene editing agent)인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 항체는 항-C1q 항체인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 항체는 적어도 75 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 항체는 75 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 항체는 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 항체는 1일차에 그리고 5일차 또는 6일차에 75 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 항체는 추가로 2주마다 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 주 1회 투여되는, 방법.

청구항 45

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 격주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 46

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 월 1회 투여되는, 방법.

청구항 47

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 6주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 48

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 격월마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 49

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 적어도 3개월, 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 투여되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 항체는 6개월 동안 투여되는, 방법.

청구항 51

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-C1q 항체는 C1q와 자가항체(autoantibody) 사이 또는 C1q와 C1r 사이, 또는 C1q와 C1s 사이의 상호작용을 억제하는, 방법.

청구항 52

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-C1q 항체는 순환계 또는 조직으로부터 C1q의 제거를 촉진하는, 방법.

청구항 53

제37항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중특이적 항체, 항체 단편 또는 이의 항체 유도체인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디(diabody), 단일 사슬 항체 분자(single chain antibody molecule), 또는 단일 팔 항체 분자(single arm antibody molecule)인, 방법.

청구항 55

제37항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1, 서열 번호 6의 아미노산을 갖는 HVR-L2, 및 서열 번호 7의 아미노산을 갖는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 56

제37항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 HVR-H1, 서열 번호 10의 아미노산을 갖는 HVR-H2, 및 서열번호 11의 아미노산을 갖는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 57

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 4 및 35-38에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 95% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 도메인은 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1, 서열 번호 6의 아미노산을 갖는 HVR-L2, 및 서열 번호 7의 아미노산을 갖는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열 번호 4 및 35 내지 38에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 59

제37항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 8 및 31-34에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 95% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 HVR-H1, 서열 번호 10의 아미노산을 갖는 HVR-H2, 및 서열 번

호 11의 아미노산을 갖는 HVR-H3을 포함하는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열 번호 8 및 31 내지 34에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 61

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 단편은 서열 번호 39의 중쇄 Fab 단편 및 서열 번호 40의 경쇄 Fab 단편을 포함하는, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 C1r 억제제인, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 C1r 억제제는 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제(gene editing agent)인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 항체는 항-C1r 항체인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 항-C1r 항체는 C1r과 C1q 사이 또는 C1r과 C1s 사이의 상호작용을 억제하거나, 항-C1r 항체는 C1r의 촉매 활성을 억제하거나, 전구-C1r의 활성 프로테아제(protease)로의 가공을 억제하는, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 C1s 억제제인, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 C1s 억제제는 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 항체는 항-C1s 항체인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 항-C1s 항체는 C1s와 C1q 사이, C1s와 C1r 사이, 또는 C1s와 C2 또는 C4 사이의 상호작용을 억제하거나, 항-C1s 항체는 C1s의 촉매 활성을 억제하거나 전구-C1s의 활성 프로테아제(protease)로의 가공을 억제하거나 활성화된 형태의 C1s에 결합하는, 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 항체는 수팁리맵(sutimlimab)인, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 항-C1 복합체 항체이고, 선택적으로 항-C1 복합체 항체는 C1r 또는 C1s 활성화를 억제하거나 C2 또는 C4에 작용하는 이들의 능력을 차단하는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 항-C1 복합체 항체는 C1 복합체 내의 조합 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 조합 에피토프는 C1q와 C1s 모두; C1q와 C1r 모두; C1r과 C1s 모두; 또는 C1q, C1r 및 C1s 각각의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 C2 억제제인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 C2 억제제는 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제(gene editing agent)인, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 C3 억제제인, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 C3 억제제는 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제(gene editing agent)인, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 C3 억제제는 APL-9(Apellis) 또는 AMY-101(Amyndas)인, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고전적 보체 경로의 억제제는 C4 억제제인, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 C4 억제제는 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제(gene editing agent)인, 방법.

청구항 80

헌팅틴병 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅틴병을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계; 및 상기 대상체에게 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 가지는 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 항체는 1일차에 그리고 5일차 또는 6일차에 적어도 75 mg/Kg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 항체는 추가로 2주마다 100 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 특허 출원은 2022년 6월 6일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/349,305 및 2021년 12월 30일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/295,213에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 배경

[0004] 헌팅틴병(HD)은 무도병과 근긴장 이상, 인지 저하 및 정신 질환을 특징으로 하는 상염색체 우성 진행성 신경퇴행성 질환이다. 구체적인 유전자 돌연변이는 4번 염색체의 헌팅틴 유전자(Htt)에서 3개의 뉴클레오티드(시토신, 아데닌, 구아닌[CAG]) 반복의 확장을 포함한다. 불안정한 CAG 반복은 헌팅틴 단백질의 폴리글루타민(polyglutamine) 신장으로 번역된다. 발병 연령과 질환의 중증도는 Htt 유전자의 CAG 반복 수와 관련이 있는 것으로 밝혀졌으며, 가장 일찍 발병한 개체가 가장 큰 반복 수를 가진다. 헌팅틴 단백질의 정상적인 기능은 알려져 있지 않지만 현재의 이해는 확장된 폴리글루타민 서열을 갖는 돌연변이 단백질이 뇌 세포에 독성이 있다는 것을 뒷받침한다.

[0005] 일반적으로 HD 증상은 점진적으로 악화되며 예외없이 사망에 이른다. HD는 크게 세 단계로 구분되는 경우가 많다. 초기 단계의 HD 환자는 경미한 증상을 경험하지만 대체로 기능적이며 독립적으로 일하고 생활할 수 있다. 중기 HD에서 무도병, 인지 저하를 비롯한 환자의 증상이 더욱 두드러지며 일을 하거나 스스로를 돌볼 수 없을 수도 있다. 말기 HD에서 환자는 일상 생활의 모든 측면에 대한 지원이 필요하며 진행성 질환에서는 치매, 함구증, 근긴장이상 및 운동완서증이 두드러진다. 사망은 일반적으로 질환 발병 후 15-20년 이내에 발생하며 일반적으로 부동성, 감염, 특히, 폐렴 및 심장 질환의 합병증과 관련이 있다. 1996년에 처음 발표되고 1999년과 2005년에 개정된 통합 헌팅틴병 등급 척도(UHDRS)는 운동 기능, 인지, 행동, 독립성, 기능 능력 및 총 기능 능력을 평가하는 기준으로 헌팅틴병 환자의 단계를 결정하는 데 종종 사용된다.

[0006] 신경병리학적으로 HD는 주로 선조체와 대뇌 피질의 신경 세포 손실을 특징으로 한다. 기저핵의 선조체 내의 뉴런을 포함하여 특정 신경 세포 집단이 더 큰 영향을 받는다. HD 병태생리학에 관한 동물 모델에서 이해가 두드러졌음에도 불구하고 폴리글루타민 응집이 신경변성을 유발하는 메커니즘은 파악하기 어렵다. 초기 시냅스 기능 장애가 주요 특징이며 선조체에서 조절되지 않은 글루타메이트 방출에 이어 피질과 선조체 사이의 점진적인 분리가 나타난다. 후기 HD의 변화들 중 일부는 초기 시냅스 및 수용체 기능 장애에 대처하기 위해 고안된 보상 메커니즘일 수 있다. 이러한 결과는 HD 치료가 질환 진행 단계에 따라 설계되어야 하지만 시냅스 기능 장애 및 손실이 초기에 발생하고 질환 진행 전반에 걸쳐 지속된다는 것을 시사한다.

[0007] 현재까지 HD 발병을 지연시키거나 이의 진행을 늦추는 치료법은 없는 것으로 나타났다. 치료는 특정 증상 관리에 중점을 둔다. 환자의 치료에는 다양한 신체적 및 정신적 증상을 해결하기 위한 광범위한 의사가 포함될 수 있다. 무도병은 종종 불안과 우울증과 같은 질환의 인지적, 심리적 측면과 관련이 있다. 한 영역의 장애는 대개 다른 영역의 문제로 이어진다. 또한, HD에서 신경세포 기능 장애의 매개체를 확인하고 치료 효과를 정확하게 평가할 수 있도록 자연 경과(natural history)를 특성화하는 것이 여전히 필요한 상태이다. 따라서, HD를 예방하고 치료하기 위한 새로운 치료법이 해당 분야에 필요하다.

발명의 내용

[0008] 요약

[0009] 본 발명은 일반적으로 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅틴병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계; 및, 예를 들어, 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 갖는 경우, 대상체에게 고전적 보체 경로(classical complement pathway)의 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 이때, 치료 유효량의 억제제가 투여될 수 있다.

[0010] 상승된 C4a 수준은 정상 또는 건강한 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체의 C4a 수준보다 더 높을 수 있다. 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 더 높을 수 있다. 예를 들어, 기준 C4a 수준은 헌팅틴병 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플의 C4a 수준의 중앙값 이상의 값이다. 다른 실시양태에서, 기준 C4a 수준은 정상 또는 건강한 대상체(헌팅틴병에 걸리지 않은 대상체), 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a 수준의 75번째 백분위수 이상의 값이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%,

15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 또는 500% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400% 또는 400% -500% 더 높다.

[0012] 상승된 C4a/C4 비율은 정상 또는 건강한 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체의 C4a/C4 비율보다 더 높을 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 더 크다. 기준 C4a/C4 비율은 헌팅턴 병 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 중앙값 이상의 값일 수 있다. 다른 실시양태에서, 기준 C4a/C4 비율은 정상 또는 건강한 대상체(헌팅턴병에 걸리지 않은 대상체), 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 75번째 백분위수 이상의 값이다.

[0013] 일부 실시양태에서, 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 또는 500% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400% 또는 400%-500% 더 높다.

[0014] 일부 실시양태에서, C4a 수준 또는 C4a/C4 비율은 뇌척수액(CSF) 또는 혈장에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 상승된 미세신경섬유 경쇄(Neurofilament light chain, NfL) 수준을 가진다. 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체의 NfL 수준보다 더 높을 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL 수준은 기준 NfL 수준보다 더 높다. 기준 NfL 수준은 약 100pg/ml, 200pg/ml, 300pg/ml, 400pg/ml, 500pg/ml, 600pg/ml, 700pg/ml, 800pg/ml, 900pg/ml, 1000 pg/ml, 1100 pg/ml, 1200 pg/ml, 1300 pg/ml, 1400 pg/ml, 1500 pg/ml, 1600 pg/ml, 1700 pg/ml, 1800 pg/ml, 1900 pg/ml 또는 2000 pg/ml 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% 또는 5000% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400%, 400%-500%, 500%-600%, 600%-700%, 700%-800%, 800%-900%, 900%-1000%, 1000%-2000%, 2000% -3000%, 3000%-4000%, 또는 4000-5000% 더 높다. 일부 실시양태에서, NfL의 수준은 뇌척수액(CSF)에서 측정된다.

[0015] 다른 실시양태에서, NfL의 수준은 혈장에서 측정된다. 기준 NfL 수준은 약 1 pg/ml, 2 pg/ml, 3 pg/ml, 4 pg/ml, 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml, 또는 20 pg/ml 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% 또는 5000% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400%, 400%-500%, 500%-600%, 600%-700%, 700%-800%, 800%-900%, 900%-1000%, 1000%-2000%, 2000% -3000%, 3000%-4000%, 또는 4000-5000% 더 높다.

[0016] 일부 실시양태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C1q 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제(gene editing agent)이다. 항체는 항-C1q 항체일 수 있다. 항체는 적어도 5 mg/kg, 적어도 10 mg/kg, 적어도 15 mg/kg, 적어도 20 mg/kg, 적어도 25 mg/kg, 적어도 30 mg/kg, 적어도 35 mg/kg, 적어도 40 mg/kg, 적어도 45 mg/kg, 적어도 50 mg/kg, 적어도 55 mg/kg, 적어도 60 mg/kg, 적어도 65 mg/kg, 적어도 70 mg/kg, 적어도 75 mg/kg, 적어도 80 mg/kg, 적어도 85 mg/kg, 적어도 90 mg/kg, 적어도 95 mg/kg, 또는 적어도 100 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 105 mg/kg, 110

mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 또는 150 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 1 일차에 그리고 5일차 또는 6일차에 75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 2주마다 100 mg/kg의 용량으로 추가로 투여된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 항체는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 주 1회, 격주마다 1회, 월 1회, 6주마다 1회, 또는 격월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 3개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 동안 투여된다.

[0018] 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q와 자가항체(autoantibody) 사이, C1q와 C1r 사이, 또는 C1q와 C1s 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 항-C1q 항체는 순환계 또는 조직으로부터 C1q의 제거를 촉진한다. 일부 실시형태에서, 항체는 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중특이적 항체, 항체 단편 또는 이의 항체 유도체이다. 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디(diabody), 단일 사슬 항체 분자(single chain antibody molecule), 또는 단일 팔 항체 분자(single arm antibody molecule)일 수 있다.

[0019] 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1, 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2, 및 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및/또는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 HVR-H1, 서열 번호 10의 아미노산을 갖는 HVR-H2, 및 서열번호 11의 아미노산을 갖는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호 4 및 35-38에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 95% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 도메인은 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1, 서열 번호 6의 아미노산을 갖는 HVR-L2, 및 서열 번호 7의 아미노산을 갖는 HVR-L3을 포함하고, 바람직하게는 경쇄 가변 도메인은 서열 번호 4 및 35-38에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호 8 및 31-34에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 95% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 HVR-H1, 서열 번호 10의 아미노산을 갖는 HVR-H2, 및 서열 번호 11의 아미노산을 갖는 HVR-H3을 포함하고, 바람직하게는 중쇄 가변 도메인은 서열 번호 8 및 31-34에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 서열 번호 39의 중쇄 Fab 단편 및 서열 번호 40의 경쇄 Fab 단편을 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C1r 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제, 바람직하게는 항-C1r 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-C1r 항체는 C1r과 C1q 사이 또는 C1r과 C1s 사이의 상호작용을 억제하거나, 항-C1r 항체는 C1r의 촉매 활성을 억제하거나, 전구-C1r의 활성화 프로테아제(protease)로의 가공을 억제한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C1s 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제, 바람직하게는 항-C1s 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-C1s 항체는 C1s와 C1q 사이, C1s와 C1r 사이, 또는 C1s와 C2 또는 C4 사이의 상호작용을 억제하거나, 항-C1s 항체는 C1s의 촉매 활성을 억제하거나 전구-C1s의 활성화 프로테아제로의 가공을 억제하거나 활성화된 형태의 C1s에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 수티림랩(sutimlimab)이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 항-C1 복합체 항체이고, 선택적으로 항-C1 복합체 항체는 C1r 또는 C1s 활성화를 억제하거나 C2 또는 C4에 작용하는 이들의 능력을 차단한다. 항-C1 복합체 항체는 C1 복합체 내의 조합 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 조합 에피토프는 C1q와 C1s 모두; C1q와 C1r 모두; C1r과 C1s 모두; 또는 C1q, C1r 및 C1s 각각의 아미노산을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C2 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제이다.

[0024] 일부 실시형태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C3 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제이다. C3 억제제는 APL-9(Apellis) 또는 AMY-101(Amyndas)일 수 있다.

[0025] 일부 실시형태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C4 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제이다.

[0026] 한 양상에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅턴병을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 이 방법은 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계를 포함한다. 이 방법은 서열 번호 37의

아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 1일차, 5일차 또는 6일차에 적어도 75 mg/Kg의 용량으로 정맥내로 투여된다. 항체는 2주마다 100 mg/Kg의 용량으로 정맥내로 추가로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

도면의 간단한 설명

도면의 설명

도 1A-1B는 C1q의 억제제가 고전적 보체 활성화를 차단하고 HD의 전임상 동물 모델에서 시냅스 보호를 제공한다는 것을 보여준다. **도 1A**는 과도한 보체의 억제가 시냅스 상에서의 누적을 차단함을 보여준다(시냅스 상에서 보체 누적의 배수 변화). **도 1B**는 과도한 보체의 억제가 시냅스 손실을 보호함을 보여준다(시냅스 수의 배수 변화).

도 2는 뇌척수액(“CSF”) C4a가 HD 진행에 따라 상승 및 증가함을 보여준다. 분석된 데이터는 자연 경과 연구에서 얻은 것이다.

도 3는 증상발현(manifest) HD 환자의 CSF에서 C4a가 증가함을 보여준다. 분석된 데이터는 실시예 2의 임상 연구에서 얻은 것이다.

도 4A-4B는 미세신경섬유 경쇄(“NFL” 또는 “Nf1”) 수준이 증상발현 HD 환자의 CSF에서 유의하게 상승하고 CSF NFL이 CSF C4a와 상관관계가 있음을 보여준다(HDClarity 연구). **도 4A**는 증상발현 HD 환자의 CSF에서 상승된 NFL을 보여준다. **도 4B**는 CSF NFL이 CSF C4a와 상관관계가 있음을 보여준다.

도 5는 연령에 따라 예측되는 것 이상으로 C4a가 질환 단계를 알려줄 수 있음을 보여준다. 오류는 모델에 의해 발생한 잔차 또는 잘못된 범주이다. 각 데이터 포인트는 환자 1명에 해당한다. 모델 LM1: 연령에 따라 예측되는 HD 질환 단계. 모델 LM2: 연령+C4a에 따라 예측되는 HD 질환 단계. 연령 외에 C4a를 포함하는 LM2는 LM1에 비해 HD 질환 단계를 더 정확하게 예측한다. 대각선은 두 모델 간의 동일한 정확도를 나타낸다. 대각선 아래의 데이터는 LM2가 LM1보다 오류가 낮고, 그리하여 정확도가 높음을 나타낸다.

도 6A-6B는 보체 활성화, NFL 및 연령을 결합한 모델이 NfL 단독보다 HD 단계를 더 정확하게 예측함을 보여준다. **도 6A**는 Nf1 단독으로 예측한 모델 HD 진행을 보여준다. **도 6B**는 Nf1, 연령 및 보체에 의해 예측된 모델 HD 단계를 보여준다.

도 7A-7B는 HD 환자의 약 50%가 보체 활성화 생성물 C4a의 CSF 수준이 상승했음을 보여준다. **도 7A**는 자연 경과 환자의 CSF에서 상승된 C4a를 보여준다. **도 7B**는 현재 연구 코호트에서 유사한 범위의 C4a를 보여준다.

도 8은 진행 중인 보체 활성화에 대한 민감한 측정값인 CSF C4a/C4 비율을 보여준다. C1q 활성화 활동에 따라 C4가 감소(소모)되었다. C1q 활성화에 따라 C4a가 증가(생성)되었다. C4a/C4 비율은 대상체 간의 유전적 변동성을 보정한다.

도 9는 진행 중인 보체 활성화의 척도로서 CSF C4a/C4 비율을 사용하여 분석된 HD 2단계 데이터를 보여준다. 환자들은 기준선의 C4a/C4 수준을 기준으로 두 그룹으로 나뉘었다. 두 그룹의 특성은 기준선에서 균형을 이루었다.

도 10은 높은 기준선의 보체 환자가 24주 치료 기간에 걸쳐 cUHDS에 대해 일관되고 유의한 개선을 보였음을 보여준다.

도 11A-11D는 높은 기준선의 C4a/C4 비율 환자가 24주 치료 기간에 걸쳐 cUHDS 하위 도메인에서 지속적으로 개선되었음을 보여준다. **도 11A**는 기호 숫자 형식 테스트(Symbol Digit Modality Test, 인지)를 보여준다. **도 11B**는 총 기능 능력(Total Functional Capacity, TFC, 일상생활 활동)을 보여준다. **도 11C**는 스트루프 단어 읽기 테스트 Stroop Word Reading test, SWR, 인지)를 보여준다. **도 11D**는 총 운동 점수(Total Motor Score, TMS)를 보여준다.

도 12A-12B는 높은 기준선의 보체 활성화(C4a/C4)를 갖는 환자의 75%가 cUHDS에서 24주차에 개선된 반면 낮은 활성화를 갖는 환자의 36%가 개선되었음을 보여준다. 바이오마커-차등 반응은 위약에 의한 것일 가능성이 낮다.

도 12A는 전체 환자 중 13/23명(56%)이 24주차에 개선되었음을 보여준다. **도 12B**는 9/12명(75%)의 환자가 높은 기준선의 보체 활성화로 개선된 반면 4/11명(36%)의 환자는 낮은 기준선의 보체 활성화로 개선되었음을 보여준다.

도 13은 혈장 NfL 수준이 24주차 HD 자연 경과와 일치함을 보여준다.

도 14는 CSF NfL 수준이 24주차 HD 자연 경과와 일치함을 보여준다.

도 15A-15B는 기준선 C4a 비율, NfL 및 연령의 조합이 24주차에 차등 cUHDS의 개별 그룹들을 식별함을 보여준다. 도 15A는 관찰된 cUHDS와 비교한 모델 예측을 보여준다. 도 15B는 모델별로 식별된 그룹별 환자 성과를 보여준다. 개선자(improvers)는 비개선자(non-improvers)보다 유의하게 더 높다. $P\text{-val} = 0.009$. 윌콕슨, 1-꼬리 검정(Wilcoxon, 1-tail test).

도 16A-16B는 전장 C1q 항체가 신속하고 완전하며 오래 지속되는 보체 결합을 보임을 보여준다. 도 16A는 CSF에서의 전장 C1q 항체 수준을 보여준다. 비교: 전장 C1q 항체 농도 $<LLOQ$ 는 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 로 표시되므로 로그 스케일로 표시된다. 도 16B는 CSF 내 C1q의 완전한 결합을 보여준다. 비교: C1q 항체 농도 $<LLOQ$ 는 $0.25 \mu\text{g/mL}$ 로 표시되므로 로그 스케일로 표시된다. *중단된 대상체의 데이터는 투여가 중단될 때까지 포함되었다.

도 17A-17B는 전장 C1q 항체가 신속하고 완전하며 오래 지속되는 보체 결합을 입증했음을 보여준다. 도 17A는 혈청 내 전장 C1q 항체 수준을 보여준다. 도 17B는 혈청 내 C1q의 완전한 결합을 보여준다. 비교: C1q 항체 농도 $<LLOQ$ 는 $0.25 \mu\text{g/mL}$ 로 표시되므로 로그 스케일로 표시된다. *중단된 대상체의 데이터는 투여가 중단될 때까지 포함되었다.

