



등록특허 10-2792441



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월08일
(11) 등록번호 10-2792441
(24) 등록일자 2025년04월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/283 (2013.01)
A61P 37/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7045647(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년01월29일
심사청구일자 2023년01월25일
- (85) 번역문제출일자 2022년12월26일
- (65) 공개번호 10-2023-0007545
- (43) 공개일자 2023년01월12일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7024165
원출원일자(국제) 2016년01월29일
심사청구일자 2020년08월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/015720
- (87) 국제공개번호 WO 2016/123521
국제공개일자 2016년08월04일
- (30) 우선권주장
62/110,071 2015년01월30일 미국(US)
62/258,082 2015년11월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020140036267 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 FcRn 항체 및 이의 사용 방법

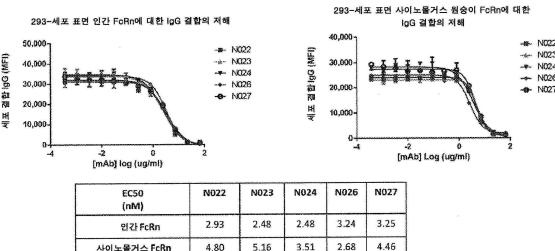
(57) 요약

본 발명은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대해 높은 결합 친화성을 갖는 항체를 특징으로 한다. 이러한 항-FcRn 항체는 예를 들어, 대상체에서 자가항체의 소제를 촉진하고, 대상체에서 항원 제시를 억제하고, 대상체에서 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 차단하는 것과 같이 면역 반응을 차단하고, 대상체에서 면역학적 질병(예컨대, 자가면역 질병)을 치료하는 데 유용하다.

대 표 도

IgG 경쟁

항-FcRn mAb는 pH 6.0에서 FcRn에 대한 결합에 대하여 IgG(Fc)와 효과적으로 경쟁 함



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
링 퀘오나 이.
미국 매사추세츠주 01890 윈체스터 웰스 로드 45
미도르 제임스 3세
미국 매사추세츠주 01702 브레이밍햄 그리츠보스카
서클 38

로이 슈카리타

미국 매사추세츠주 01879 텅스버러 세익스피어 스
트리트 7

매닝 앤서니

미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 유닛 2 행콕 스
트리트 185

명세서

청구범위

청구항 1

루푸스 신염, 중증 근무력증, 자가면역성 용혈성 빈혈(AIHA), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 전신 성 홍반성 루푸스, 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 류마티스성 관절염, 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 포함하고,

상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 상기 단리된 항체를 투여함을 포함하고,

상기 단리된 항체는 (1) CDR L1, CDR L2 및 CDR L3를 포함하는 경쇄 가변 영역과 (2) CDR H1, CDR H2 및 CDR H3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며,

상기 항체가 이펙터 기능이 결여된 IgG 항체이고,

상기 단리된 항체는,

(a) CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고, CDR L2가 아미노산 서열 GDSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고, CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고, CDR H1이 아미노산 서열 TYAMG (SEQ ID NO: 4)로 이루어지고, CDR H2가 아미노산 서열 SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO: 7)로 이루어지고, CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 항체;

(b) CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고, CDR L2가 아미노산 서열 GDSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고, CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고, CDR H1이 서열 DYAMG (SEQ ID NO: 5)로 이루어지고, CDR H2가 아미노산 서열 SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8)로 이루어지고, CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 항체;

(c) CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고, CDR L2가 아미노산 서열 GDSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고, CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고, CDR H1이 아미노산 서열 NYAMG (SEQ ID NO: 6)로 이루어지고, CDR H2가 아미노산 서열 SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO: 9)로 이루어지고, CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 항체;

(d) CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고, CDR L2가 아미노산 서열 GDSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고, CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고, CDR H1이 아미노산 서열 TYAMG (SEQ ID NO: 4)로 이루어지고, CDR H2가 아미노산 서열 SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO: 10)로 이루어지고, CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 항체; 및