도 18은 3개월의 치료 중단 기간에 걸쳐 연장된 전장 C1q 항체 효과를 보여준다. C4a 방출은 C1q 표적 결합의 약력학적 마커이다.

도 19A-19B는 전장 C1q 항체 치료가 과다한 기준선 보체 활성을 갖는 환자에서 초기 및 지속적인 개선을 가져왔음을 보여준다(24주차에 더 높은 C4a/C4 그룹과 더 낮은 C4a/C4 그룹을 비교). 도 19A는 cUHDS(Unified Huntington's Disease Rating Scale, 통합 헌팅턴병 평가 척도)를 보여준다. 도 19B는 총 기능 능력(TFC, 일상생활 활동)을 보여준다. * MMRM; LS는 $\pm 95\%$ CI를 의미한다. Schobel 2017(TRACK-HD)로부터 보간된(Interpolated) 자연 경과.

도 20A-20D는 보체 활성이 높은 환자의 이점이 대부분의 cUHDS 구성 도메인에 걸쳐 입증되었음을 보여준다. 도 20A는 총 기능 능력(TFC, 일상생활 활동)을 보여준다. 도 20B는 기호 숫자 형식 테스트(Symbol Digit Modality Test, SDMT, 인지)를 보여준다. 도 20C는 총 운동 점수(TMS)를 보여준다. 도 20D는 스트루프 단어 읽기 테스트(SWR, 인지)를 보여준다. *MMRM; LS는 $\pm 95\%$ CI를 의미한다; 24주차에 상위 그룹과 하위 그룹을 비교. $N=23$.

도 21은 혈장 NfL 수준이 36주차에 HD 자연 경과와 일치하며 스크리닝에서 4% 변화가 있음을 보여준다.

도 22는 CSF NfL 수준이 36주차에 HD 자연 경과와 일치하며 스크리닝에서 16% 변화가 있음을 보여준다. *결과는 기준선 보체 활성과 무관하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

본 설명은 제한의 의미로 받아들여져서는 안 되며, 단지 본 발명의 일반적인 원리를 예시할 목적으로 작성되었다. 본 상세한 설명의 섹션 제목 및 전체적인 구성은 단지 편의를 위한 것이며, 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다.

보체 활성화는 신경퇴행성 질환 동안의 시냅스의 비정상적인 제거와 관련되어 있으며, 이와 관련된 염증과 함께 지속적인 신경 세포 손실에 기여할 수 있다. 보체 발현 및 활성화는 HD, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및 알츠하이머병(AD) 환자를 포함한 많은 신경퇴행성 질환에서 증가한다. 보체 경로를 표적으로 하는 치료법은 HD에서 보체에 의한 기능적 시냅스 손실과 신경세포 손상을 억제하고 질환 진행을 감소시킬 수 있다.

HD 및 기타 신경퇴행성 질환에서는, NfL 방출과 관련된 축삭 및 신경 세포 손실 이전에 시냅스 기능 장애 및 제거가 발생한다. 보체 활성화와 시냅스 기능 장애 및 제거는 질환 과정 전반에 걸쳐 초기 및 진행성 기능 저하와 상관 관계가 있다. C1q의 억제는 고전적인 보체 활성화를 차단하고 HD의 전임상 모델에서 시냅스 보호를 제공한다. 과도한 보체의 억제는 시냅스 상에서의 누적을 차단한다(도 1A). 과도한 보체의 억제는 시냅스 손실을 방지한다(도 1B).

본 발명은 보체 활성화를 단독으로 또는 NfL 및 연령과 조합하여 평가하는 모델을 제시하며, 이는 NfL 단독 또는 이를 연령과 조합하는 것 보다 HD 단계를 더 정확하게 예측한다. HD 임상 시험(실시예 2)의 데이터는 높은

C4a 수준 및/또는 높은 C4a/C4 비율을 평가하는 모델의 사용을 통해 확인된 환자가 항-C1q 항체 치료로 임상적 개선을 나타냄을 입증한다. 임상 시험 데이터는 또한 전장 항-C1q 항체를 사용한 치료가 보체 활성화를 단독으로 또는 NFL 및 연령과 조합하여 평가하는 모델을 사용하여 확인된 HD 환자에서 임상적 이점을 가져온다는 것을 보여준다. 임상 시험 데이터는 또한 보체 활성화, NFL 및 연령을 고려하여 전장 항-C1q 항체를 사용하면 HD 환자에게 임상적 이점을 확실하게 가져온다는 것을 보여준다. 임상적 이점은 통합 헌팅턴병 평가 척도(composite Unified Huntington's Disease Rating Scale, cUHDRS) 또는 다음 영역들 중 어느 하나로 측정되었다: 인지(SDMT, SWR), 총 기능 능력(TFC) 및 총 운동 능력(TMS) 영역(Kiebertz K., *Mov Disord.*, 1996 Mar;11(2):136-42 및 Schobel S.A., 외, *Neurology*. 2017 Dec 12; 89(24): 2495-2502).

[0033] 본 발명은 일반적으로 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅턴병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상체가 상승된 C4a 수준 및/또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계; 및 대상체에게 이렇게 확인된 고전적 보체 경로의 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 본원에 언급된 모든 서열은 미국 등록특허 제 10,316,081, 미국 특허 출원 제 14/890,811, 미국 등록특허 제 8,877,197, 미국 등록특허 제 9,708,394, 미국 특허 출원 제 15/360,549, 미국 등록특허 제 9,562,106, 미국 등록특허 제 10,450,382, 미국 등록특허 제 10,457,745, 국제 특허 출원 제 PCT/US2018/022462호로부터 참고로 포함되며, 이들 문헌 각각은 본원에 개시된 항체 및 관련 조성물에 관하여 참고로 본원에 포함된다.

[0035] 정의

[0036] 본원에서 사용되는, “하나 (a 또는 an)”은 하나 이상을 의미할 수 있다. 단어 “포함하는 것”과 함께 사용될 때 본원의 청구항(들)에서 사용되는 단어 “하나 (a 또는 an)”는 하나 또는 둘 이상을 의미할 수 있다. 예를 들어, “항체”에 대한 언급은 하나의 항체 내지 많은 항체를 언급하는 것이다. 본원에서 사용되는 “또 다른”은 적어도 제2 또는 그 이상을 의미할 수 있다.

[0037] 본원에서 사용된 “기준 수준”은 개체로부터 유래한 샘플에서 얻은 값 또는 데이터를 평가하기 위해 기준으로 사용되는 사전결정된 기준에 관한 것이다. 기준 수준은 절대값; 상대값; 상한 또는 하한을 갖는 값; 값의 범위; 평균값; 중앙값; 평균값; 또는 특정 대조 또는 기준값과 비교한 값일 수 있다. 기준 수준은, 예를 들어, 테스트 대상체의 샘플에서 얻은 값과 같은 개별 샘플 값을 기준으로 할 수 있지만 더 이른 시점의 값이 기준이 될 수 있다. 기준 수준은 다수의 샘플, 예를 들어, 비슷한 연령, 성별, 질환 상태 또는 그 외 다른 것이 일치하는 그룹의 대상체 집단을 기준으로 하거나 테스트할 샘플을 포함 또는 제외한 샘플들의 풀을 기준으로 할 수 있다. 기준 수준은 또한 HD에 걸린 다양한 개체들로부터 얻은 대표 샘플들(예를 들어, 혈장 또는 CSF)의 수로부터도 결정될 수 있다. 기준 수준은 또한 HD에 걸리지 않은 개체(즉, 비슷한 연령의 정상 또는 건강한 대상체)의 생물학적 샘플로부터 결정될 수도 있다. HD에 걸린 개체 또는 HD에 걸리지 않은 개체로부터 얻은 이러한 생물학적 샘플은, 예를 들어, 조직 생검, 혈액, 혈장, 혈청, 대변 샘플, 소변, 뇌척수액, 자궁경부 세포진 검사 또는 정액을 포함할 수 있다. 대표 샘플에는 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000명 이상의 개체로부터 얻은 측정값이 포함될 수 있다.

[0038] 용어 “면역글로불린”(Ig)은 본원에서 “항체”와 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 용어 “항체”는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 단클론 항체, 다클론 항체, 적어도 2개의 온전한 항체들로부터 형성된 다중특이성 항체(예를 들면, 이중특이성 항체), 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편, 및 항체 유도체를 포괄한다.

[0039] 기본 4-사슬 항체 단위는 2개의 동일한 경쇄(L)와 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이중사량체 당단백질이다. V_H 와 V_L 의 페어링은 하나의 항원-결합 부위를 함께 형성한다. 상이한 분류의 항체들의 구조 및 성질에 관해, 예컨대, Basic and Clinical Immunology, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 페이지 71 및 6장을 참고하라.

[0040] 임의의 척추동물 종으로부터의 L쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열들에 기초하여, 카파(“κ”) 및 람다(“λ”)로 불리는 두 가지 명확히 상이한 유형들 중 하나에 배정될 수 있다. 그 중쇄의 불변 도메인(CH)의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 분류 또는 이소형에 지정될 수 있다. 각각 알파(“α”), 델타(“δ”), 입실론(“ε”), 감마(“γ”), 및 뮤(“μ”)로 지칭되는 중쇄를 가지는 5가지 분류의 면역글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 존재한다. γ 및 α 분류는 CH 서열 및 기능에서의 비교적 작은 차이점을 기준으로 하위분류(이소형)들로 세분되며, 예를 들어, 인간은 하위분류: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2를 발현한다. 상이한 분류의 면역글로불린의 하위단위 구조 및 3차원 배열은 잘 알려져 있으며 일반적으로

예를 들어, Abbas 외, Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000)에 기재되어 있다.

[0041] 본원에 사용된 용어 “제제”는, 특히, 보체 경로를 통해 시냅스 손실을 조절하는 능력을 갖는 임의의 분자, 예를 들어, 단백질 또는 약제를 설명한다. 후보 물질에는 또한 유전적 요소, 예를 들어, C1q 발현을 억제하는 안티센스 및 RNAi 분자, 및 보체 억제제, 예를 들어, CD59 등을 코딩하는 구조체가 포함된다. 후보 물질은 다양한 화학 분류들을 포함하지만 일반적으로 분자량이 50 보다 크고 약 2,500 달톤 미만인 작은 유기 화합물을 포함하는 유기 분자이다. 후보 약물들은 단백질과의 구조적 상호작용, 특히 수소 결합에 필요한 작용기들을 포함하고, 전형적으로 최소한 아민, 카르보닐, 하이드록실 또는 카르복실기, 바람직하게는 상기 화학적 작용기들 중 적어도 2개를 포함한다. 후보 물질은 종종 고리형 탄소 또는 헤테로고리 구조 및/또는 상기 작용기들 중 하나 이상으로 치환된 방향족 또는 폴리방향족 구조를 포함한다. 후보 물질들은 또한 펩티드, 다당류, 지방산, 스테로이드, 퓨린, 피리미딘, 유도체, 구조 유사체 또는 이의 조합을 비롯한 생물분자들 중에서 발견된다. 일반적으로, 다양한 농도에 대한 차등적 반응을 얻기 위해 다수의 분석 혼합물을 다양한 제제 농도와 병행하여 실험을 실행한다. 일반적으로 이러한 농도 중 하나, 즉, 농도 0 또는 검출 수준 미만은 음성 대조군으로 기능한다.

[0042] 항체의 “가변 영역” 또는 “가변 도메인”은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 “V_H” 및 “V_L”로 지칭될 수 있다. 이러한 도메인은 일반적으로 (동일 분류의 다른 항체들에 비해) 상응 항체의 가장 가변적인 부분이며 항원 결합 부위를 포함한다.

[0043] 용어 “가변”은 가변 도메인의 특정 분절들이 항체들 간 서열에 있어 광범위하게 다름을 의미한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 가변 도메인의 전체 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신 가변성은 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서 초가변 영역 (hypervariable regions, HVR)이라고 불리는 3개의 분절에 집중되어 있다. 가변 도메인들 중 보다 많이 보존되는 부분들을 프레임워크 영역 (framework regions, FR)이라 한다. 고유의 중쇄 및 경쇄의 각 가변 도메인들은 3개의 HVR에 의해 연결된, 대체로 베타-시트 배위를 취하는 4개의 FR 영역들을 포함하며, 루프 연결(loops connecting)을 만들고, 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부가 된다. 각 사슬에서 HVRs는 FR 영역들에 의해 근접하게, 그리고 다른 사슬의 HVRs과 함께 유지되며, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다 (Kabat 외, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). 불변 도메인은 항체와 항원의 결합에 직접적으로 관여하지는 않지만, 항체 의존성 세포 독성에서의 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0044] 본원에 사용된 용어 “CDR” 또는 “상보성 결정 영역”은 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다의 가변 영역 내에서 발견되는 비연속 항원 결합 부위를 의미하는 것으로 한다. CDR은 Kabat 외, J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat 외, 미국 보건복지부, “Sequences of proteins of immunological interest” (1991) (본원에서 Kabat 1991로도 지칭됨)에 의해; Chothia 외, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) (본원에서 Chothia 1987로도 지칭됨); 및 MacCallum 외, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)에 의해 설명된 바 있으며, 여기서 상기 정의들은 서로를 비교할 때 아미노산 잔기들의 중복 또는 하위 집합을 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 이식된 항체 또는 이의 변이체의 CDR을 지칭하는 이들 중 하나의 정의의 적용은 본원에서 정의되고 사용되는 용어의 범위에 속하는 것으로 한다.

[0045] 본원에서 사용된 용어 “CDR-L1”, “CDR-L2” 및 “CDR-L3”은 각각 경쇄 가변 영역의 제1, 제2, 및 제3 CDR을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 “CDR-H1”, “CDR-H2” 및 “CDR-H3”은 각각 중쇄 가변 영역의 제1, 제2, 및 제3 CDR을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 “CDR-1”, “CDR-2” 및 “CDR-3”은 각각 어느 하나의 사슬의 가변 영역의 제1, 제2, 및 제3 CDR을 의미한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 “단클론 항체”는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 집단의 개별 항체는 가능한 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역 후 변형 (예를 들어, 이성질체화, 아미드화)을 제외하고 동일하다. 단클론 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 유도된다. 상이한 결정부위(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 통상적으로 포함하는 다클론 항체 제제와 대조적으로, 단클론 항체 각각은 항원 상의 단일 결정부위에 대해 지시된다. 특이성 외에도, 단클론 항체는 일반적으로 하이브리도마 배양에 의해 합성되고 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않기 때문에 유리하다. 수식어 “단클론”은 실질적으로 동종 항체 집단으로부터 수득되는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 단클론 항체들은, 예를 들면, 하이브리도마 방법 (예를 들어, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo 외,

Hybridoma, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow 외, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2d ed. 1988); Hammerling 외, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 제 4,816,567 참조), 파지-디스플레이 기술 (예를 들어, Clackson 외, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks 외, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu 외, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 외, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-472 (2004); 및 Lee 외, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), 그리고 인간 면역글로불린 좌위 또는 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 유전자의 일부 또는 전부를 가지는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체들을 생산하는 기술 (예를 들어, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits 외, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits 외, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann 외, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); U.S. Patent Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks 외, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg 외, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild 외, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); 및 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995) 참고)를 비롯한 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0047] “전장 항체(Full-length antibodies)”는 통상적으로 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)를 포함하는 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. 각 경쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결되는 반면, 이황화물 연결부(linkage)의 수는 상이한 면역글로불린 이소형의 중쇄에 따라 다르다. 각 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적 간격의 사슬내 이황화물 가교를 가진다. 각 중쇄는 한 쪽 말단에서 가변 도메인(V_H)을 가지며 복수의 불변 도메인이 이에 수반된다. 각각의 경쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(V_L) 그리고 다른 말단에 불변 도메인을 갖는다; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되며, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인들 사이의 경계면(interface)을 형성하는 것으로 생각된다.

[0048] 본원에서 사용된 용어들 “전장 항체”, “온전한 항체(intact antibody)” 및 “전 항체(whole antibody)”는 항체 단편 또는 항체 유도체와 반대로, 실질적으로 무손상 형태의 항체를 지칭,하기 위해 호환적으로 사용된다. 구체적으로, 전 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체들을 포함한다. 불변 도메인은 고유 서열 불변 도메인 (예를 들어, 인간 고유 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체 일 수 있다. 일부 경우, 온전한 항체는 하나 이상의 이펙터(effector) 기능을 가질 수 있다.

[0049] “항체 단편” 또는 항체의 “기능적 단편”은 온전한 항체의 일부, 바람직하게는 항원 결합 및/또는 온전한 항체의 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 F 영역을 포함한다. 항체 단편의 예에는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 및 선형 항체(linear antibodies)가 포함된다(미국 특허 제 5,641,870, 실시예 2; Zapata 외, *Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995) 참조). 항체 단편의 추가적인 예에는 단일 사슬 항체 분자, 단일 팔 항체(single-arm antibodies), 단일 항원 결합 팔(single antigen-binding arm)을 갖는 항체, 1가 항체(monovalent antibodies) 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체와 같은 항체 유도체가 포함된다.

[0050] 본원에서 “단일 팔 항체(single-arm antibody)”라는 용어는 단일 항원 결합 팔(single antigen-binding arm)을 포함하는 항체를 포괄하는 데 사용된다. 단일 팔 항체는 항원 결합 팔(antigen-binding arm) 및 Fc 영역을 포함할 수 있으며, 여기서 단일 항원 결합 팔은 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고; Fc 영역은 제1 및 제2 Fc 폴리펩티드의 복합체를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드 중 하나(그러나 둘 다는 아님)는 N-말단 절단된 중쇄이다. 일부 실시형태에서, 항체는 2가 항체일 수 있고, 여기서 한쪽 팔은 C1q에 결합하고 다른 쪽 팔은 다른 항원에 결합한다. 이때 다른 항원에 따라, 이러한 항체는 C1q를 교차결합하거나 이를 활성화하지 않는다.

[0051] 본원에 사용된 “단일 항원 결합 팔을 갖는 항체”는 단일 항원 결합 팔 및 Fc 영역을 포함하는 항체를 의미하며, 여기서 항원 결합 팔은 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 항원에 결합할 수 없는 불활성 항원-결합 팔을 추가로 포함하거나, 또는 다른 항원에 결합하는 팔을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 제1 Fc 및 제2 Fc 폴리펩티드의 복합체를 포함한다.

[0052] “항체 유도체”는 항체의 항원 결합 영역을 포함하는 임의의 구조체이다. 항체 유도체의 예에는 단일 사슬 항체 분자, 단일 팔 항체, 단일 항원 결합 팔을 갖는 항체, 1가 항체 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항

체가 포함된다.

[0053] 항체의 파파인 분해는 “Fab” 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원 결합 단편, 그리고 잔부 “Fc” 단편을 생성하는데, 이 명칭은 쉽게 결정화하는 능력을 반영한다. 상기 Fab 단편은 전적으로 경(L)쇄와 상기 중(H)쇄의 가변 영역 도메인 (V_H), 그리고 하나의 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_{H1})으로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가이다, 즉, 이 단편은 하나의 항원-결합 부위를 가진다. 항체를 펩신 처리하면, 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2개의 다이설파이드로 연결된 Fab 단편에 대체로 상응하며 여전히 항원과 가교결합(cross-linking)하는 단일 대형 $F(ab')_2$ 단편이 수득된다. Fab' 단편은 항체 힌지(hinge)의 영역으로부터의 하나 또는 그 이상의 시스테인을 포함하여 C_{H1} 도메인의 카르복시 말단의 추가적인 몇 개 잔기를 가지므로, Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 보유하는 Fab'를 표시한다. $F(ab')_2$ 항체 단편은 최초에 이들 사이에 힌지 시스테인을 보유하는 Fab' 단편 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편들의 다른 화학적 커플링 또한 공지되어 있다.

[0054] Fc 단편은 이황화물에 의해 서로 함께 지지되는 두 개의 H쇄 모두의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체들의 이펙터 기능은 Fc 영역 내 서열들에 의해 결정되는데, 이 영역 또한 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다.

[0055] 본원에서 용어 “Fc 영역”은 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226 또는 Pro230의 아미노산 잔기로부터 이의 카르복실 말단까지 뻗어있는 것으로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신(EU 넘버링 체계에 따를 때 잔기 447)은 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안 또는 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산의 재조합 조작에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있거나 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본 발명의 항체에 사용하기에 적합한 천연 서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다.

[0056] “천연 서열 Fc 영역”은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 동종형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 이의 천연 변이체를 포함한다.

[0057] “변이 Fc 영역”은 본원에서 정의된 적어도 하나의 “아미노산 변형”에 의해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)을 포함한다. 바람직하게는, 변이 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모체 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 최소한 하나의 아미노산 치환, 예컨대, 천연 서열 Fc 영역 또는 모체 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 10개 아미노산 치환, 그리고 바람직하게는 약 1 내지 약 5개 아미노산 치환을 가진다. 본원의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역과 및/또는 모체 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 상동성, 바람직하게는 이와 적어도 약 90%의 상동성, 또는 가장 바람직하게는 이와 적어도 약 95%의 상동성을 가질 것이다.

[0058] “Fc 수용체” 또는 “FcR”은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 바람직한 FcR은 IgG 항체(감마 수용체)에 결합하고 대립형질 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이싱된 형태를 포함하는 $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RII$ 및 $Fc\gamma RIII$ 하위분류의 수용체를 포함하는 FcR이고, $Fc\gamma RII$ 는 $Fc\gamma RIIA$ (“활성화 수용체”) 및 $Fc\gamma RIIB$ (“억제 수용체”)를 포함하며, 이들은 유사한 아미노산 서열들을 가지는데, 이 서열들은 주로 이들의 세포질 도메인들에서 상이하다. 활성화 수용체 $Fc\gamma RIIA$ 는 세포질 도메인에 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프(“ITAM”)를 포함한다. 억제 수용체 $Fc\gamma RIIB$ 는 세포질 도메인에 면역 수용체 티로신 기반 억제 모티프(ITIM)를 포함한다. (예를 들어, M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997) 참조). FcR들은 Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991); Capel 외, Immunomethods 4: 25-34 (1994); 및 de Haas 외, J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41 (1995)에 검토되어 있다. 다른 FcR들(추후 확인될 것을 포함)이 본원의 용어 “FcR”에 포함된다. FcR은 또한 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0059] 생체내 FcRn에 대한 결합 및 인간 FcRn 고친화성 결합 폴리펩티드의 혈청 반감기는, 예를 들어, 인간 FcRn을 발현하는 유전자삽입 마우스 또는 형질감염된 인간 세포주에서, 또는 변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드가 투여되는 영장류에서 분석될 수 있다. WO 2004/42072(Presta)에는 FcR에 대한 결합이 개선되거나 감소된 항

체 변이체가 기재되어 있다. 또한, 예를 들어, Shields 외, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)를 참조한다.