(e) CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고, CDR L2가 아미노산 서열 GDSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고, CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고, CDR H1이 아미노산 서열 TYAMG (SEQ ID NO: 4)로 이루어지고, CDR H2가 아미노산 서열 SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8)로 이루어지고, CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 항체

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고,

CDR L2가 아미노산 서열 GDSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고,

CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고,

CDR H1이 아미노산 서열 TYAMG (SEQ ID NO: 4)로 이루어지고,

CDR H2가 아미노산 서열 SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8)로 이루어지고,

CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 경쇄가

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

CDR L1이 아미노산 서열 TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)로 이루어지고, CDR L2가 아미노산 서열 GSERPS (SEQ ID NO: 2)로 이루어지고, CDR L3가 아미노산 서열 SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)로 이루어지고, CDR H1이 아미노산 서열 TYAMG (SEQ ID NO: 4)로 이루어지고, CDR H2가 아미노산 서열 SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8)로 이루어지고, CDR H3가 아미노산 서열 LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)로 이루어지고;

상기 중쇄가

EVQLLEGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24)의 아미노산 서열로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항체가,

(a)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및

EVQLLEGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24)의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함하는 항체;

(b)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및

EVQLLEGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 20)의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함하는 항체;

(c)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCKSYSCQVTHEGS

TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKGLEWSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNMGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 21)의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함하는 항체;

(d)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYS CQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNMGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 22)의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함하는 항체;
및

(e)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYS CQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKGLEWSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNMGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 23)의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함하는 항체

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항체가 EU 번호표기 시스템에 따라 표기된 아미노산 치환 N297A를 갖는 IgG1 중쇄를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 중쇄가

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKGLEWSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNMGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24)의 아미노산 서열로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 루푸스 신염인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 중증 근무력증인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 자가면역성 용혈성 빈혈인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 전신성 홍반성 루푸스인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 수포성 유사친포창인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 류마티스성 관절염인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 쇼그렌 증후군인, 약제학적 조성물.

청구항 16

루푸스 신염, 중증 근무력증, 자가면역성 용혈성 빈혈(AIHA), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 전신성 홍반성 루푸스, 수포성 유사친포창(bullous pemphigoid), 류마티스성 관절염, 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 포함하고,

상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 상기 단리된 항체를 투여함을 포함하고,

상기 항체가

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄; 및

EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVN HK
PSNTKVDKKVEPKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVV DVSHEDPEVFKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 24)의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄

를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 신규한 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 발명의 배경

[0003] 치료용 단백질, 예를 들어 치료용 항체가 면역학적 질병이 있는 환자를 위한 임상적으로 중요한 약물 부류로 된 것은 급속하게 이루어졌다. FcRn은 IgG 및 혈청 알부민 결합성 세포내 소낭성 수송 단백질로서 기능하는 I형 막관통 단백질이다. IgG 항상성에 대한 FcRn의 기여를 연구하기 위해, FcRn의 경쇄와 중쇄의 일부가 "녹아웃(knocked out)"되어 이러한 단백질이 발현되지 않도록 마우스를 조작하였다(문헌[Junghans et al., Proc Natl Acad Sci USA 93:5512, 1996]). 이러한 마우스에서, IgG의 혈청 반감기 및 농도는 극적으로 감소되었으며, 이는 IgG 항상성의 FcRn 의존성 메커니즘을 암시한다. 상기 논의된 것과 같은 설치류 모델의 연구는 FcRn의 차단이 병원성 자가항체의 이화작용을 비롯한 IgG 이화작용을 증가시켜 질병(예를 들어, 자가면역 질병) 발병을 저해할 수 있음을 암시한다. 또한, FcRn은 항원 분해 및 MHC 로딩 구획으로의 면역복합체의 수송을 통해 항원 제시에 기여할 수 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

(비)특허문헌 0001) Junghans et al., Proc Natl Acad Sci USA 93:5512, 1996

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004]

발명의 요약

[0005]

본 발명은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 신규한 항체를 특징으로 한다. 이러한 항-FcRn 항체는 예를 들어, 대상체에서 자가항체의 소제(clearance)를 촉진하거나, 대상체에서 항원 제시를 억제하거나, 대상체에서 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 차단하는 것과 같이 면역 반응을 차단하거나, 대상체에서 면역학적 질병(예컨대, 자가면역 질병)을 치료하는 데 유용하다.