[0060] “Fv”는 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 포함하는 최소 항체 단편이다. 이 단편은 단단하게 비공유 결합된, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 구성된다. 이 두 도메인의 폴딩으로부터 아미노산 잔기들을 항원 결합하게 하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 초가변 루프(hypervariable loops)(각각 H 및 L 쇠에서 3개의 루프)가 나온다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)은 비록 전체 결합 부위보다 친화도가 더 낮기는 하지만, 여전히 항원을 인식하고, 이에 결합하는 능력을 갖는다.

[0061] “sFv” 또는 “scFv”로도 약칭되는 “단일 사슬 Fv”는 단일 폴리펩티드 사슬에 연결된 VH 및 VL 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 상기 VH와 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 더 포함하는데, 이 링커는 상기 sFv가 항원 결합에 바람직한 구조를 형성하도록 한다. scFv의 내용에 관하여, 예를 들어, Plückthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참조한다.

[0062] 용어 “디아바디”는 VH 도메인과 VL 도메인 사이에 짧은 링커(약 5-10개) 잔기가 있는 sFv 단편들(이전 단락 참조)을 구성하여 제조된 작은 항체 단편을 지칭하며, 그리하여 V 도메인들의 사슬 내부 페어링이 아닌 사슬간 페어링이 이루어지고, 이로써 2가 단편, 즉, 2개의 항원 결합 부위들을 가지는 단편이 생성된다. 이중특이성 디아바디는 2개의 항체의 VH 및 VL 도메인이 상이한 폴리펩타이드 사슬에 존재하는 2개의 “교차” sFv 단편의 이중이량체이다. 디아바디는, 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/011161; WO/2009/121948; WO/2014/191493; Hollinger 외, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993)에 보다 상세히 기재되어 있다.

[0063] 본 발명에서 사용되는 “키메라 항체”는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부분은 특정 종으로부터 유래한 또는 특정 항체 분류 또는 소분류에 속하는 항체들의 상응하는 서열들과 동일하거나 이와 상동성이지만, 상기 쇠(들)의 잔부는 또 다른 종으로부터 유래한 또는 또 다른 항체 분류 또는 소분류에 속하는 항체들의 상응하는 서열들과 동일하거나 이와 상동성인 항체(면역글로불린), 뿐만 아니라 필요한 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체들의 단편들을 포함한다(미국 특허 제 4,816,567; Morrison 외, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851-55(1984)). 본원의 관심 키메라 항체에는 PRIMATIZED[®] 항체가 포함되며, 이때 항체의 상기 항원-결합 영역은, 예를 들면, 관심 항원으로 마카크 원숭이를 면역화하여 생성된 항체로부터 유도된다. 본원에 사용된 “인간화 항체”는 “키메라 항체”의 하위 집합이다.

[0064] 비인간(예를 들어, 무린) 항체의 “인간화됨” 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체는 수용자의 HVR의 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및/또는 능력을 가진 비인간 종, 예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 또는 비인간 영장류의 HVR(공여자 항체)의 잔기들로 대체되는 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 경우에서, 상기 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 대응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예를 들어, 결합 친화도를 추가로 개선하기 위해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 상기 인간화 항체는 실질적으로 최소한 하나의, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 모두 포함하는데, 이 때 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린 서열의 것들에 상응하며, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역들은 인간 면역글로불린 서열의 것들이나, FR 영역은 결합 친화성, 이성질체화, 면역원성 등과 같은 항체 성능을 개선하는 하나 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있다. FR에서 이들 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H쇄에서 6개 이하, L쇄에서 3개 이하이다. 인간화 항체는 또한 선택적으로 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 보다 상세한 내용은, 예를 들어, Jones 외, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 외, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)를 참조한다. 또한 예를 들어, Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 제 6,982,321 및 7,087,409를 참조한다.

[0065] “인간 항체”는 인간에 의해 생성된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 보유하고 및/또는 본원에 개시된 인간 항체를 제조하는 임의의 기술을 사용하여 제조된 항체이다. 인간 항체의 정의에서 특히 비-인간 항원-결합 잔기(non-human antigen-binding residues)를 포함하는 인간화 항체는 제외한다. 인간 항체는 파지 디스플레이

플레이 라이브러리를 비롯하여 해당 분야에 공지된 다양한 기술들을 사용하여 생성될 수 있다[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks 외, J. Mol. Biol., 222:581 (1991)]. 또한 인간 단클론 항체의 제조를 위해 Cole 외, Monoclonal 항체 and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner 외, J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)에 기재된 방법들도 이용가능하다. 또한 van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001)도 참고하라. 인간 항체는 항원 공격접종에 반응하여 이러한 항체를 생산하도록 변형되어 있으나, 그 내인성 유전자좌위는 비활성화(disabled)되어 있는 유전자삽입 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다(예를 들어, XENOMOUSE™ 기술에 관한 미국 특허 제 6,075,181 및 6,150,584 참고). 또한, 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리도마 기술에 의해 생성된 인간 항체들에 관한 Li 외, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)를 참고한다.

[0066] 본원에서 사용되는 용어 “초가변 영역”, “HVR” 또는 “HV”는 서열에서 초가변적이고, 및/또는 구조적으로 특정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체들은 6개의 HVR: VH에 3개(H1, H2, H3), 및 VL에 3개(L1, L2, L3)를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6개 HVR 중 가장 큰 다양성을 나타내며, H3은 특히 항체에 우수한 특이성을 부여하는데 있어서 고유한 역할을 담당하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, Xu 외, Immunity 13:37-45 (2000); Johnson and Wu, in Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)를 참조한다. 실제로 중쇄로만 구성된 자연 발생 낙타류 항체는 경쇄가 없을 때 기능적이고 안정적이다. 예를 들어, Hamers-Casterman 외, Nature 363:446-448 (1993) 및 Sheriff 외, Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996)을 참고한다.

[0067] 다수의 HVR 설명들이 사용되고 있으며 본원에 포함된다. Kabat 상보성 결정 영역(CDR)인 HVR은 서열 가변성에 기초하고 가장 일반적으로 사용된다(상기 Kabat 외의 문헌 참조). Chothia는 대신 구조 루프의 위치를 지칭한다(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). AbM HVR은 Kabat CDRs과 Chothia 구조 루프 사이의 절충(compromise)을 나타내며, Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 이용된다. “접촉” HVR은 이용가능한 복합체 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기들을 하기에 나타낸다.

[0068]	루프	Kabat	AbM	Chothia	접촉
[0069]	L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
[0070]	L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
[0071]	L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
[0072]	H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 넘버링)
[0073]	H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 넘버링)
[0074]	H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
[0075]	H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0076] HVR은 다음과 같은 “확장된 HVR들”을 포함할 수 있다: VL에 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2) 및 89-97 또는 89-96 (L3) 및 VH에 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65(바람직한 실시형태)(H2) 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 가변 도메인 잔기들은 이러한 확장된-HVR 정의 각각에 대해 상기 Kabat 외의 문헌에 따라 넘버링된다.

[0077] “프레임워크” 또는 “FR” 잔기는 본원에 정의된 바와 같은 HVR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0078] 문구 “Kabat에서와 같은 가변 도메인 잔기 넘버링” 또는 “Kabat과 같은 아미노산 위치 넘버링”, 및 이의 변화형은 Kabat 외, 상기 문헌들에서 항체 컴파일에 관한 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 넘버링 체계를 의미한다. 이러한 넘버링 체계를 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축, 또는 이것 내로 삽입에 상응하는 더욱 적은 또는 추가 아미노산을 내포할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 다음에 단일 아미노산 삽입 (Kabat에 따른 잔기 52a)와 중쇄 FR 잔기 82 다음에 삽입된 잔기(예를 들어, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c, 등등)를 포함할 수 있다. Kabat의 잔기 넘버링은 “표준” Kabat 넘버링 서열과 항체의 서열의 상동성 영역을 정렬하여 주어진 항체에 대하여 결정될 수 있다.

[0079] Kabat 넘버링 체계는 일반적으로 가변 도메인의 잔기(경쇄의 대략 잔기 1-107과 중쇄의 잔기 1-113)를 나타낼 때 사용된다(가령, Kabat 외, Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service,

National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). “EU 넘버링 체계” 또는 “EU 인덱스”는 번역글로 불린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 지칭할 때 일반적으로 사용된다(예컨대, 상기 Kabat 외의 문헌에서 보고된 EU 인덱스). “Kabat에서와 같은 EU 인덱스”는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 나타낸다. 본원에서 달리 언급하지 않는 한, 항체의 가변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 Kabat 넘버링 체계에 의한 잔기 넘버링을 의미한다. 본원에서 달리 언급하지 않는 한, 항체의 불변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 EU 넘버링 체계에 따른 잔기 넘버링을 의미한다(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2010-280227 참조).

[0080] 본원에서 사용되는 “수용체 인간 프레임워크”는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 VL 또는 VH 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 “유래된” 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 기존의 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 실시형태들에서, 기존의 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하 또는 2개 이하이다. 기존의 아미노산 변화가 VH에 존재하는 경우, 바람직하게는 이러한 변화는 위치 71H, 73H 및 78H 중 3개, 2개 또는 1개에서만 발생하는데; 예를 들어, 해당 위치의 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A일 수 있다. 일부 실시형태에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열이 동일하다.

[0081] “인간 공통 프레임워크”는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선별에 있어서 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터 선택된다. 일반적으로, 서열들의 하위그룹은 Kabat 외, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)에 기재된 바와 같은 하위그룹이다. VL에 관한 예들이 포함되며, 하위그룹은 상기 Kabat 외의 문헌에 기재된 바와 같은 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV 일 수 있다. 추가적으로, VH의 경우, 하위그룹은 상기 Kabat 외의 문헌에 기재된 바와 같은 하위그룹 I, 하위그룹 II, 또는 하위그룹 III이다.

[0082] 특정 위치의 “아미노산 변형”은 특정 잔기의 치환 또는 결실, 또는 특정 잔기에 인접한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 의미한다. 특정 잔기에 “인접한” 삽입은 그것의 1 내지 2개 잔기 내에 삽입되는 것을 의미한다. 삽입은 특정된 잔기에 대해 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본원에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.

[0083] “친화도 성숙” 항체는 이의 하나 이상의 HVR에서 하나 또는 그 이상의 변형을 갖는 것이며, 변형(들)을 보유하지 않는 부모 항체와 비교하여, 항원에 대한 항체의 친화도를 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 친화도 성숙 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 갖는다. 친화도 성숙 항체는 당해 분야에서 공지된 절차에 의해 생산된다. 예를 들면, Marks 외, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)는 VH와 VL 도메인 서플링에 의한 친화도 성숙을 설명한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기들의 무작위 돌연변이생성은, 예를 들어, 다음 문헌에 기재되어 있다: Barbas 외, *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier 외, *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton 외, *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson 외, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins 외, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

[0084] 본원에서 사용된, 용어 “~을 특이적으로 인식하다” 또는 “~에 특이적으로 결합하다”는, 표적 및 항체 간의 끌어당김 또는 결합과 같은 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 지칭하며, 이는 생물학적 분자를 비롯한 분자의 이종성 집단의 존재하에서 표적의 존재를 결정한다. 예를 들면, 표적 또는 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 표적 또는 해당 표적의 다른 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더욱 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 상기 표적에 결합하는 항체이다. 또한, 예를 들어 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체(또는 모이어티)는 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 것으로 이해된다. 따라서 “특이적을 결합하는” 또는 “우선적으로 결합하는”은 반드시 배타적 결합을 요구하는 것은 아니다(그러나 배타적 결합을 포함할 수 있음). 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 적어도 약 10^3 M^{-1} 또는 10^4 M^{-1} , 때때로 약 10^5 M^{-1} 또는 10^6 M^{-1} , 그 외 예들에서 약 10^6 M^{-1} 또는 10^7 M^{-1} , 약 10^8 M^{-1} 내지 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 이상의 결합 상수를 가질 수 있다. 특정 단백질과 특이적으로 면역반응하는 항체를 선택하기 위해 다양한 면역분석 형식을 사용할 수 있다. 예를 들어, 고상 ELISA 면역분석은 단백질과 특이적으로 면역반응하는 단클론 항체를 선택하기 위해 통상적으로 사용된다. 예를 들어, 특이적 면역반응성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역분석 형식 및 조건에 대한 설명은 Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York

참조).

- [0085] 본원에 사용된 “동일성”은 정렬된 서열들에서 임의의 특정 위치의 아미노산 잔기가 서열들 간에 동일함을 나타낸다. 본원에 사용된 “유사성”은 정렬된 서열들에서 임의의 특정 위치의 아미노산 잔기가 서열들 간에 유사한 유형임을 나타낸다. 예를 들어, 이소류신이나 발린을 류신으로 대체할 수 있다. 종종 서로 대체될 수 있는 기타 아미노산에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다:
- [0086] - 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판(방향족 측쇄를 갖는 아미노산);
- [0087] - 리신, 아르기닌 및 히스티딘(염기성 측쇄를 갖는 아미노산);
- [0088] - 아스파르테이트 및 글루타메이트(산성 측쇄를 갖는 아미노산);
- [0089] - 아스파라긴 및 글루타민(아미드 측쇄를 갖는 아미노산); 및
- [0090] - 시스테인과 메티오닌(황 함유 측쇄를 갖는 아미노산).
- [0091] 동일성과 유사성의 정도는 쉽게 계산될 수 있다. (예를 들어, Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991을 참고한다)
- [0092] 본원에 사용된, 보체 단백질과 제2 단백질 사이의 “상호작용”은 단백질-단백질 상호작용, 물리적 상호작용, 화학적 상호작용, 결합, 공유 결합 및 이온 결합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체가 두 단백질 사이의 상호작용을 방해, 감소 또는 완전히 제거하는 경우, 이러한 항체는 두 단백질 사이의 “상호작용을 억제”한다. 본 발명의 항체 또는 이의 단편이 2개의 단백질 중 하나에 결합하는 경우 이러한 항체 또는 이의 단편은 2개의 단백질 사이의 “상호작용을 억제”한다.
- [0093] “차단” 항체, “길항제” 항체, “억제” 항체 또는 “중화” 항체는 결합하는 항원의 하나 이상의 생물학적 활성, 예를 들어, 하나 이상의 단백질과의 상호작용을 억제 또는 감소시키는 항체이다. 일부 실시형태에서, 차단 항체, 길항제 항체, 억제 항체 또는 “중화” 항체는 상기 항원의 하나 이상의 생물학적 활성 또는 상호작용을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.
- [0094] “억제제”라는 용어는 표적 생체분자, 예를 들어, mRNA 또는 단백질의 활성 또는 발현을 감소시킴으로써 이러한 표적 생체분자의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 의미한다. 억제제는 항체, 소분자 또는 핵산 분자일 수 있다. “길항제”라는 용어는 수용체에 결합하여 수용체의 생물학적 반응을 차단하거나 약화시키는 화합물을 의미한다. “억제제”라는 용어는 “길항제”를 의미할 수도 있다.
- [0095] 항체 “이펙터 기능(effector functions)”은 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 의미하며 항체 이소형에 따라 달라진다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 “친화도”는 두 제제(예를 들어, 항체와 항원)의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 의미하며 해리 상수(KD)로 표현된다. 친화도는 관련없는 아미노산 서열들에 대한 항체의 친화도 보다 적어도 1 배 이상, 적어도 2배 이상, 적어도 3배 이상, 적어도 4배 이상, 적어도 5배 이상, 적어도 6배 이상, 적어도 7배 이상, 적어도 8배 이상, 적어도 9배 이상, 적어도 10배 이상, 적어도 20배 이상, 적어도 30배 이상, 적어도 40 배 이상, 적어도 50배 이상, 적어도 60배 이상, 적어도 70배 이상, 적어도 80배 이상, 적어도 90배 이상, 적어도 100배 이상, 또는 적어도 1,000배 이상, 또는 그 이상 일 수 있다. 표적 단백질에 대한 항체의 친화도는, 예를 들어, 약 100 나노몰(nM) 내지 약 0.1 nM, 약 100 nM 내지 약 1 피코몰(pM), 또는 약 100 nM 내지 약 1 펨토몰(fM) 또는 그 이상 일 수 있다. 본원에 사용된 용어 “결합력”은 희석 후 둘 이상의 제제의 복합체의 해리에 대한 저항성을 의미한다. 용어 “면역반응성” 및 “우선적으로 결합하다”는 항체 및/또는 항원 결합 단편과 관련하여 본원에서 호환적으로 사용된다.
- [0097] “결합”이라는 용어는, 예를 들어, 염 다리 및 물 다리와 같은 상호작용을 포함하는 공유결합, 정전기적, 수소성 및 이온 및/또는 수소 결합 상호작용으로 인한 두 분자 사이의 직접적인 결합을 의미한다. 예를 들어, 대상 항-C1s 항체는 보체 C1s 단백질 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다. “특이적 결합”은 적어도 약 10^{-7} M 이상, 예를 들어, 5×10^{-7} M, 10^{-8} M, 5×10^{-8} M, 및 그 이상의 친화도로 결합하는 것을 의미한다. “비특

이적 결합”은 약 10^{-7} M 미만의 친화도로 결합하는 것, 예를 들어, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M 등의 친화도로 결합하는 것을 의미한다.

[0098] 본원에서 사용된 용어 “ k_{on} ”은 항원에 대한 항체의 결합에 대한 속도 상수를 지칭하는 것으로 한다.

[0099] 본원에서 사용된 용어 “ k_{off} ”는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리에 대한 속도 상수를 지칭하는 것으로 한다.

[0100] 본원에서 사용된 용어 “ K_D ”는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 한다.

[0101] 본원에서 사용된 펩티드, 폴리펩티드 또는 항체 서열에 대한 “아미노산 서열 동일성 퍼센트(%)” 및 “상동성”은, 서열들을 정렬하고 필요에 따라 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입한 후 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기들과 동일한, 후보 서열의 아미노산 잔기들의 백분율을 의미하며, 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은 해당 분야의 기술 범위에 속하는 다양한 방식으로, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 이루어질 수 있다. 당업자는 비교되는 서열들의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 구현하는 데 필요한, 해당 분야에 공지된 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0102] “생물학적 샘플”은 개체로부터 얻은 다양한 유형의 샘플을 포함하며 진단 또는 모니터링 분석에 사용될 수 있다. 이 정의에는 생물학적 기원의 혈액 및 기타 액체 샘플, 생검 표본이나 조직 배양물 또는 그로부터 유래된 세포 및 그 자손과 같은 고형 조직 샘플이 포함된다. 이 정의에는 시약 처리, 용해 또는 폴리뉴클레오티드와 같은 특정 구성 요소의 농축 등과 같이, 입수 이후 어떤 방식으로든 조작된 샘플도 포함된다. 용어 “생물학적 샘플”은 임상 샘플을 포함하며, 배양 중인 세포, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈청, 혈장, 생물학적 체액 및 조직 샘플도 포함된다. 용어 “생물학적 샘플”은 소변, 타액, 뇌척수액, 간질액, 안구액, 윤활액, 혈장 및 혈청과 같은 혈액 분획물 등이 포함된다. 용어 “생물학적 샘플”에는 고형 조직 샘플, 조직 배양물 샘플 및 세포 샘플도 포함된다.

[0103] “숙주 세포”에는 폴리뉴클레오티드 삽입체의 혼입을 위한 벡터(들)의 수용자일 수 있거나 수용자였던 개체 세포 또는 세포 배양물이 포함된다. 숙주 세포에는 단일 숙주 세포의 자손이 포함되며, 이러한 자손은 자연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이로 인해 (형태학 또는 게놈 DNA 상보성에 있어서) 원래 모세포와 완전히 동일할 필요는 없다. 숙주 세포는 본 발명의 폴리뉴클레오티드(들)로 생체 내 형질감염된 세포를 포함한다.

[0104] 본원에 사용된 “담체”는 사용되는 투여량 및 농도에서 노출될 세포 또는 포유동물에 비독성인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용되는 담체는 수성 pH 완충 용액이다. 생리학적으로 허용되는 담체의 예로는 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산을 포함한 항산화제; 저분자량(잔기 약 10개 미만) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈 등의 친수성 고분자; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류 및 포도당, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 만니톨, 소르비톨 등의 당알코올; 나트륨과 같은 염 형성 반대이온; 및/또는 TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 PLURONICS™과 같은 비이온성 계면활성제.

[0105] 본원에서 사용된 용어 “대상체”는 살아있는 포유동물을 의미하며 “환자”라는 용어와 호환적으로 사용될 수 있다. 포유 동물의 예는 비제한적으로 포유동물 부류의 임의의 구성원: 인간; 침팬지와 같은 비인간 영장류와 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 고양이와 같은 가축 동물; 쥐, 생쥐 및 기니피그와 같은 설치류를 포함한 실험실 동물; 등을 포함할 수 있다. 이 용어는 특정 연령이나 성별을 나타내지 않는다.

[0106] 본원에서 사용된 용어 “치료하는 것” 또는 “치료”는 대상체의 병태를 안정화 또는 개선하거나 대상체의 병태가 대상체가 치료를 받지 않은 것과 같은 정도로 악화될 가능성을 감소시키기 위해 증상, 임상 징후 또는 병태의 기저 병리를 감소, 정지 또는 역전시키는 것을 포함한다.

[0107] 대상체 치료 방법과 관련하여 화합물의 “치료적 유효량”이라는 용어는 원하는 (포유류, 바람직하게는 인간에게) 투약 요법의 일부로 투여될 때 치료할 장애 또는 병태에 대한 임상적으로 허용되는 기준 또는 미용 목적(예를 들어, 모든 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율)에 따라 증상을 완화하거나 병태를 호전

시키거나 질환 병태의 발병을 늦추는 제제 내 화합물(들)의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 환자의 질환 상태, 나이, 성별 및 체중과 같은 인자 및 개인에서 원하는 반응을 유도하는 항체의 능력에 따라 달라질 수 있다.