과제의 해결 수단

[0006]

일 양태에서, 본 발명은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다. 단리된 항체는 (1) CDR L1, CDR L2 및 CDR L3를 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (2) CDR H1, CDR H2 및 CDR H3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하며, 여기서 CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열에 대하여 2개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 갖고, CDR L2는 GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열에 대하여 1개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 갖고, CDR L3는 SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열에 대하여 1개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 갖고, CDR H1은 TYAMG(SEQ ID NO: 4), DYAMG(SEQ ID NO: 5), 또는 NYAMG(SEQ ID NO: 6)의 서열에 대하여 1개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 갖고, CDR H2는 SIGSSGAQTRYADS(SEQ ID NO: 7), SIGASGSQTRYADS(SEQ ID NO: 8), SIGASGQAQTRYADS(SEQ ID NO: 9), 또는 SIGASGGQTRYADS(SEQ ID NO: 10)의 서열에 대하여 2개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지며, CDR H3는 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열에 대하여 1개 이하의 아미노산 치환을 갖는

서열을 가진다.

[0007] 일부 구현예에서, 항체는 200 pM, 150 pM, 100 pM, 50 pM 또는 40 pM 미만의 K_D로 인간 FcRn과 결합한다.

[0008] 일부 구현예에서, 항체는, N022, N023, N024, N026 또는 N027의 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 가지며 이것이 비교되는 항체와 동일한 Fc 영역을 추가로 갖는 항체의 K_D 이하의 K_D로 인간 FcRn과 결합한다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (1) CDR L1, CDR L2 및 CDR L3를 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (2) CDR H1, CDR H2 및 CDR H3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 CDR L1은 X₁GTDGSDVGSYNX₂VS(SEQ ID NO: 12)의 서열을 갖고, CDR L2는 GDX₃X₄RPS(SEQ ID NO: 13)의 서열을 갖고, CDR L3는 X₅SYX₆GSGIYV(SEQ ID NO: 14)의 서열을 갖고, CDR H1은 Z₁YAMG(SEQ ID NO: 15)의 서열을 갖고, CDR H2는 SIGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS(SEQ ID NO: 16)의 서열을 갖고, CDR H3는 LAZ₅Z₆DSY(SEQ ID NO: 17)의 서열을 가지며, 여기서 X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃는 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆는 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃는 G, S 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆는 G, S, D, Q 또는 H이며, 이 항체는 N026의 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 가지며 비교되는 항체와 동일한 Fc 영역을 추가로 갖는 항체의 K_D 이하의 K_D로 인간 FcRn과 결합한다. 일부 구현예에서, X₁은 T, A, S 또는 I이다. 다른 구현예에서, X₂는 L 또는 I이다. 일부 구현예에서, X₃는 S, N 또는 T이다. 또 다른 구현예에서, X₄는 Q, E 또는 N이고, X₅는 C, S, I 또는 Y이다. 일부 구현예에서, X₆는 A 또는 V이고, Z₁은 E, T, D 또는 N이다. 추가의 구현예에서, Z₂는 S 또는 A이다. 일부 구현예에서, Z₄는 K 또는 R이다. 또 다른 구현예에서, Z₅는 I, L 또는 H이다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2 및 SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3를 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 Z₁YAMG(SEQ ID NO: 15)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGZ₂SGZ₃QTRYADS(SEQ ID NO: 18)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는 CDR H3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 Z₁은 T, D 또는 N이고, Z₂는 S 또는 A이고, Z₃는 G, S 또는 A이다.