[0108] 본원에서 사용되는, 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 “위험이 있는” 개체는 검출 가능한 질환 또는 질환의 증상을 가질 수도 있고 그렇지 않을 수도 있으며, 본원에 기재된 치료 방법 이전에 검출 가능한 질환 또는 질환의 증상을 나타내거나 나타내지 않을 수도 있다. “위험이 있다”는 것은 개체가 당업계에 공지된 바와 같이 특정 질환, 장애 또는 병태의 발생과 상관관계가 있는 측정 가능한 매개변수인 하나 이상의 위험 인자를 가지고 있음을 의미한다. 이러한 위험 인자 중 하나 이상을 갖고 있는 개체는 이러한 위험 인자 중 하나 이상이 없는 개체보다 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 가능성이 더 높다.

[0109] “만성” 투여는 장기간 동안 초기 치료 효과(활성)를 유지하기 위해 약물(들)을 급성 방식과 대조적인 연속 방식으로 투여하는 것을 의미한다. “간헐적” 투여는 중단 없이 연속적으로 투여되지 않고 오히려 주기적/정기적(cyclic/periodic)인 치료를 의미한다.

[0110] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수도 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 여기에 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 간행물은 그 간행물이 인용하는 방법 및/또는 재료, 예를 들어, Sambrook 외, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.); *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 외, eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 외, eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); 및 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita 외, eds., J.B. Lippincott Company, 1993)에 설명된 널리 이용되는 방법들을 개시하고 설명하기 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0111] C1q 억제제

[0112] 고전적 보체 경로의 억제제는 C1q 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.

[0113] 본원에 개시된 항-C1q 항체는 C1q의 강력한 억제제이다.

[0114] C1q는 18개의 폴리펩티드 사슬(6개의 C1q A 사슬, 6개의 C1q B 사슬, 및 6개의 C1q C 사슬)로 구성된 460 kDa의 대형 다량체 단백질이다. C1r 및 C1s 보체 단백질은 C1q 꼬리 영역에 결합하여 C1 복합체(C1qr₂s₂)를 형성한다.

[0115] 적합한 억제제에는 고전적 보체 활성화 경로의 C1 복합체에서 보체 인자 C1q 및/또는 C1q에 결합하는 항체가 포함된다. 결합된 보체 인자는, 제한 없이, 인간, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 낙타, 양, 염소, 또는 돼지와 같은 임의의 포유동물 유기체를 비롯하여 보체 시스템을 가진 임의의 유기체로부터 유래한 것일 수 있다.

[0116] 본원에서 사용된 “C1 복합체”는 1개의 C1q 단백질, 2개의 C1r 단백질, 및 2개의 C1s 단백질(예를 들어,

C1qr²s²)을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는 단백질 복합체를 의미한다.

- [0117] 본원에 사용된 “보체 인자 C1q”는 야생형 서열 및 자연 발생 변이체 서열 둘 다를 지칭한다.
- [0118] 본 발명의 항체에 의해 인식되는 보체 인자 C1q의 비제한적 예는 다음과 같은 3가지 폴리펩티드 사슬 A, B 및 C를 포함하는 인간 C1q이다:
- [0119] C1q, 사슬 A (호모 사피엔스), 단백질 데이터베이스 등록 번호: NP_057075.1; GenBank 번호: NM_015991.1: >gi|7705753|ref|NP_057075.1|보체 C1q 하위구성요소 하위단위 A 전구체 [호모 사피엔스]
- [0120] (서열 번호 1)
- [0121] MEGPRGWLVLCLAI SLASMTEDLCRAPDGKKGEAGRPGRGRPLKGEQGEPPGAPGIRTGIQGLKGDQGEPPSGNPGKVGYPGPGSGLGARGIPGIKGT KGSPGNIKDQPRPAFSAIRRNPPMGGNVVIFDTVITNQEEPYQNHSGRFVCTVPGYIYFTFQVLSQWEICLSIVSSSRGQVRRSLGFCDDTNKGLFQVVS GG MVLQLQQGDQVWVEKDPKKGHIYQGSEADSVFSGFLIFPSA.
- [0122] C1q, 사슬 B (호모 사피엔스), 단백질 데이터베이스 등록 번호: NP_000482.3; GenBank 번호: NM_000491.3: >gi|87298828|ref|NP_000482.3|보체 C1q 하위구성요소 하위단위 B 전구체 [호모 사피엔스]
- [0123] (서열 번호 41)
- [0124] MMMKIPWGSIPVLM LLLLLGLIDISQAQLSCTGPPAIPGIPGIPGTGPDGQPGTPGIKGEKGLPGLAGDHGEFGEKGDPIPGNPGKVGPKGPMGPKGGPG APGAPGPKGESGDYKATQKIAFSATRTINVPLRRDQTI RFDHVI TNMNNYEP RSGKFTCKVPGLYYFTYHASSRGNLCVNL MRGRERAQKVVTFCDYAYNT FQVTTGGMVLKLEQGENVFLQATDKNSLLGMEGANSIFSGFLLFPDMEA.
- [0125] C1q, 사슬 C (호모 사피엔스), 단백질 데이터베이스 등록 번호: NP_001107573.1; GenBank 번호: NM_001114101.1: >gi|166235903|ref|NP_001107573.1|보체 C1q 하위구성요소 하위단위 C 전구체 [호모 사피엔스]
- [0126] (서열 번호 42)
- [0127] MDVGPSSLP HLGLK LLLLLLPLRGQANTGCYGI PGMPGLPGAPGKDYDGLPGPKGEPGIPAIPGIRGPKGQKGEPLPGHPGKNGPMGPPGMPGVPGPM GIPGEPGEEGRYKQKFQSVFTVRQTHQPPAPNSLIRFNAVL TNPGQDYDTSTGKFTCKVPGLYYFVYHASHTANLCVLLYRSGVKVVTFCGHTSKTNQVNS GGVLRLQVGEEVWLAVNDYDMVG IQGSDSVFSGFLLFPD.
- [0128] 따라서, 본 발명의 항-C1q 항체는 C1q 단백질의 폴리펩티드 사슬 A, 폴리펩티드 사슬 B 및/또는 폴리펩티드 사슬 C에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1q 항체는 인간 C1q 또는 이의 상동체, 예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 낙타, 양, 염소 또는 돼지 C1q의 폴리펩티드 사슬 A, 폴리펩티드 사슬 B 및/또는 폴리펩티드 사슬 C에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체이다.
- [0129] C1q 단백질과의 결합에 적합한 다른 항-C1q 항체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 항체 카탈로그 번호: AF2379, AF1696, MAB1696, 및 MAB23791 (R&D System), NBP1-87492, NB100-64420, H00000712-B01P, H00000712-D01P, 및 H00000712-D01 (Novus Biologicals), MA1-83963, MA1-40311, PA5-14208, PA5-29586, 및 PA1-36177 (ThermoFisher Scientific), ab71940, ab11861, ab4223, ab72355, ab182451, ab46191, ab227072, ab182940, ab216979, 및 ab235454 (abcam), 등이 포함된다. 또한, C1q 발현을 감소시키기 위한 다중 siRNA, shRNA, CRISPR 구조체들은 상기 언급된 회사들의 시판 제품 리스트, 예를 들어, SiRNA 제품 # sc-43651, sc-44962, sc-105153, sc-141842, ShRNA 제품 # sc-43651-SH, sc-43651-V, sc-44962-SH, sc-44962-V, sc-105153-SH, sc-105153-V, sc-141842-SH, sc-141842-V, CRISPR product # sc-419385, sc-419385-HDR, sc-419385-NIC, sc-419385-NIC-2, sc-402156, sc-402156-KO-2, sc-404309, sc-404309-HDR, sc-404309-NIC, sc-404309-NIC-2, sc-419386, sc-419386-HDR, sc-419386-NIC, sc-419386-NIC-2 (Santa Cruz Biotechnology, etc)에서 찾을 수 있다.
- [0130] 항체 M1의 경쇄 및 중쇄 추가변 영역 서열 및 가변 도메인 서열(미국 등록특허 제 9,708,394로부터 참고로 포함됨)
- [0131] 표준 기술을 사용하여, 항체 M1의 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 핵산 및 아미노산 서열을 결정하였다. 항체 M1의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0132] DVQITQSPSYLAASPGETITINC RASKSINKYLAWYQEKPGKTNKLLIY SGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAMYCY QQHNEYPLTFGAGT

KLELK (서열 번호 4).

[0133] 경쇄 가변 도메인의 초가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시된다. 일부 실시형태에서, M1 경쇄 가변 도메인의 HVR-L1은 서열 RASKSINKYLA(서열 번호 5)를 갖고, M1 경쇄 가변 도메인의 HVR-L2는 서열 SGSTLQS(서열 번호 6)를 갖고, M1 경쇄 가변 도메인의 HVR-L3은 서열 QHNEYPLT(서열 번호 7)를 갖는다.

[0134] 항체 M1의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0135] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKSSGYHFTSYWMHIVKQRPQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호 8).

[0136] 중쇄 가변 도메인의 초가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시된다. 일부 실시형태에서, M1 중쇄 가변 도메인의 HVR-H1은 서열 GYHFTSYWMH(서열 번호 9)를 갖고, M1 중쇄 가변 도메인의 HVR-H2는 서열 VIHPNSGSINYNEKFES(서열 번호 10)를 갖고, M1 경쇄 가변 도메인의 HVR-H3은 서열 ERDSTEVLPMY(서열 번호 11)를 갖는다.

[0137] 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 핵산 서열은 다음과 같이 결정되었다:

[0138] GATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCATCTCCTGGAGAAACCATTACTATTAATTCAGGGCAAGTAAGAGCATTAACAAATATTTAGCC
TGGTATCAAGAGAAACCTGGGAAAATAAAGCTTCTTATCTACTCTGGATCCACTTTGCAATCTGGAATTCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGT
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGCAATGTATTACTGTCAACAACATAATGAATACCCGCTCACGTTCCGGTCTGGGACC
AAGCTGGAGCTGAAA (서열 번호 12).

[0139] 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 핵산 서열은 다음과 같이 결정되었다:

[0140] CAGGTCCAACGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGCTCTGCAAGTCTTCTGGCTACCATTTACCAGCTACTGGATG
CACTGGGTGAAGCAGAGGCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGTGATTCATCTAATAGTGGTAGTATTAACAATGAGAAGTTTCAGAGCAAGGCC
ACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCGGCGGTCTATTATTGTGCAGGAGAGAGATTCT
ACGGAGGTTCTCCCTATGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 13).

[0141] 재료의 기탁

[0142] 다음과 재료들은 부다페스트 조약에 따라 미국 버지니아주 20110-2209, 마나사스, 유니버시티 빌딩 10801 소재 미국 표준 균주 보관 기관의 ATCC 특허 기탁소(ATCC)에 기탁되었다:

샘플 ID	기탁 이소형 일자	ATCC 등록 번호
항-C1q 항체 M1을 생산하는 마우스 하이브리도마 C1qM1 7788-1(M) 051613	2013년 6월 IgG1, 6월	PTA- 120399
	카파	

[0143]

[0144] M1 항체를 생산하는 하이브리드종 세포주(마우스 하이브리드종 C1qM1 7788-1(M) 051613)는 특허 출원 서류 기간과 가장 최근 요청 후 30년 또는 5년 또는 특허권 유효 기간 중 더 긴 기간 동안 배양물에 접근할 수 있도록 보장하는 조건 하에 ATCC에 기탁되어 있다. 해당 기간 동안 기탁증을 사용할 수 없게 되면 기탁증이 교체될 것이다. 기탁증은 해당 출원의 대응출원 또는 그 손자 출원이 출원된 국가의 외국 특허법이 요구하는 경우 이용가능하다. 그러나 기탁증의 가용성이 해당 기관의 조치에 의해 부여된 특허권을 무효화하여 해당 발명을 실시할 수 있는 라이선스를 부여하는 것은 아니라는 점을 이해해야 한다.

[0145] 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-C1q 항체를 투여하는 방법이 본원에 개시된다. 상기 항체는 적어도 인간 C1q, 마우스 C1q, 또는 랫트 C1q에 결합할 수 있다. 상기 항체는 인간화 항체, 키메라 항체, 또는 인간 항체일 수 있다. 상기 항체는 단클론 항체, 이의 항체 단편, 및/또는 이의 항체 유도체일 수 있다. 경쇄 가변 도메인은 수탁 번호 PTA-120399로 기탁된 하이브리도마 세포주에 의해 생산된 단클론 항체 M1의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함한다. 중쇄 가변 도메인은 ATCC 수탁 번호 PTA-120399로 기탁된 하이브리도마 세포주에 의해 생산된 단클론 항체 M1의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열은 HVR-L1의 서열 번호 5,

HVR-L2의 서열 번호 6, HVR-L3의 서열 번호 7, HVR-H1의 서열 번호 9, HVR-H2의 서열 번호 10, 및 HVR-H3의 서열 번호 11 중 하나 이상을 포함한다.

[0147] 상기 항체는 바람직하게는 HVR-L1 RASKSINKYLA(서열 번호 5), HVR-L2 SGSTLQS(서열 번호 6), 및 HVR-L3 QQHNEYPLT(서열 번호 7)를 보유하면서, 서열 번호 4에 적어도 85%, 90%, 또는 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 항체는 바람직하게는 HVR-H1 GYHFTSYWMH(서열 번호 9), HVR-H2 VIHPNSGSINYNEKFES(서열 번호 10), 및 HVR-H3 ERDSTEVLPMYD(서열 번호 11)를 보유하면서, 서열 번호 8에 적어도 85%, 90%, 또는 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0148] C1q와 자가항체 사이의 상호작용을 억제하는 항-C1q 항체를 투여하는 방법이 본원에 개시된다. 바람직한 실시형태에서, 항-C1q 항체는 순환계 또는 조직으로부터 C1q의 제거를 유발한다.

[0149] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1q 항체는 C1q와 C1s 사이의 상호작용을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q와 C1r 사이의 상호작용을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q와 C1s 사이, 그리고 C1q와 C1r 사이의 상호작용을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q와 다른 항체, 예를 들어, 자가항체 사이의 상호작용을 억제한다. 바람직한 실시형태에서, 항-C1q 항체는 순환계 또는 조직으로부터 C1q의 제거를 유발한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 각각의 상호작용을 2.5:1; 2.0:1; 1.5:1; 또는 1.0:1 미만의 화학량론에서 억제한다. 일부 실시형태에서, C1q 항체는 상호작용, 예를 들어, C1q-C1s 상호작용을 대략 등몰 농도의 C1q 및 항-C1q 항체에서 억제한다. 다른 실시형태에서, 항-C1q 항체는 20:1 미만; 19.5:1 미만; 19:1 미만; 18.5:1 미만; 18:1 미만; 17.5:1 미만; 17:1 미만; 16.5:1 미만; 16:1 미만; 15.5:1 미만; 15:1 미만; 14.5:1 미만; 14:1 미만; 13.5:1 미만; 13:1 미만; 12.5:1 미만; 12:1 미만; 11.5:1 미만; 11:1 미만; 10.5:1 미만; 10:1 미만; 9.5:1 미만; 9:1 미만; 8.5:1 미만; 8:1 미만; 7.5:1 미만; 7:1 미만; 6.5:1 미만; 6:1 미만; 5.5:1 미만; 5:1 미만; 4.5:1 미만; 4:1 미만; 3.5:1 미만; 3:1 미만; 2.5:1 미만; 2.0:1 미만; 1.5:1 미만; 또는 1.0:1 미만의 화학량론으로 C1q에 결합한다. 특정 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q에 20:1 내지 1.0:1 또는 1.0:1 미만 범위의 결합 화학량론으로 결합한다. 특정 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q에 6:1 내지 1.0:1 또는 1.0:1 미만 범위의 결합 화학량론으로 결합한다. 특정 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q에 2.5:1 내지 1.0:1 또는 1.0:1 미만 범위의 결합 화학량론으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q와 C1r 사이, 또는 C1q와 C1s 사이, 또는 C1q와 C1r 및 C1s 둘 모두 사이의 상호작용을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q와 C1r 사이, C1q와 C1s 사이, 및/또는 C1q와 C1r 및 C1s 둘 모두 사이의 상호작용을 억제한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q A-쇄에 결합한다. 다른 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q B-쇄에 결합한다. 다른 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q C-쇄에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q A-쇄, C1q B-쇄 및/또는 C1q C-쇄에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q A-쇄, B-쇄 및/또는 C-쇄의 구형 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-C1q 항체는 C1q A-쇄, C1q B-쇄 및/또는 C1q C-쇄의 콜라겐-유형 도메인에 결합한다.

[0150] 본 발명의 항체가 2개 이상의 보체 인자 사이의 상호작용, 예를 들어, C1q와 C1s의 상호작용, 또는 C1q와 C1r 사이의 상호작용을 억제하는 경우, 항체의 존재 하에 발생하는 상기 상호작용은 본 발명의 항체가 없는 대조군과 비교하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항체의 존재 하에 발생하는 상호작용은 본 발명의 항체가 없는 대조군과 비교하여 적어도 30% 내지 적어도 99% 범위의 양만큼 감소된다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 본 발명의 항체가 없는 대조군과 비교하여 C2 또는 C4-절단을 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 만큼, 또는 적어도 30% 내지 적어도 99% 범위의 양만큼 억제한다. C2 또는 C4-절단을 측정하는 방법은 해당 분야에 잘 알려져 있다. C2 또는 C4-절단과 관련하여 본 발명의 항체에 대한 EC₅₀ 값은 3 mg/ml; 2.5 mg/ml; 2.0 mg/ml; 1.5 mg/ml; 1.0 mg/ml; 0.5 mg/ml; 0.25 mg/ml; 0.1 mg/ml; 0.05 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 C2 또는 C4-절단을 대략 등몰 농도의 C1q 및 각각의 항-C1q 항체에서 억제한다.

[0152] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 본 발명의 항체가 없는 대조군과 비교하여 자가항체-의존성 및 보체-의존성 세포독성(CDC)을 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 만큼, 또는 적어도 30% 내지 적어도 99% 범위의 양만큼 억제한다. 자가항체-의존성 및 보체-의존성 세포독성의 억제와 관련하여 본 발명의 항체에 대한 EC₅₀ 값은 3 mg/ml;

2.5 mg/ml; 2.0 mg/ml; 1.5 mg/ml; 1.0 mg/ml; 0.5 mg/ml; 0.25 mg/ml; 0.1 mg/ml; 0.05 mg/ml 미만 일 수 있다.

[0153] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 본 발명의 항체가 없는 대조군과 비교하여 보체-의존성 세포 매개 세포독성(CDCC)을 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 만큼, 또는 적어도 30% 내지 적어도 99% 범위의 양만큼 억제한다. CDCC를 측정하는 방법은 해당 분야에 잘 알려져 있다. CDCC 억제와 관련하여 본 발명의 항체에 대한 EC₅₀ 값은 3 mg/ml; 2.5 mg/ml; 2.0 mg/ml; 1.5 mg/ml; 1.0 mg/ml; 0.5 mg/ml; 0.25 mg/ml; 0.1 mg/ml; 0.05 mg/ml 미만 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CDCC를 억제하지만 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC)은 억제하지 않는다.

[0154] 인간화 항보체 C1q 항체(미국 등록특허 제 10,316,081로부터 참조로 포함됨)

[0155] 본 발명의 인간화 항체는 고전적 보체 경로의 C1 복합체 내의 보체 인자 C1q 및/또는 C1q 단백질에 특이적으로 결합한다. 인간화 항-C1q 항체는 인간 C1q, 인간 및 마우스 C1q, 랫트 C1q, 또는 인간 C1q, 마우스 C1q 및 랫트 C1q에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0156] 일부 실시형태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 서열 번호 47, 또는 서열 번호 47에 적어도 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 인간 IgG4 중쇄 불변 영역은 Kabat 넘버링에 따른 하나 이상의 변형 및/또는 아미노산 치환을 갖는 Fc 영역을 포함할 수 있다. 이러한 경우, Fc 영역은 위치 248에 류신에서 글루타메이트로의 아미노산 치환(IgG4의 L115E 돌연변이에 해당)을 포함하며, 이러한 치환은 Fc 영역이 Fc 수용체와 상호작용하는 것을 억제한다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 위치 241에 세린에서 프롤린으로의 아미노산 치환(IgG4의 S108P에 해당함)을 포함하며, 이러한 치환은 상기 항체에서 팔 스위칭(arm switching)을 방지한다.

[0157] 인간 IgG4(S241P L248E; 이는 서열 번호 47의 S108P 및 L115E에 해당) 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같다:
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVKRVERSKY
GPPCPAPAFEGGSPVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDLNGKEYCKKVS
NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNYTQKSLSLGK (서열 번호 47).

[0158] 상기 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열 번호 31-34 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열 번호 31-34 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 90% 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 특정 실시형태에서, 경쇄 가변 도메인은 서열 번호 35-38 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열 번호 35-38 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 90% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0159] 중쇄 가변 도메인 변이체 1(VH1)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
QVQLVQSGAELKKPGASVKVSKSSGYHFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESKATITVDKSTSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGGGTSTTVSS (서열 번호 31). VH1의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.

[0160] 중쇄 가변 도메인 변이체 2(VH2)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
QVQLVQSGAELKKPGASVKVSKSSGYHFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESRATITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGGGTSTTVSS (서열 번호 32). VH2의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.

[0161] 중쇄 가변 도메인 변이체 3(VH3)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
QVQLVQSGAELKKPGASVKVSKSSGYHFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGGGTSTTVSS (서열 번호 33). VH3의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.

[0162] 중쇄 가변 도메인 변이체 4(VH4)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
QVQLVQSGAELKKPGASVKVSKSSGYHFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGGGTSTTVSS (서열 번호 34). VH4의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.

[0163] 카파 경쇄 가변 도메인 변이체 1(Vκ1)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
DVQITQSPSYLAASLGERATINCRAKSKINKYLAWYQQKPGTKNKLIIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGGGT
KLEIK (서열 번호 35). Vκ1의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.

- [0164] 카과 경쇄 가변 도메인 변이체 2(V_K2)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
DVQITQSPSSLSASLGERATINCRASKSINKYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGQGT
KLEIK (서열 번호 36). V_K2의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.
- [0165] 카과 경쇄 가변 도메인 변이체 3(V_K3)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
DVQITQSPSSLSASLGERATINCRASKSINKYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGQGT
KLEIK (서열 번호 37). V_K3의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.
- [0166] 카과 경쇄 가변 도메인 변이체 4(V_K4)의 아미노산 서열은 다음과 같다:
DIQLTQSPSSLSASLGERATINCRASKSINKYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGQGT
KLEIK (서열 번호 38). V_K4의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.
- [0167] 상기 항체는 HVR-L1 RASKSINKYLA(서열 번호 5), HVR-L2 SGSTLQS(서열 번호 6), 및 HVR-L3 QQHNEYPLT (서열 번호 7)를 보유하면서, 서열 번호 35-38에 적어도 85%, 90%, 또는 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 항체는 HVR-H1 GYHFTSYWMH(서열 번호 9), HVR-H2 VIHPNSGSINYNEKFES(서열 번호 10), 및 HVR-H3 ERDSTEVLPM DY(서열 번호 11)를 보유하면서, 서열 번호 31-34에 적어도 85%, 90%, 또는 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0168] 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있으며, 여기서 중쇄는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0169] 중쇄의 아미노산 서열은 다음과 같다:
QVQLVQSGAELKKPGASVKVSKSSGYHFTSYWMHVKQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESRVTIITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGERDS
TEVLPM DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTC
NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSV
LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTI SAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY
SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열 번호 14). VH3의 추가변 영역(HVR)은 굵은 글씨와 밑줄로 표시되어 있다.
- [0170] 경쇄의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0171] DVQITQSPSSLSASLGERATINCRASKSINKYLAWYQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열 번호 40)
- [0172] 서열 번호 40의 상보성 결정 영역(CDR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시되어 있다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 본 발명의 인간화 항-C1q 항체는 Fab 영역을 함유하는 중쇄 가변 영역 및 Fc 영역을 함유하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 Fab 영역은 본 발명의 C1q 단백질에 특이적으로 결합하지만, Fc 영역은 C1q 단백질과 결합할 수 없다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 보체 활성을 유도할 수 없고/없거나 항체 의존적 세포 독성(ADCC)을 유도할 수 없다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 제한 없이 아미노산 치환을 포함하는 하나 이상의 변형을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 인간화 항-C1q 항체의 Fc 영역은 아미노산 치환을 Kabat 넘버링 관례에 따른 위치 248 또는 Kabat 넘버링 관례에 따른 위치 248에 상응하는 위치 및/또는 Kabat 넘버링 관례에 따른 위치 241 또는 Kabat 넘버링 관례에 따른 위치 241에 상응하는 위치에 포함한다. 일부 실시형태에서, 위치 248 또는 위치 248에 상응하는 위치에서의 아미노산 치환은 Fc 영역이 Fc 수용체와 상호작용하는 것을 억제한다. 일부 실시형태에서, 위치 248 또는 위치 248에 상응하는 위치에서의 아미노산 치환은 류신에서 글루타메이트로의 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 위치 241 또는 위치 241에 상응하는 위치에서의 아미노산 치환은 항체에서 팔 스위칭을 방지한다. 일부 실시형태에서, 위치 241 또는 위치 241에 상응하는 위치에서의 아미노산 치환은 세린에서 프롤린으로의 아미노산 치환이다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 인간화 항-C1q 항체의 Fc 영역은 서열 번호 47의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 47의 아미노산 서열에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80% 적어도 약 85% 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.
- [0174] 항-C1q Fab 단편(Anti-C1q Single-Arm Antibody)
- [0175] 미국 특허출원 제 15/360,549호의 모든 항-C1q 항체 Fab 단편 서열이 참고로 포함되며, 이 문헌은 본원에 개시된 항체 및 관련 조성물에 대해 본원에 참고로 포함된다.

- [0176] 특정 실시형태에서, 본 발명은 중쇄(V_H/C_H1) 및 경쇄(V_L/C_L)를 포함하는 C1q 단백질에 결합하는 항-C1q 항체 Fab 단편을 제공하며, 여기서 항-C1q 항체 Fab 단편은 6개, 즉, V_L 및 V_H 로부터 각 3개씩(HCDR1, HCDR2, HCDR3 및 LCDR1, LCDR2, LCDR3)의 상보성 결정 영역(CDR)을 가진다. 항체 Fab 단편의 중쇄는 IgG1의 제1 중쇄 도메인(서열 번호 39) 이후에서 절단되고 다음 아미노산 서열을 포함한다:
- [0177] QVQLVQSGAELKKPGASVKVCKSSGYHFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESRVITITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (서열 번호 39)
- [0178] 서열 번호 39의 상보성 결정 영역(CDR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시되어 있다.
- [0179] 항체 Fab 단편의 경쇄 도메인은 다음 아미노산 서열(서열 번호 40)을 포함한다:
- [0180] DVQITQSPSSLSASLGERATINCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGQGT
KLEIKRTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열 번호 40)
- [0181] 서열 번호 40의 상보성 결정 영역(CDR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시되어 있다.
- [0182] 항-C1q 단일 팔 항체
- [0183] 특정 양상에서, 본 발명은 보체 연쇄반응에서 단백질, 예를 들어, C1q 단백질에 결합하는 항체를 제공한다. C1q에 결합하는 항체는 단일 C1q 항원 결합 팔과 Fc 영역을 포함한다. 단일 C1q 항원 결합 팔은 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. Fc 영역은 제1 및 제2 Fc 폴리펩티드의 복합체를 포함할 수 있다. Fc 영역은 Fc γ 수용체 결합 부위 돌연변이를 포함할 수 있다. 항체는 IgG4 분류일 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩티드 중 하나(그러나 둘 다는 아님)는 N-말단 절단된 중쇄이다. 일부 실시형태에서, Fc γ 수용체는 Fc γ RI, Fc γ RII, 또는 Fc γ RIII, 바람직하게는 Fc γ RI이다. Fc γ 수용체 결합 부위 돌연변이는 IgG4 L115E 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0184] DVQITQSPSSLSASLGERATINCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGQGT
KLEIKRTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열 번호 40)
- [0185] 서열 번호 40의 상보성 결정 영역(CDR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시되어 있다. 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 도메인의 HVR-L1은 서열 RASKSINKYLA(서열 번호 5)를 갖고, 경쇄 가변 도메인의 HVR-L2는 서열 SGSTLQS(서열 번호 6)를 갖고, 경쇄 가변 도메인의 HVR-L3은 서열 QQHNEYPLT(서열 번호 7)를 갖는다.
- [0186] 상기 단일 팔 항체의 하나의 중쇄(중쇄 1 도메인)는 다음 아미노산 서열(서열 번호 2)을 포함할 수 있다:
- [0187] QVQLVQSGAELKKPGASVKVCKSSGYHFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGVIHPNSGSINYNEKFESRVITITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGERDS
TEVLPMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTC
NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열 번호 2)
- [0188] 서열 번호 2의 상보성 결정 영역(CDR)은 굵은 글씨와 밑줄 친 텍스트로 표시되어 있다. 서열 번호 2의 홑 인 홀 T366W 돌연변이(IgG4 T246W 돌연변이에 해당)는 밑줄 친 텍스트로 표시된다. S241P(S108P에 해당하는 IgG4 팔 교환(IgG4 arm swapping)의 경우) 및 L248E(FCR에서 L115E 돌연변이에 해당) 돌연변이는 굵은 글씨로 표시된다. 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 도메인의 HVR-H1은 서열 GYHFTSYWMH(서열 번호 9)를 갖고, 중쇄 가변 도메인의 HVR-H2는 서열 VIHPNSGSINYNEKFES(서열 번호 10)를 갖고, 경쇄 가변 도메인의 HVR-H3은 서열 ERDSTEVLPMY(서열 번호 11)를 갖는다.
- [0189] N-말단이 절단되어 있는, 상기 단일 팔 항체의 제2 중쇄(중쇄 2 도메인)는 다음의 아미노산 서열(서열 번호 3)을 포함할 수 있다:
- [0190] ESKYGPPCPAPAFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열 번호 3)

- [0191] 서열 번호 3에는 중쇄 가변 도메인 및 CDR이 없다. 서열 번호 3의 높 인 홀 T366S/L368A/Y407V 돌연변이는 밑줄 친 텍스트로 표시되어 있다. S241P 및 L248E 돌연변이는 굵은 글씨로 표시된다.
- [0192] 일부 실시형태에서, C1q에 결합하는 항체는 다음을 포함한다:
- [0193] 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 도메인;
- [0194] 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄 도메인; 및
- [0195] 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄 도메인; 그리고 제2 중쇄 도메인은 N-말단이 절단된 중쇄이다.
- [0196] *C1s 억제제*
- [0197] 고전적 보체 경로의 억제제는 C1s 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.
- [0198] 예시적인 C1s 소분자 억제제는 미국 특허 출원 제 17/379,334에 기재되어 있으며, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0199] *항보체 C1s 항체*
- [0200] 적합한 억제제에는 보체 C1s 단백질에 결합하는 항체(즉, 항-보체 C1s 항체, 본원에서 항-C1s 항체 및 C1s 항체라고도 함) 및 이러한 항체를 코딩하는 핵산 분자가 포함된다. 보체 C1s는 보체 캐스케이드의 상류에 있고 좁은 범위의 기질 특이성을 갖기 때문에 매력적인 표적이다. 또한 활성화된 형태의 C1s에 특이적으로 결합하는 항체(예를 들어, 단클론 항체)를 얻는 것이 가능하다.
- [0201] 다음 두 단락에 언급된 모든 서열들은 미국 특허출원 제 14/890,811로부터 참고로 포함되며, 이 문헌은 본원에 개시된 항체 및 관련 조성물에 대해 본원에 참고로 포함된다.
- [0202] 특정 양상에서, 항-C1s 항체를 투여하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 항체는 무린, 인간화 또는 키메라 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 도메인은 2013년 5월 15일에 ATCC에 기탁된 하이브리도마 세포주 또는 이의 자손(ATCC 수탁 번호 PTA-120351)에 의해 생산된 무린 항-인간 C1s 단클론 항체 5A1의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하고, 중쇄는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함한다. 다른 실시형태에서, 경쇄 가변 도메인은 2013년 5월 15일에 ATCC에 기탁된 하이브리도마 세포주 또는 이의 자손(ATCC 수탁 번호 PTA-120352)에 의해 생산된 무린 항-인간 C1s 단클론 항체 5C12의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함한다.
- [0203] 일부 실시형태에서, 항체는 C1q에 결합하는 C1s, C1r에 결합하는 C1s, 또는 C2나 C4에 결합하는 C1s와 같이 C1s 또는 C1s 전구효소에 특이적으로 결합하고 이의 생물학적 활성을 억제한다. 생물학적 활성은 C1s의 단백질 분해 효소 활성, C1s 전구효소의 활성 프로테아제로의 전환, 또는 C2 또는 C4의 단백질 분해 절단일 수 있다. 특정 실시형태에서, 생물학적 활성은 고전적 보체 활성화 경로의 활성화, 항체 및 보체 의존성 세포독성의 활성화, 또는 C1F 용혈이다.
- [0204] 미국 등록특허 제 8,877,197의 모든 항-C1s 항체 서열이 참고로 포함되며, 이 문헌은 본원에 개시된 항체 및 관련 조성물에 대해 참고로 포함된다.
- [0205] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체(예를 들어, 보체 C1s 단백질 내 에피토프에 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체)는 다음을 포함한다: a) 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17에서 선택된 CDR들을 포함하는 경쇄 영역; 및 b) 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20에서 선택된 CDR들을 포함하는 중쇄 영역. 일부 이들 실시형태에서, 항-C1s 항체는 인간화 VH 및/또는 VL 프레임워크 영역을 포함한다.
- [0206] 서열 번호 15: SSVSSSYLHWYQ;
- [0207] 서열 번호 16: STSNLASGVP;
- [0208] 서열 번호 17: HQYYRLPPIT;
- [0209] 서열 번호 18: GFTFSNYAMSWV;
- [0210] 서열 번호 19: ISSGGSHTYY;

- [0211] 서열 번호 20: ARLFTGYAMDY.
- [0212] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0213] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0214] DIVMTQTAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTFYSLTISSMEADDATYYCHQYYRLPPITFGA
GTKLELK (서열 번호 21)
- [0215] QVKLEESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQIPEKRLWEVATISSGGSHITYYLDVSKGRFTISRDNARDTLYLQMSSLRSEDALYYCARLFTG
YAMDYWGQTSVT (서열 번호 22)
- [0216] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0218] QIVLTQSPATLSLSPGERATMCTASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQYYRLPPITFGQ
GTKLEIK (서열 번호 23)
- [0219] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSHITYYLDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARLFTG
YAMDYWGQTLVTSS (서열 번호 24)
- [0220] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0221] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0222] 수탐리맵 항체는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0223] QIVLTQSPATLSLSPGERATMCTASSSVSSSYLHWYQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQYYRLPPITFGQ
GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC (서열 번호 25)
- [0224] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSHITYYLDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCARLFTG
YAMDYWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVD
HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRL
TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열 번호 26)
- [0225] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 다음을 포함한다: a) 서열 번호 27, 서열 번호 28, 및 서열 번호 17에서 선택된 CDR들을 포함하는 경쇄 영역; 및 b) 서열 번호 29, 서열 번호 30, 및 서열 번호 31에서 선택된 CDR들을 포함하는 중쇄 영역. 일부 이들 실시형태에서, 항-C1s 항체는 인간화 VH 및/또는 VL 프레임워크 영역을 포함한다.
- [0226] 서열 번호 27: TASSSVSSSYLH;
- [0227] 서열 번호 28: STSNLAS;
- [0228] 서열 번호 17: HQYYRLPPIT;
- [0229] 서열 번호 29: NYAMS;
- [0230] 서열 번호 30: TISSGGSHITYYLDVSKG;
- [0231] 서열 번호 43: LFTGYAMDY.
- [0232] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0233] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-C1s 항체는 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0234] QIVLTQSPAIMASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTNLASGVPARFSGSGSGTFYSLTISSMEAEDDATYCHQYYRLPPIITFGA GTKLELK (서열 번호 44)
- [0235] EVMLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQIPEKRLIEWVATISSGGSHTYYLDSVKGRFTISRDNARDTLYLQMSSLRSEDTALYYCARLFTG YAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호 45)
- [0236] 항-C1s 항체는 항원 결합 단편, Ig 단량체, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fd 단편, scFv, scAb, dAb, Fv, 단일 도메인 중쇄 항체, 단일 도메인 경쇄 항체, 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체에서 선택될 수 있다.
- [0237] 항체 IPN003(본원에서는 “IPN-M34” 또는 “M34” 또는 “TNT003” 이라고도 함)에 의해 결합된 에피토프에 결합하는 것에 대해 경쟁하는 항체, 예를 들어, 항체 IPN003과 같은 항체 IPN003의 가변 도메인을 포함하는 항체를 투여하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0238] *C1r 억제제*
- [0239] 고전적 보체 경로의 억제제는 C1r 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.
- [0240] 본원에 개시된 항-C1r 항체는 C1r의 강력한 억제제이다.
- [0241] 본원에 개시된 항-C1r 항체는 C1r과 C1q 사이 또는 C1r과 C1s 사이의 상호작용을 억제하거나, 항-C1r 항체는 C1r의 촉매 활성을 억제하거나, 전구-C1r의 활성 프로테아제로의 가공을 억제한다.
- [0242] *C1 복합체 억제제*
- [0243] 고전적 보체 경로의 억제제는 C1 복합체 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.
- [0244] 본원에 개시된 항-C1 복합체 항체는 C1 복합체의 강력한 억제제이다.
- [0245] 본원에 개시된 항-C1 복합체 항체는 C1r 또는 C1s 활성화를 억제하거나 C2 또는 C4에 작용하는 이들의 능력을 차단한다. 본원에 개시된 항-C1 복합체 항체는 C1 복합체 내의 조합 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 조합 에피토프는 C1q와 C1s 모두; C1q와 C1r 모두; C1r과 C1s 모두; 또는 C1q, C1r 및 C1s 각각의 아미노산을 포함한다.
- [0246] *C2 억제제*
- [0247] 고전적 보체 경로의 억제제는 C2 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.
- [0248] 본원에 개시된 항-C2 억제제는 C2의 강력한 억제제이다.
- [0249] *C3 억제제*
- [0250] 고전적 보체 경로의 억제제는 C3 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.
- [0251] 본원에 개시된 항-C3 억제제는 C3의 강력한 억제제이다. 일부 실시형태에서, C3 억제제는 APL-9(Apellis) 및/또는 AMY-101(Amyndas) 및/또는 IVT CB 2782-PEG(Catalyst Biosciences and Biogen)이다.
- [0252] *C4 억제제*
- [0253] 고전적 보체 경로의 억제제는 C4 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제일 수 있다.
- [0254] 본원에 개시된 항-C4 억제제는 C4의 강력한 억제제이다.
- [0255] 보체의 억제
- [0256] 보체의 활성을 억제하는 수많은 분자가 알려져 있다. 공지된 화합물 이외에, 적합한 억제제는 본원에 기술된

방법에 의해 스크리닝될 수 있다. 위에서 설명한 것처럼 정상 세포는 보체 활성을 차단하는 단백질, 예를 들어, CD59, C1 억제제 등을 생산할 수 있다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 보체는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 유전자의 발현을 상향조절함으로써 억제된다.

[0257] 보체 활성화를 차단하는 분자의 변형도 해당 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 이러한 분자에는 가용성 CR1과 같은 변형된 보체 수용체가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. CR1의 가장 일반적인 동종이형의 성숙한 단백질은 다음과 같은 1998개의 아미노산 잔기를 포함한다: 1930개 잔기의 세포외 도메인, 25개 잔기의 막횡단 영역 및 43개 잔기의 세포질 도메인. 전체 세포외 도메인은 짧은 공통 반복부(SCR) 또는 보체 제어 단백질 반복부(CcPR)라고 하는 30개의 반복 단위로 구성되며, 각각은 60 내지 70개의 아미노산 잔기로 구성된다. 최근 데이터에 따르면 C1q는 인간 CR1에 특이적으로 결합한다. 따라서 CR1은 세 가지 보체 옵소닌, 즉, C3b, C4b 및 C1q를 모두 인식한다. 막관통 및 세포질 도메인이 결합된 재조합 인간 CR1의 가용성 버전(sCR1)이 생산되었으며 천연 CR1의 모든 알려진 기능을 유지하는 것으로 나타났다. 허혈/재관류 손상의 동물 모델에서 sCR1의 심장 보호 역할이 확인된 바 있다. 여러 유형의 인간 C1q 수용체(C1qR)가 설명된 바 있다. 여기에는, C1q의 콜라겐 유사 도메인과 결합하기 때문에 cC1qR이라고 불리는 널리 퍼져서 분포된 60 내지 67kDa의 수용체가 포함된다. 이 C1qR 변이체는 단핵구 식균 작용을 조절하는 126-kDa의 수용체인 칼레티쿨린인 것으로 나타났다. gC1qR은 막 결합 분자가 아니라 오히려 C1q의 구형 영역에 대한 친화성을 갖는 분비된 가용성 단백질이며 보체 활성화의 액상 조절자로 기능할 수 있다.

[0258] 붕괴 촉진 인자(DAF)(CD55)는 4개의 SCR 그리고 광범위한 O-연결 글리코실화가 가능한 세린/트레오닌 강화 도메인으로 구성된다. DAF는 글리코실 포스파티딜 이노시톨(GPI) 앵커에 의해 세포막에 부착되며, 이는 C4b 및 C3b에 결합하는 능력을 통해 C3 및 C5 전환효소를 해리함으로써 작용한다. 가용성 버전의 DAF(sDAF)는 보체 활성화를 억제하는 것으로 나타났다.

[0259] 세린 프로테아제 억제제의 “세르핀” 계열의 구성원인 C1 억제제는 액상 C1 활성화를 방지하는 심하게 글리코실화된 혈장 단백질이다. C1 억제제는 C1r 및 C1s의 활성 부위를 차단하고 이들을 C1q로부터 분리함으로써 보체 활성화의 고전적 경로를 조절한다.

[0260] 보체 활성화의 펩티드 억제제에는 C5a가 포함되며 다른 억제 분자에는 푸칸(Fucan)이 포함된다.

[0261] 치료 방법

[0262] 본 발명은 보체 활성화를 단독으로 또는 NFL 및 연령과 조합하여 평가하는 모델을 제시하며, 이는 NFL 단독 또는 이를 연령과 조합하는 것 보다 HD 단계를 더 정확하게 예측한다. HD 임상 시험의 데이터는 높은 C4a 수준 및/또는 높은 C4a/C4 비율을 평가하는 모델의 사용을 통해 확인된 환자가 항-C1q 항체 치료로 임상적 개선을 나타냄을 입증한다. 임상 시험 데이터는 또한 전장 항-C1q 항체를 사용한 치료가 보체 활성화를 단독으로 또는 NFL 및 연령과 조합하여 평가하는 모델을 사용하여 확인된 HD 환자에서 임상적 이점을 가져온다는 것을 보여준다. 임상 시험 데이터는 또한 보체 활성화, NFL 및 연령을 고려하여 전장 항-C1q 항체를 사용하면 HD 환자에게 임상적 이점을 확실하게 가져온다는 것을 보여준다. 임상적 이점은 통합 헌팅턴병 평가 척도(cUHDS) 또는 다음 영역들 중 어느 하나로 측정되었다: 인지(SDMT, SWR), 총 기능 능력(TFC) 및 총 운동 능력(TMS) 영역.

[0263] 본 발명은 일반적으로 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅턴병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 가지는지 결정하는 단계; 및, 예를 들어, 대상체가 상승된 C4a 수준 또는 상승된 C4a/C4 비율을 갖는 경우, 대상체에게 고전적 보체 경로의 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 치료 유효량의 억제제가 투여될 수 있다.

[0264] 상승된 C4a 수준은 정상 또는 건강한 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체의 C4a 수준보다 더 높을 수 있다. 고전적 보체 경로 억제제(예를 들어, 전장 C1q 항체)로 치료받은 환자는 치료 6개월에 걸쳐 cUHDS 및/또는 cUHDS 구성 요소가 기준선보다 개선된 것으로 나타났다. 이러한 개선은 기준선에서 보체 활성이 과도한 환자에서 더욱 강화되었고, 그에 따라 기준선에서 CSF C4a 수준이 상승된 환자의 75%가 치료 6개월에 걸쳐 cUHDS의 개선을 나타냈으며, 이는 잠재적으로 강화된 시냅스 기능을 통해 항-C1q 치료에 대한 신속한 반응을 시사한다. C4a는 CSF에서의 과도한 고전적 보체 활성을 나타낼 수 있는 객관적인 측정값으로, HD의 질환 단계 및 여러 임상적 평가변수들과 상관관계가 있다. 이러한 발견은 C4a가 증가하고 보체 활성이 과도한 환자에게 항-C1q 요법으로 이점을 줄 수 있는 강화 전략의 가능성을 뒷받침한다. C4a는 연령에 따라 예측되는 것 이상으로 질환 단계에 대한 정보를 제공할 수 있다(도 5). 도 5에서 대각선 아래의 데이터는 LM2(연령+C4a)가 LM1(연령 단독)보다 오류가 낮고, 그리하여 정확도가 높음을 나타낸다.

- [0265] 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 더 높을 수 있다. 예를 들어, 기준 C4a 수준은 헌팅턴병 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플의 C4a 수준의 중앙값 이상의 값이다. 다른 실시양태에서, 기준 C4a 수준은 정상 또는 건강한 대상체(헌팅턴병에 걸리지 않은 대상체), 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a 수준의 75번째 백분위수 이상의 값이다. HD 환자의 약 50%는 자연 경과 코호트(cohorts)에서 보체 활성화 산물 C4a의 CSF 수준이 상승했다(도 7A-7B). 헌팅턴병 대상체로부터 유래한 샘플들의 C4a 수준 중앙값은 정상 또는 건강한 대상체로부터 유래한 샘플들의 C4a 수준의 75번째 백분위수와 유사하다(도 7A).
- [0266] 일부 실시양태에서, 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 또는 500% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 C4a 수준은 기준 C4a 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400% 또는 400%-500% 더 높다.
- [0267] 환자들은 기준선의 C4a/C4 비율을 기준으로 두 그룹으로 나뉘었다(도 9). 기준선은 헌팅턴병 대상체로부터 유래한 샘플들의 C4a/C4 비율 중앙값이었으며, 이는 정상 또는 건강한 대상체로부터 유래한 샘플들의 C4a/C4 비율의 75번째 백분위수와 유사하다. 높은 기준선의 보체 환자는 24주 치료 기간에 걸쳐 cUHDS에 대해 일관되고 유의한 개선을 보였다(도 10).
- [0268] 따라서, 상승된 C4a/C4 비율은 정상 또는 건강한 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체의 C4a/C4 비율보다 더 높을 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 더 크다. 기준 C4a/C4 비율은 헌팅턴병 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 중앙값 이상의 값일 수 있다. 다른 실시양태에서, 기준 C4a/C4 비율은 정상 또는 건강한 대상체(헌팅턴병에 걸리지 않은 대상체), 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체로부터 유래한 샘플에서의 C4a/C4 비율의 75번째 백분위수 이상의 값이다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 또는 500% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 C4a/C4 비율은 기준 C4a/C4 비율보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400% 또는 400%-500% 더 높다.
- [0270] 일부 실시양태에서, C4a 수준 또는 C4a/C4 비율은 뇌척수액(CSF) 또는 혈장에서 측정된다. 보체 C4a 및 C4 수준을 측정하는 임의의 방법이 사용될 수 있으며, 당업자에게 잘 알려져 있고, Quidel 및 SVAR의 키트와 같은 시중에서 구입가능한 ELISA 키트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0271] 미세신경섬유 경쇄(NfL)는 HD에 대한 강력한 모니터링 및 예후 바이오마커이다. 그러나, 보체 활성화, NfL 및 Age를 결합한 모델이 NfL 단독보다 HD 단계를 더 정확하게 예측한다(도 6A-6B).
- [0272] 일부 실시양태에서, 대상체는 상승된 미세신경섬유 경쇄(NfL) 수준을 가진다. 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체, 예를 들어, 비슷한 연령의 대상체의 NfL 수준보다 더 높을 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL 수준은 기준 NfL 수준보다 더 높다. 기준 NfL 수준은 약 100pg/ml, 200pg/ml, 300pg/ml, 400pg/ml, 500pg/ml, 600pg/ml, 700pg/ml, 800pg/ml, 900pg/ml, 1000 pg/ml, 1100 pg/ml, 1200 pg/ml, 1300 pg/ml, 1400 pg/ml, 1500 pg/ml, 1600 pg/ml, 1700 pg/ml, 1800 pg/ml, 1900 pg/ml 또는 2000 pg/ml 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% 또는 5000% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400%, 400%-500%, 500%-600%, 600%-700%, 700%-800%, 800%-900%, 900%-1000%, 1000%-2000%, 2000%-3000%, 3000%-4000%, 또는 4000%-5000% 더 높다. 일부 실시양태에서, NfL의 수준은 뇌척수액(CSF)에서 측정된다.
- [0273] 다른 실시양태에서, NfL의 수준은 혈장에서 측정된다. 기준 NfL 수준은 약 1 pg/ml, 2 pg/ml, 3 pg/ml, 4

pg/ml, 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml, 또는 20 pg/ml 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% 또는 5000% 더 높다. 일부 실시양태에서, 상승된 NfL 수준은 정상 또는 건강한 대상체의 NfL 수준 또는 기준 NfL 수준보다 적어도 1%-10%, 10%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 90%-100%, 100%-200%, 200%-300%, 300%-400%, 400%-500%, 500%-600%, 600%-700%, 700%-800%, 800%-900%, 900%-1000%, 1000%-2000%, 2000% -3000%, 3000%-4000%, 또는 4000-5000% 더 높다.

[0274] 일부 실시양태에서, 고전적 보체 경로의 억제제는 C1q 억제제, 예를 들어, 소분자, 항체, 앵타머, 안티센스 핵산 또는 유전자 편집제이다. 항체는 본원에 기재된 C1q 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있으며, 여기서 중쇄는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 적합한 투여량이 본원에 기술된 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체는 적어도 5 mg/kg, 적어도 10 mg/kg, 적어도 15 mg/kg, 적어도 20 mg/kg, 적어도 25 mg/kg, 적어도 30 mg/kg, 적어도 35 mg/kg, 적어도 40 mg/kg, 적어도 45 mg/kg, 적어도 50 mg/kg, 적어도 55 mg/kg, 적어도 60 mg/kg, 적어도 65 mg/kg, 적어도 70 mg/kg, 적어도 75 mg/kg, 적어도 80 mg/kg, 적어도 85 mg/kg, 적어도 90 mg/kg, 적어도 95 mg/kg, 또는 적어도 100 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 105 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 또는 150 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 1일차에 그리고 5일차 또는 6일차에 75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 2주마다 100 mg/kg의 용량으로 추가로 투여된다.

[0275] 일부 실시양태에서, 항체는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 주 1회, 격주마다 1회, 월 1회, 6주마다 1회, 또는 격월마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 3개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 동안 투여된다.

[0276] 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 항체는 1일차에 그리고 5일차 또는 6일차에 75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 2주마다 100 mg/kg의 용량으로 추가로 투여된다.

[0277] 실시예

[0278] 실시예 1: HD 단계를 예측하는 개선된 모델

[0279] 디스커버리 및 테스트 코호트는 각각 유니버시티 칼리지 런던(UCL)(n=60) 및 HDClarity(n=100)의 환자들이다. 보체 단백질과 NfL은 각각 사내 ELISA와 Uman 키트를 사용하여 측정되었다. cUHDRS에 대한 보체 활성화의 기여도를 평가하기 위해 기계 학습 모델이 개발되었다. NfL 및 연령의 선형 모델에 비해 이 모델의 정확성과 개선은 평균 제곱근 오차에 의해 결정되었다.

[0280] C4는 샌드위치 ELISA로 측정되었다. 플레이트를 C4(염소 항-인간 C4, Complement Tech, A205)에 대해 증가된 3ug/ml 다클론으로 코팅했다. CSF를 10mM EDTA를 함유하는 dPBS(둘베코 PBS) 완충액에 1:5000으로 희석하고 4 °C에서 밤새 인큐베이션했다. 플레이트를 세척하고 알칼리성 포스파타제(1:2000 희석)에 접합된 항체 항-C4 항체(Abcam ab47788)와 함께 인큐베이션했다. 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고 75 uL의 알칼리성 포스파타제 기질(Life Technologies, T2214)을 사용하여 현상했다. 실온에서 20분 후, 발광측정기를 사용하여 플레이트를 판독했다. 4PL 로지스틱 피트를 사용하여 표준을 피팅하고 미지 물질의 농도를 결정했다. 분석물질 수준을 희석에 대해 보정한 후 GraphPad Prism을 사용하여 플롯했다.

[0281] C4a는 경쟁 기반 ELISA로 측정되었다. 플레이트를 C4a에 대해 상승된 다클론 항혈청인 10ug/ml CT-C4a(토끼 항인간 C4a, Complement Tech A206)로 코팅했다. CSF를 10mM EDTA 및 10ng/ml 비오틴화-C4a를 함유하는 완충액

dPBS에 1:10으로 희석하고 4℃에서 밤새 인큐베이션했다. 플레이트를 3회 세척하고 아비딘-AP(1:1000 희석)와 함께 인큐베이션했다. 알칼리성 인산염 활성을 상기와 같이 검출하였다.

[0282] 환자들은 운동 기능, 인지 기능, 행동 이상 및 기능 능력을 비롯하여 HD의 임상 성과 및 역량의 4개 영역을 평가하는 데 사용되는 임상 평가 척도인 복합 UHDRS(cUHDRS)로 측정된 임상 결과의 개선을 경험했다. cUHDRS는 HD 질환 진행(인지, 운동 및 기능)을 평가하는 4개의 하위 도메인들로 구성된 HD의 1차 평가변수이다.

[0283] 전반적으로, 환자는 치료 6개월 동안 cUHDRS에서 기준선보다 저하 없이 임상 기능을 유지했는데(n=23), 이는 HD 환자가 1년에 걸쳐 약 1.2 포인트 또는 6개월에 걸쳐 0.6 포인트의 감소를 경험함을 보여주는 자연 경과 데이터와 비교된다. 또한, 환자의 56%는 치료 6개월에 걸쳐 cUHDRS 및 cUHDRS의 모든 하위 영역이 기준선보다 개선된 것으로 나타났다. 이러한 개선은 기준선에서 보체 활성이 과도한 환자에서 더욱 강화되었고, 그에 따라 기준선에서 CSF C4a 수준이 상승된 환자의 75%가 치료 6개월에 걸쳐 cUHDRS의 개선을 나타냈으며, 이는 잠재적으로 강화된 시냅스 기능을 통해 항-C1q 치료에 대한 신속한 반응을 시사한다. C4a는 CSF에서의 과도한 고전적 보체 활성화에 관한 객관적인 측정값으로, HD의 질환 단계 및 여러 임상적 평가변수들과 상관관계가 있다. 이러한 발견은 C4a가 증가하고 보체 활성이 과도한 환자에게 항-C1q 요법으로 이점을 줄 수 있는 강화 전략의 가능성을 뒷받침한다.

[0284] HD 환자의 CSF에서 과도한 고전적 보체 활성화(C4a)는 기능 저하 및 질환 중증도와 관련이 있다(도 2). 또한, CSF C4a는 cUHDRS의 개별 도메인과 상관관계가 있다(표 1).

임상 평가변수	p-값	기능
총 기능 점수(TFC)	0.0333	운동 및 기능
총 운동 점수(TMS)	0.0181	운동 및 기능
질환 부담 점수(DBS)	0.1310	운동 및 기능
기호 숫자 형식. 테스트(SDMT)	0.0324	인지 척도
언어 유창성	0.0255	인지 척도
스트루프 색상 말하기(SCN)	0.0454	인지 척도
스트루프 단어 회상(SWR)	0.0710	인지 척도

[0285]

[0286] 증상발현 HD 환자의 CSF에서 C4a는 증가한다(도 3). NFL은 증상발현 HD 환자의 CSF에서 유의하게 상승하며 CSF NFL은 CSF C4a와 상관관계가 있다(도 4A-4B).

[0287] HDClarity 데이터 세트를 사용하여, NFL 고원이 증가할 때 보체 인자들이 증상발현 HD 환자의 임상 평가를 이해하는 데 도움이 되는지 확인하기 위해 여러 기계 학습 모델이 구축되었다. 이전 보고서와 일관되게, NFL과 연령은 환자의 임상적 중증도 점수를 예측하는 데 유용한 것으로 밝혀졌다. 또한, 상기 모델은 고전적 보체 경로인 C4a 및 C4의 활성화에 관여하는 단백질이 cUHDRS와 개별 임상 테스트 모두를 예측하는 데 있어 그 다음으로 중요한 바이오마커임을 시사했다. 이러한 결과는 HD 진행에서 보체 경로의 중요성을 확인하고 이러한 단백질이 질환 단계 및 치료 효과를 모델링하고 예측하는 데 가치가 있을 수 있음을 시사한다. 또한 이러한 모델은 기존 기능 평가의 변화를 정확하게 결정하기 어려운 경우 단기 연구에서 치료 효과를 평가하기 위한 정량적이고 민감한 틀 역할을 할 수 있다.

[0288] C4a는 연령에 따라 예측되는 것 이상으로 질환 단계에 대한 정보를 제공할 수 있다(도 5). C4a가 연령만을 이용하는 것 이상으로 질환 단계에 대한 추가 정보를 제공하는지 확인하기 위해 HD 질환 단계 예측에 대한 C4a 계수의 통계적 유의성을 평가했다. 연령과 연령+C4a 사이의 상관관계를 HD 범주와 비교하기 위해 두 가지 선형 회귀 모델이 사용되었다. 연령 외에 C4a를 포함하는 LM2는 LM1에 비해 HD 질환 단계를 더 정확하게 예측한다. 대각선은 두 모델 간의 동일한 정확도를 나타낸다. 대각선 아래의 데이터는 LM2가 LM1보다 오류가 낮고, 그리하여 정확도가 높음을 나타낸다(도 5). C4a의 기여도는 통계적으로 유의하며(p=0.007), 이는 HD 환자의 C4a 수준이 노

화 효과로 예상되는 것 이상으로 그 단계에 대한 정보를 제공한다는 것을 나타낸다.

- [0289] 보체 활성화, NfL 및 Age를 결합한 모델이 NfL 단독보다 HD 단계를 더 정확하게 예측한다(도 6A-6B).
- [0290] HD 환자의 약 50%는 자연 경과 코호트에서 보체 활성화 산물 C4a의 CSF 수준이 상승했다. 현재 연구에서도 비슷한 범위 - 이들 환자는 항-C1q 요법에 더 잘 반응할 수 있다(도 7A-7B).
- [0291] CSF C4a/C4 비율: 진행 중인 보체 활성화에 대한 민감한 측정값. C1q 활성화 활동에 따라 C4가 감소(소모)되었다. C1q 활성화에 따라 C4a가 증가(생성)되었다. C4a/C4 비율은 대상체 간의 유전적 변동성을 보정한다(도 8).
- [0292] **실시예 2: 증상발현 헌팅턴병에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에서 정맥내 전장 C1q 항체의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 제2상 공개 라벨 연구(Phase 2a Open Label Study)**
- [0293] 개요
- [0294] 대상체는 전장 C1q 항체(이 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함함) 75 mg/kg을 1일차, 5일차 또는 6일차에 정맥내(IV) 주입으로 유도 투여 받은 후, 100 mg/kg을 2주마다(2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 및 22주차) 유지 투여 받았으며 24, 28, 및 36주차에 추적 관찰 차 방문하였다. 모든 전장 C1q 항체 주입은 병원 방문 시 투여되었다.
- [0295] 자가면역을 시사하는 임상 징후 및 증상들, 예를 들어, 피로, 근육통, 부기, 발적, 미열, 집중력 장애, 무감각 및 따끔거림, 탈모 또는 피부 발진에 초점을 맞춰 정보를 수집하기 위해 연구 완료 후 6개월 동안 모든 대상체에게 연락하였다.
- [0296] PK/PD 평가를 위한 혈액 샘플은 첫 번째 및 마지막 투여 이후 연속 샘플링을 위해 수집되었다. 전장 C1q 항체 주입을 시작하기 전 모든 투여 방문(1일차 및 5/6일차 및 2주차 내지 22주차)에서 투여 전 샘플들을 수집했다. 5/6일차, 및 2, 6, 10, 14, 및 18주차에 주입을 완료한 후 혈액 샘플을 수집했다. PK/PD 샘플도 24, 28 및 36주차 방문에서 수집되었다.
- [0297] PK 및 PD 평가를 위한 뇌척수액(CSF) 샘플링은 스크리닝 시, 6주차 및 12주차에서 투여 전, 그리고 24주차 및 36주차에 수행되었다.
- [0298] EEG는 스크리닝 동안 및 1일차, 6주차, 12주차, 및 18주차에서 투여 전, 그리고 24 및 36주차에서 수행되었다.
- [0299] 제2상 임상시험에서는 등록된 28명의 환자 모두를 대상으로 안전성을 평가했다. 초기 표적 결합 데이터에는 24주 치료 기간을 완료한 17명의 환자의 약동학(PK) 및 약력학(PD)이 포함되었다. 초기 효능 및 바이오마커 데이터에는 24주 치료 기간을 마친 환자 23명 모두의 UHDRS(Unified Huntington's Disease Rating Scale)로 측정된 임상 결과와 24주 치료 기간을 마친 환자 16명의 미세신경섬유 경쇄(NfL) 수준이 포함되었다. C4a, C4 및 NfL 수준은 실시예 1에 설명된 바와 같이 측정되었다. 초기 연구 결과에 따르면 전장 C1q 항체를 사용한 치료는 일반적으로 내약성이 양호하며, 투여 기간 동안 혈청 및 뇌척수액(CSF) 둘 다에서 C1q의 강력한 표적 결합이 있는 것으로 나타났다. 특히, UHDRS의 의미 있는 개선이 관찰된 반면, 혈장과 CSF 모두에서의 NfL 수준은 일반적으로 변하지 않고 HD 자연 경과와 일치했다.
- [0300] 전장 C1q 항체에 대한 초기 데이터는 C1q 억제제를 통해 기능하는 시냅스의 보호가 HD에서 그리고 잠재적으로 다른 신경퇴행성 질환에서의 신속한 기능 개선으로 이어질 수 있음을 시사한다. 특히 C4a가 상승된 환자에서 관찰된 임상 반응 신호는 보체 활성이 과도한 환자가 항-C1q 요법에 더 우수하게 그리고 더 빠르게 반응할 수 있음을 시사한다.
- [0301] 진행 중인 보체 활성화의 척도로서 CSF C4a/C4 비율을 사용하여 2a상 데이터를 분석했다(도 9). 환자들은 기준선의 C4a/C4 수준을 기준으로 두 그룹으로 나뉘었다. 높은 기준선의 보체 환자는 24주 치료 기간에 걸쳐 cUHDRS에 대해 일관되고 유의한 개선을 보였다(도 10). 바이오마커-차동 반응은 위약에 의한 것일 가능성이 낮다. 기준선 C4a/C4 비율이 높은 환자 역시 자연 경과에 비해 24주 치료 기간에 걸쳐 cUHDRS에 대한 기준선보다 개선되었다. 낮은 보체 활성화 코호트의 감소는 자연 경과와 일치한다. 또한, 높은 기준선의 C4a/C4 비율 환자는 24주 치료 기간에 걸쳐 cUHDRS 하위 도메인에서 지속적으로 개선되었다(도 11A-11D). 높은 기준선의 보체 활성화(C4a/C4)를 가진 환자의 75%는 cUHDRS에서 24주차에 개선된 반면, 낮은 활성화에서는 36%가 개선되었다(도 12A-12B).
- [0302] 혈장 NfL 수준은 24주차 HD 자연 경과와 일치한다(도 13). CSF 혈장 NfL 수준은 24주차 HD 자연 경과와 일치한다(도 14). HD 자연 경과 데이터는 증상발현 코호트(Rodriguez, 외, Sci Transl Med. 2020 12 16;12(574)) 및 (Tabrizi, NEJM 2019, 38:2307)에 대한 것이다. 시냅스 손실은 신경 기능에 영향을 미치며 신경 손실 및 NfL

방출보다 먼저 발생한다(Ravalia, 2021; Milnerwood and Raymond, 2010; Milnerwood 외, 2010; Parsons and Raymond, 2014; Ravalia 외, 2021; Alirezaei 외, 2020 *Mol Neurobiol.* 57: 469-491).

[0303] 기준선 C4a 비율, NfL 및 연령의 조합이 24주차에 자동 cUHDRS의 개별 그룹들을 식별한다(도 15A-15B). 모델에 의해 확인된 개선인자들은 기준선 C4a/C4가 더 높고 기준선 NfL이 더 낮으며 약간 더 젊다는 경향이 있다.

[0304] **실시예 3: 증상발현 헌팅턴병에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에서 정맥내 전장 C1q 항체의 효과를 평가하기 위한 제2a상 공개 라벨 연구**

[0305] 개요

[0306] 대상체는 전장 C1q 항체(이 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함함) 75 mg/kg을 1일차, 5일차 또는 6일차에 정맥내(IV) 주입으로 유도 투여 받은 후, 100 mg/kg을 2주마다(2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 및 22주차) 유지 투여 받았으며 24, 28, 및 36주차에 추적 관찰 차 방문하였다. 모든 전장 C1q 항체 주입은 병원 방문 시 투여되었다.

[0307] PK/PD 평가를 위한 혈액 샘플은 첫 번째 및 마지막 투여 이후 연속 샘플링을 위해 수집되었다. 전장 C1q 항체 주입을 시작하기 전 모든 투여 방문(1일차 및 5/6일차 및 2주차 내지 22주차)에서 투여 전 샘플들을 수집했다. 5/6일차, 및 2, 6, 10, 14, 및 18주차에 주입을 완료한 후 혈액 샘플을 수집했다. PK/PD 샘플도 24, 28 및 36주차 방문에서 수집되었다.

[0308] PK 및 PD 평가를 위한 뇌척수액(CSF) 샘플링은 스크리닝 시, 6주차 및 12주차에서 투여 전, 그리고 24주차 및 36주차에 수행되었다.

[0309] EEG는 스크리닝 동안 및 1일차, 6주차, 12주차, 및 18주차에서 투여 전, 그리고 24 및 36주차에서 수행되었다.

[0310] 초기 데이터는 전장 C1q 항체가 신속하고 강력하며 오래 지속되는 보체 결합을 입증했음을 시사한다. 첫 번째 시점에서 CSF에서의 완전한 C1q 결합이 평가되었다. 도 16A는 CSF에서 전장 C1q 항체 수준을 보여주는 반면, 도 16B는 CSF에서 C1q의 완전한 결합을 보여준다. 혈청에서의 완전한 C1q 결합은 제1 투여 시 평가되었으며, 전장 C1q 항체 치료가 중단된 후 6 내지 10주 후에 평가되었다. 도 17A는 혈청에서 전장 C1q 항체 수준을 보여주는 반면, 도 17B는 혈청에서 C1q의 완전한 결합을 보여준다.

[0311] 데이터는 또한 마지막 투여 후 14주에 CNS 내에서 확장된 표적 결합 및 하류 보체 억제를 보여준다. 도 18은 3개월의 치료 중단 기간에 걸쳐 연장된 전장 C1q 항체 효과를 보여준다. C4a 방출은 C1q 표적 결합의 약력학적 마커이다. 모든 환자는 마지막 투여 후 3개월 동안 지속적인 표적 결합의 증거를 가지고 있다. 이는 CNS에서 C1q 발현이 높은 부위에서 전장 C1q 항체 축적을 보여주는 전임상 데이터와 일치한다.

[0312] 전장 C1q 항체 치료는 과도한 기준선 보체 활성을 갖는 환자에서 초기 및 지속적인 개선을 가져왔다. 도 19A-19B는 치료 기간 동안 과다 대 낮은 기준선 보체 활성을 갖는 대상체에 대한 유의한 개선을 보여준다. 도 20A-20D는 보체 활성이 높은 환자의 이점이 대부분의 cUHDRS 구성 도메인에 걸쳐 입증되었음을 보여준다. 도 20A는 총 기능 능력(TFC, 일상생활 활동)을 보여준다. 도 20B는 기호 숫자 형식 테스트(SDMT, 인지)를 보여준다. 도 20C는 총 운동 점수(TMS)를 보여준다. 도 20D는 스트루프 단어 읽기 테스트(SWR, 인지)를 보여준다.

[0313] 혈장 NfL 수준은 연구 전반에 걸쳐 안정화되었다. 도 21은 혈장 NfL 수준이 36주차에 HD 자연 경과와 일치하며 스크리닝에서 4% 변화가 있음을 보여준다(Rodriguez, 외, *Sci Transl Med.* 2020 12 16;12(574)) and (Tabrizi, *NEJM* 2019, 38:2307). 도 14는 CSF NfL 수준이 36주차의 HD 자연 경과와 일치하며 스크리닝 시로부터 16% 변화가 있음을 보여준다. *결과는 기준선 보체 활성과 무관하다.

[0314] **참고문헌으로 포함**

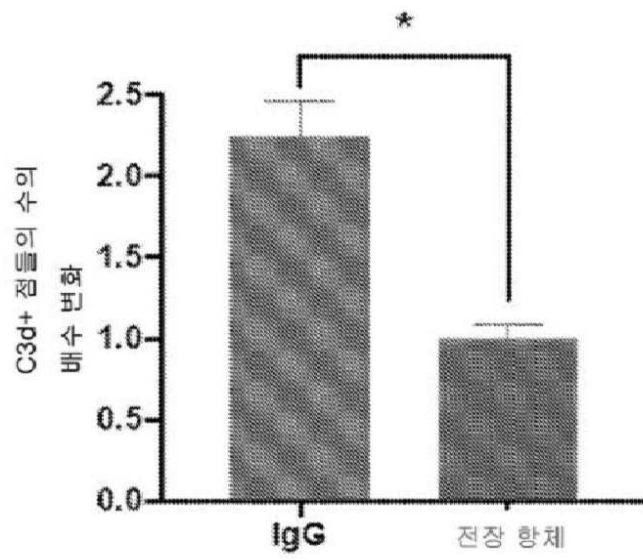
[0315] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 전체가 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 본원의 임의의 정의를 비롯하여 본원의 내용이 우선할 것이다.

[0316] **균등물**

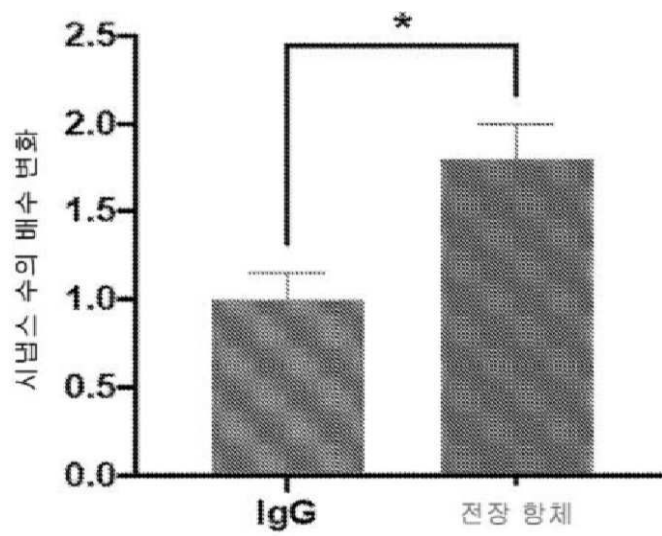
[0317] 해당 기술 분야의 숙련된 기술자들은 통상적인 실험을 통해 본 출원에 기재된 본 발명의 특정 실시형태들에 대한 많은 균등예들을 인식 또는 알 수 있을 것이다. 이러한 균등예는 다음 청구범위에 포함되는 것으로 한다.

도면

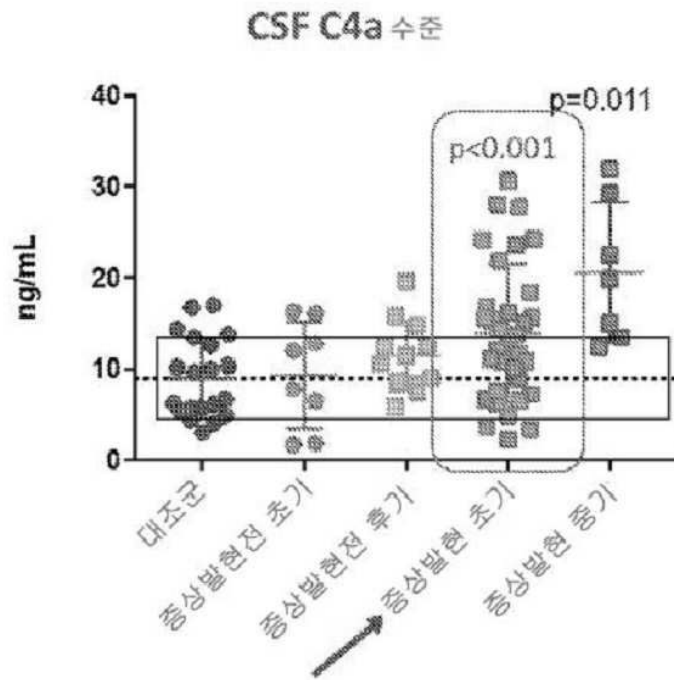
도면1a



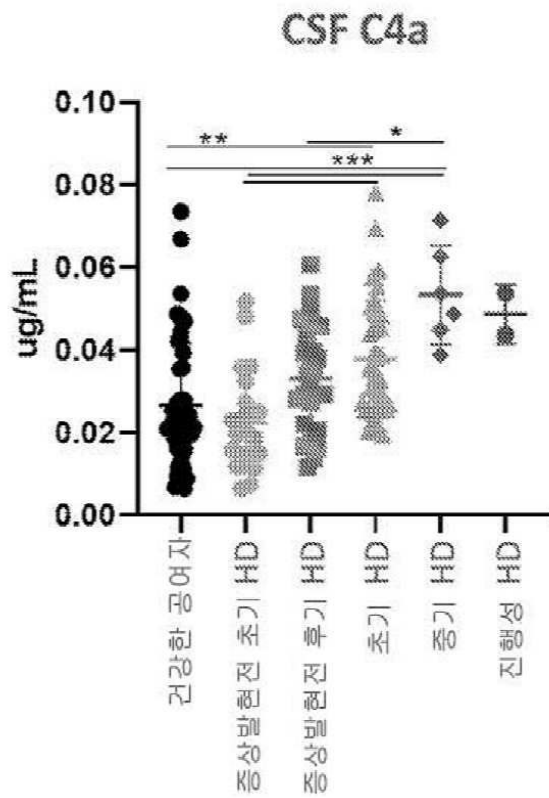
도면1b



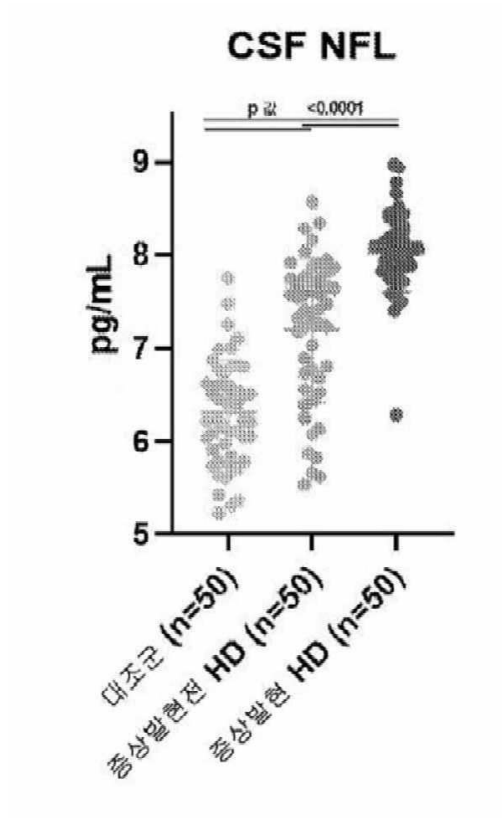
도면2



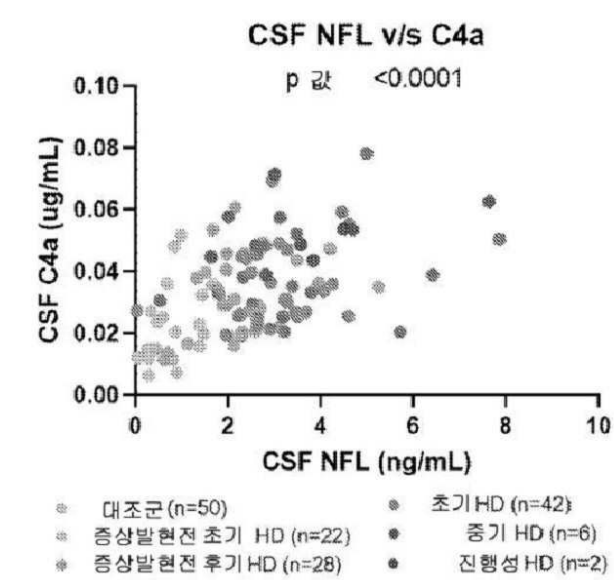
도면3



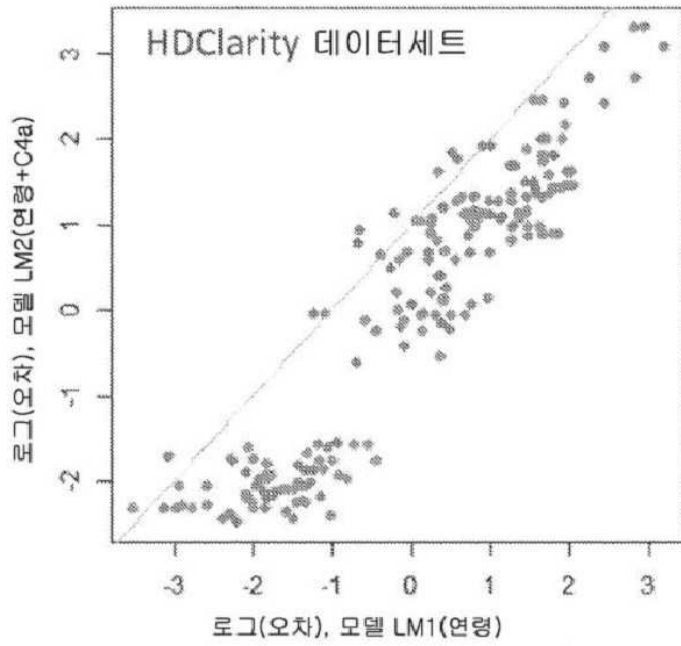
도면4a



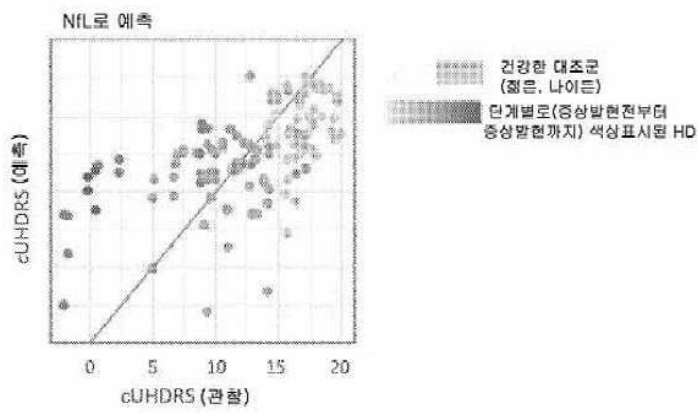
도면4b



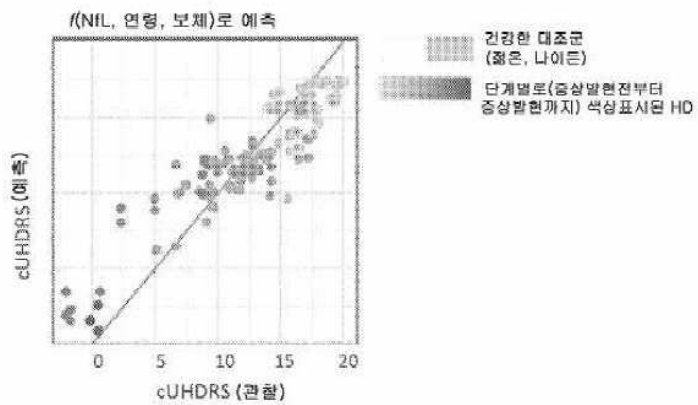
도면5



도면6

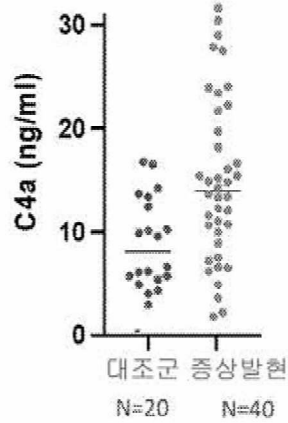


도 6A

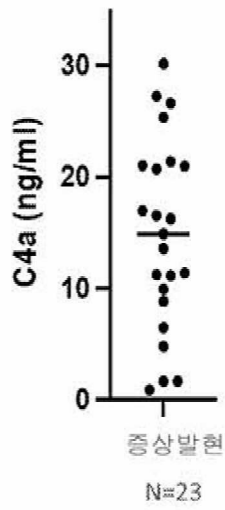


도 6B

도면7

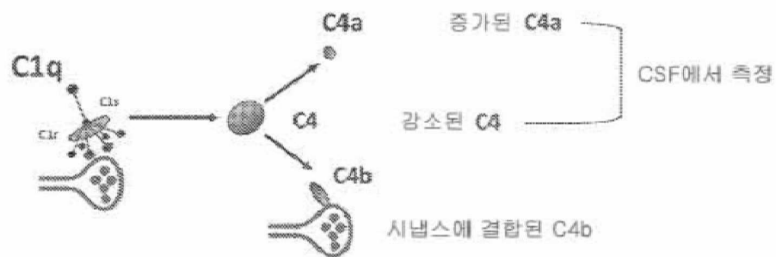


도 7A



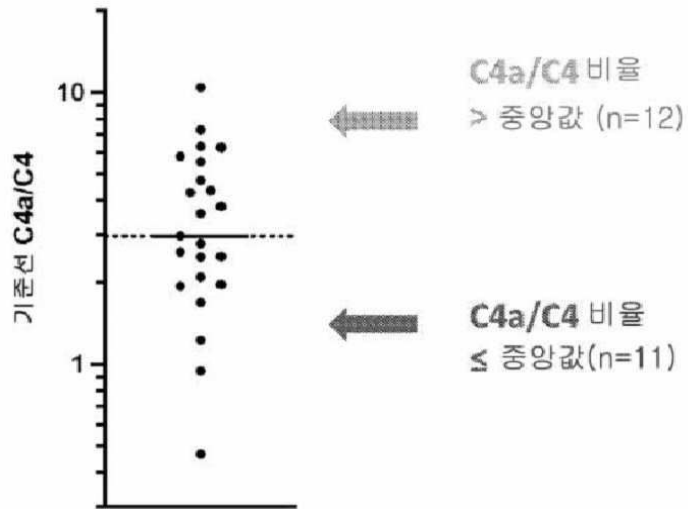
도 7B

도면8

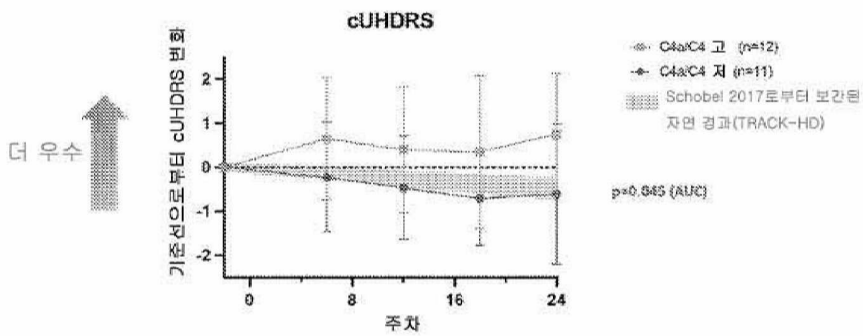


도면9

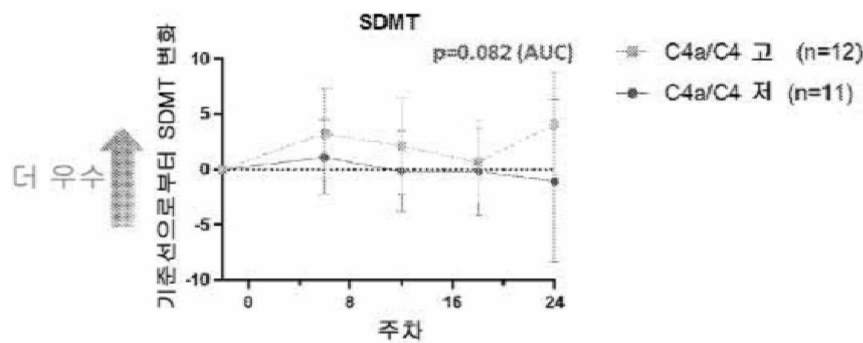
C4a/C4 수준 전체 집단



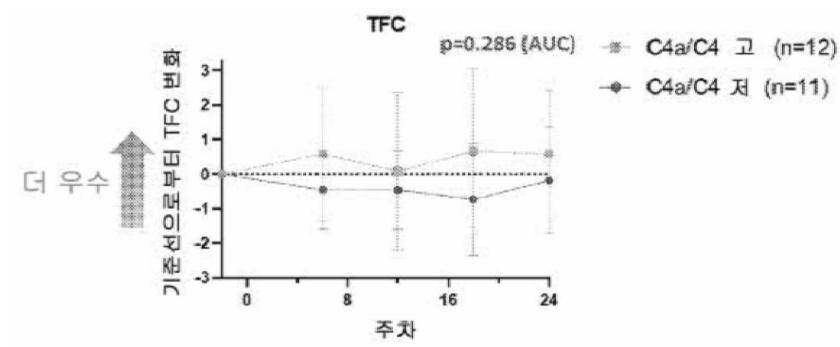
도면10



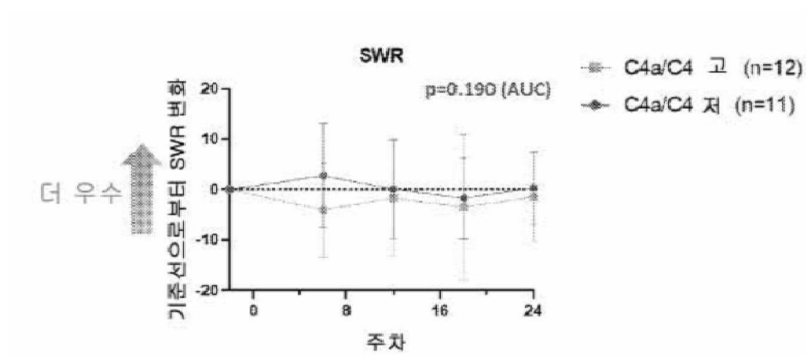
도면11a



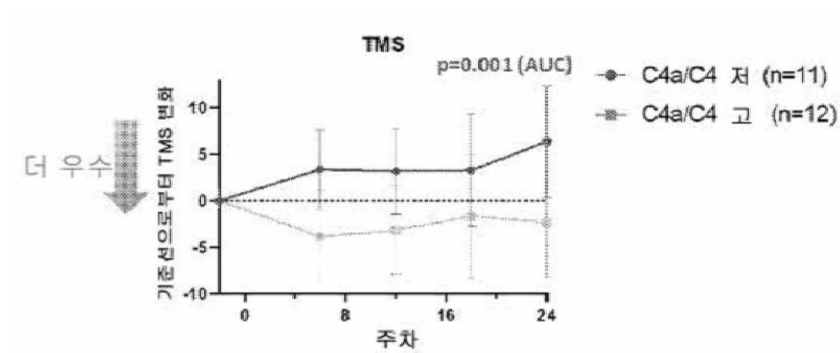
도면11b



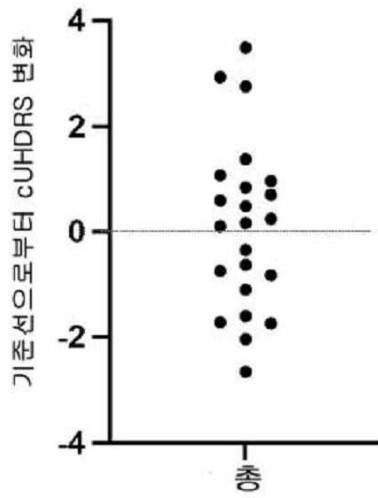
도면11c



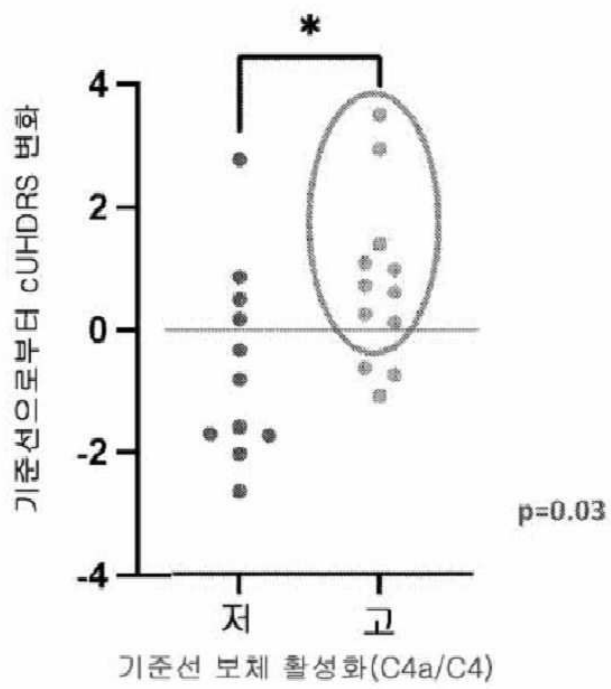
도면11d



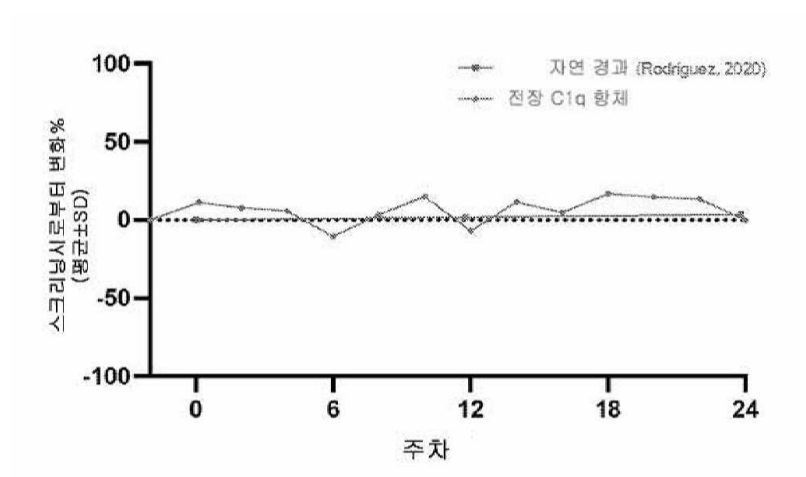
도면12a



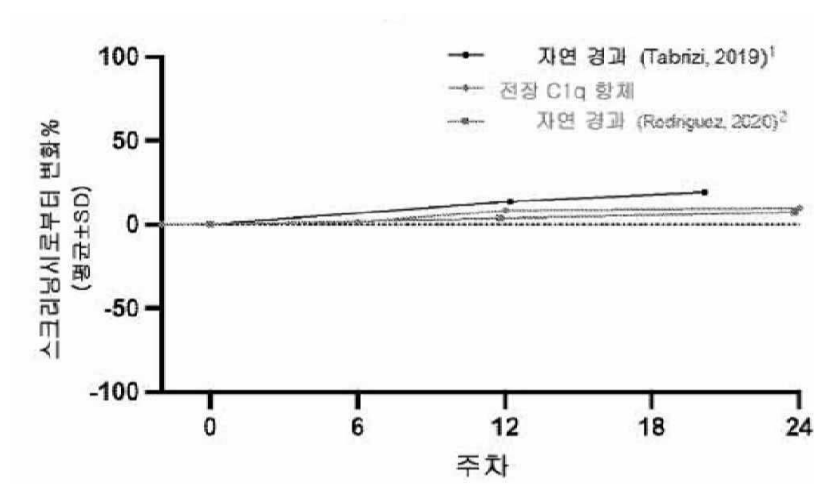
도면12b



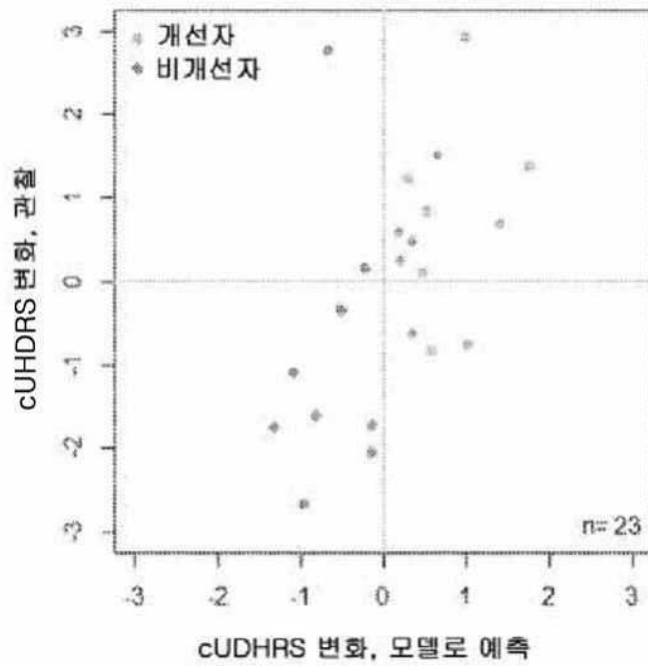
도면13



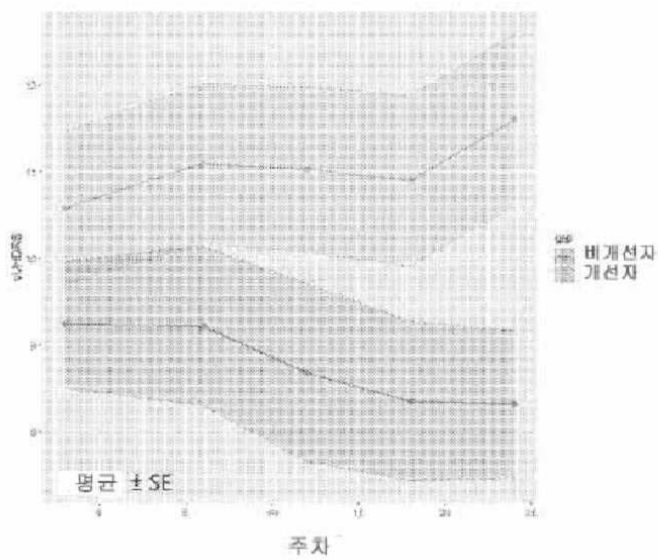
도면14



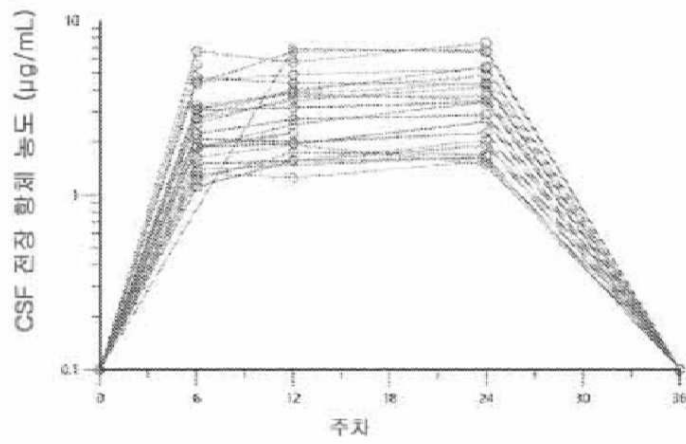
도면15a



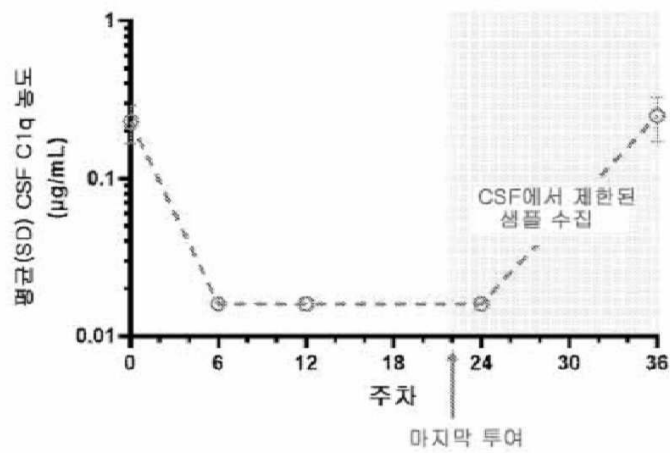
도면15b



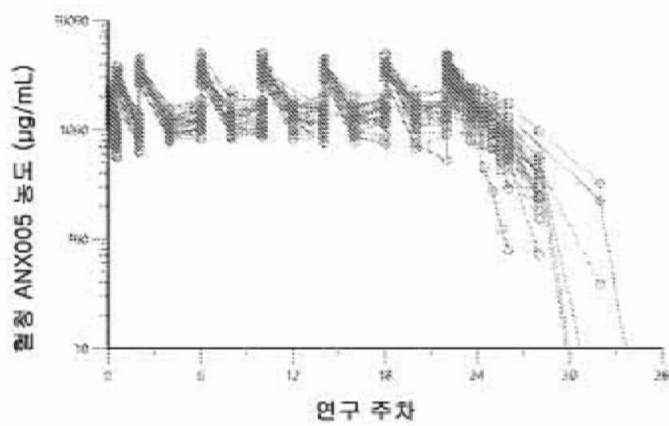
도면16a



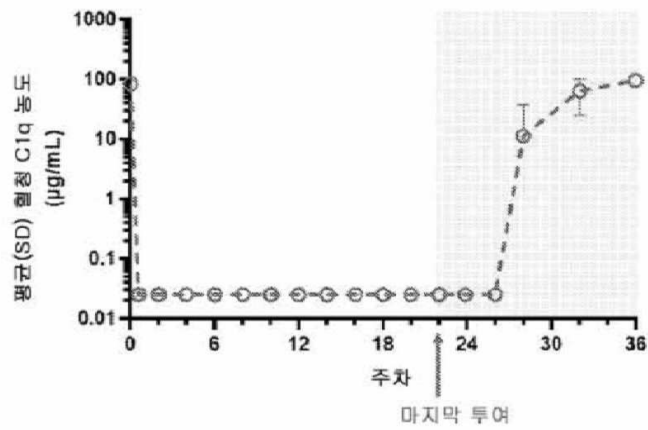
도면16b



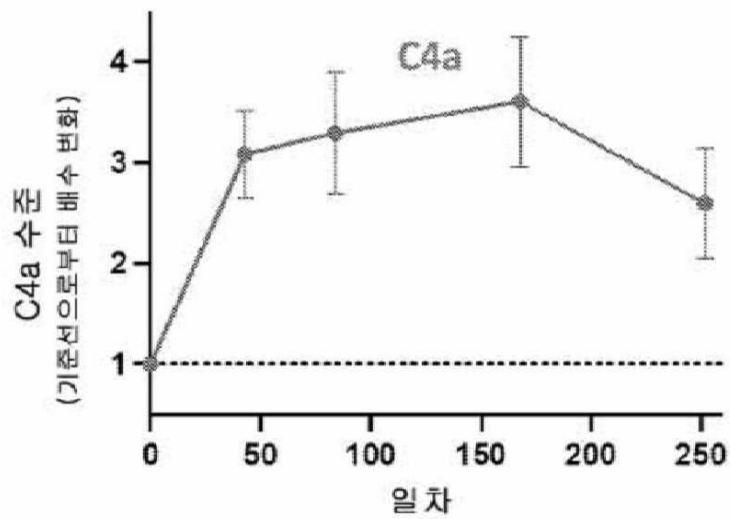
도면17a



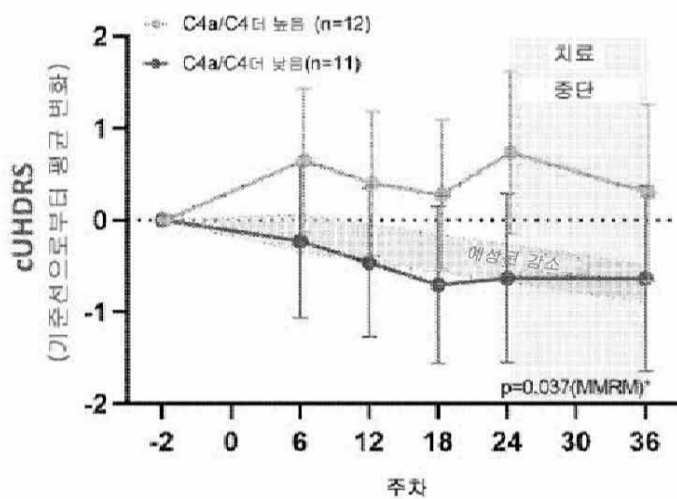
도면17b



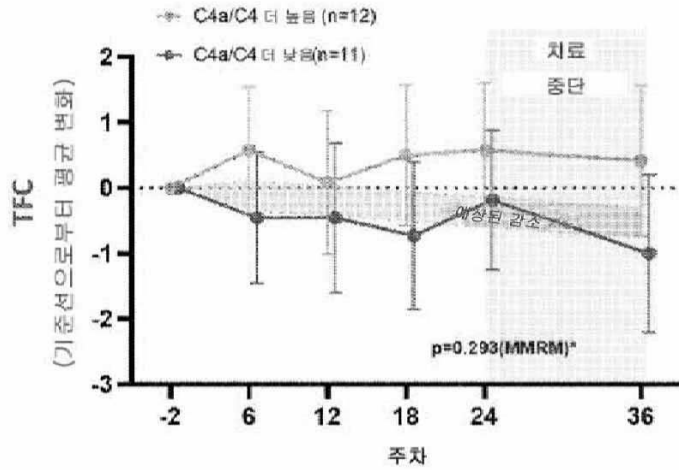
도면18



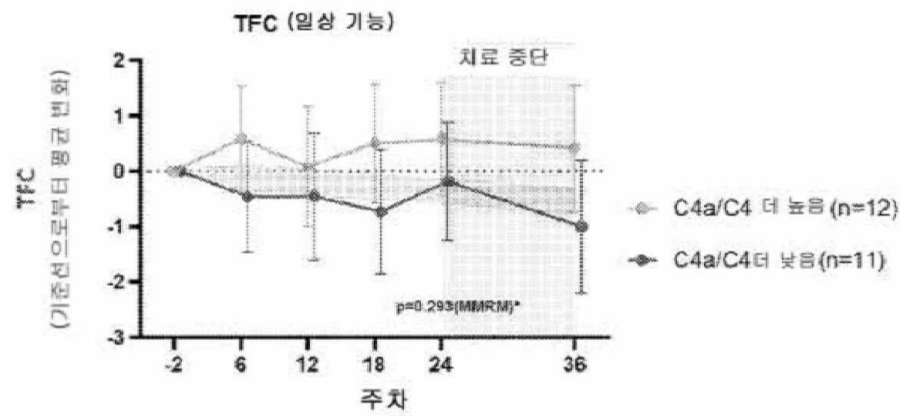
도면19a



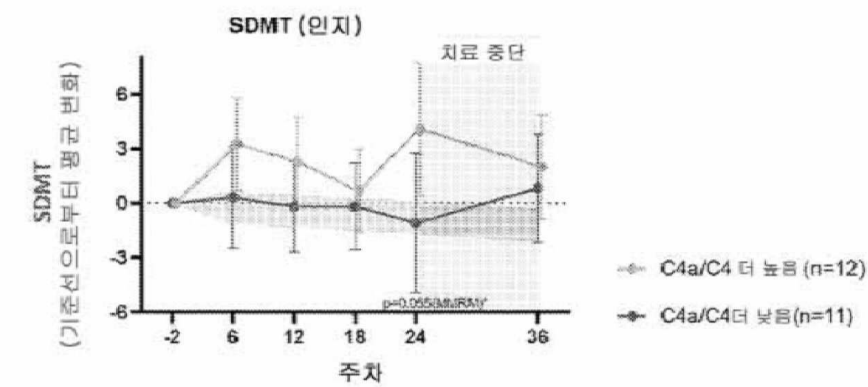
도면19b



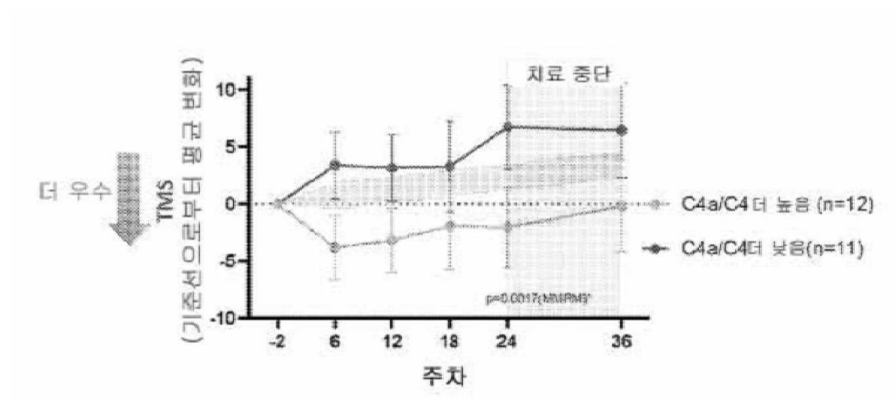
도면20a



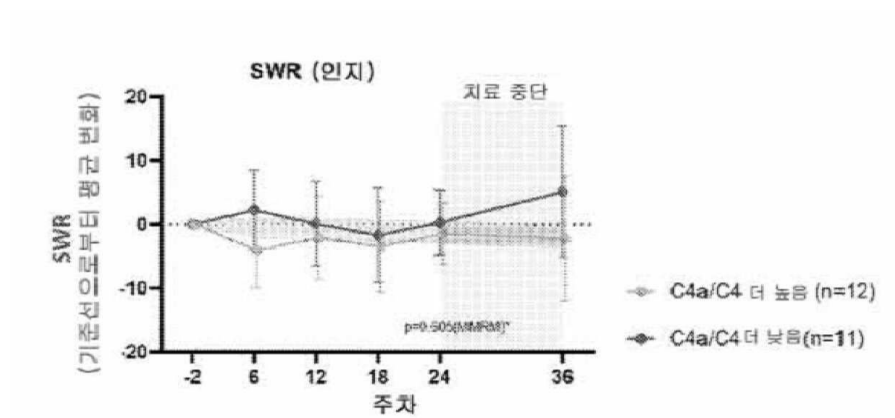
도면20b



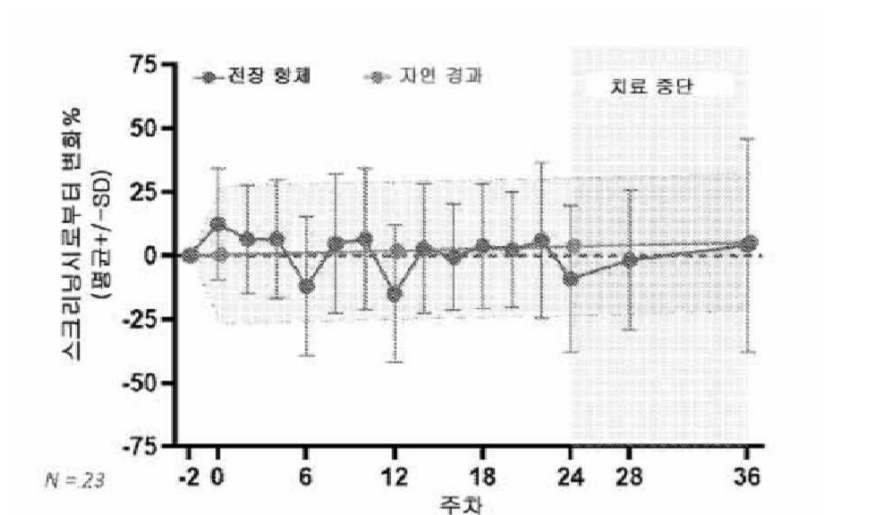
도면20c



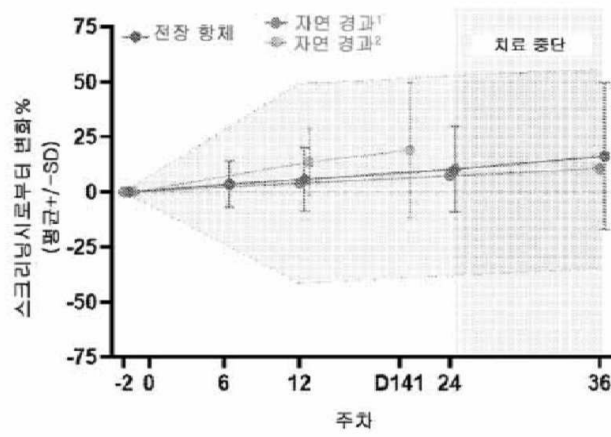
도면20d



도면21



도면22



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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