[0011] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG(SEQ ID NO: 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGSSGAQTRYADS(SEQ ID NO: 7)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는 CDR H3를 함유한다.

[0012] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3, DYAMG(SEQ ID NO: 5)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGSQTRYADS(SEQ ID NO: 8)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는 CDR H3를 함유한다.

[0013] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3, NYAMG(SEQ ID NO: 6)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGAQTRYADS(SEQ ID NO: 9)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는 CDR H3를 함유한다.

[0014] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG(SEQ ID NO: 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGGQTRYADS(SEQ ID NO: 10)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는 CDR H3를 함유한다..

[0015] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG(SEQ ID NO: 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGSQTRYADS(SEQ ID NO: 8)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는

CDR H3를 함유한다.

- [0016] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSJKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0017] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 20)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0018] 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0019] 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0020] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 23)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0021] 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 24)의 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSJKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 20)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSJKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

QSAUTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLNVSQYQQHPGKAPKLMYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGKVTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSYDAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDVFPEPVTWSNNSALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVVDKVKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

- | | |
|--------|---|
| [0024] | <p>또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFTGKVTVLGQPKAAPSNTLFPSSSEELQANKATLVLCLISDFYPAVTVAWKADSSPKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLAEDTAVYYCARALIGDSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDVFPEPVTWSNNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.</p> |
| [0025] | <p>또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFTGKVTVLGQPKAAPSNTLFPSSSEELQANKATLVLCLISDFYPAVTVAWKADSSPKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLAEDTAVYYCARALIGDSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDVFPEPVTWSNNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.</p> |
| [0026] | <p>또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFTGKVTVLGQPKAAPSNTLFPSSSEELQANKATLVLCLISDFYPAVTVAWKADSSPKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고, 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLAEDTAVYYCARALIGDSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDVFPEPVTWSNNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.</p> |
| [0027] | <p>일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 가진다. 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 19의 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 가진다.</p> |
| [0028] | <p>일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 아미노산 치환 N297A를 추가로 포함한다.</p> |
| [0029] | <p>일부 구현예에서, 단리된 항체는 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 아미노산 치환 D355E 및 L357M을 추가로 포함한다.</p> |
| [0030] | <p>다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 하기 아미노산 치환 중 어느 하나 이상을 추가로 포함한다: SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 A23V, S30R, L80V, A84T, E85D, A93V 그리고 SEQ ID</p> |

NO: 19의 서열에 대하여 Q38H, V58I 및 G99D.

[0031] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 잔기 446에 C-말단 라이신을 함유하지 않는다.

[0032] 일부 구현예에서, 임의의 상기 양태의 항체는 N022, N023, N024, N026 또는 N027의 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 가지며 비교되는 항체와 동일한 Fc 영역을 또한 갖는 항체의 K_D 이하의 K_D 로 인간 FcRn과 결합한다. 예를 들어, 특정 K_D 검정에서, 항체의 K_D 는 200 pM, 150 pM, 100 pM, 50 pM 또는 40 pM 미만이다.

[0033] 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체의 상보성 결정 영역(complementary determining region; CDR) 및 프레임워크 영역(framework region; FR)에 할당된 아미노산 위치는 카밧(Kabat)의 EU 인덱스(index)에 따라 규정된다(문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]).

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLNWSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG
 TGTVLQGPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSN NKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQC QT THE GS
 TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARLAIG
 DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYLS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK
 PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP CPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHN A KTKPREEQYASTYRVV S VLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 20)의 서열을 가진다.

[0035] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLNWSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG
 TGTVLQGPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSN NKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQC QT THE GS
 TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASG SQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARLAIG
 DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYLS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK
 PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP CPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHN A KTKPREEQYASTYRVV S VLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열을 가진다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLNWSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG
 TGTVLQGPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSN NKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQC QT THE GS
 TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASG SQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARLAIG
 DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYLS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK
 PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP CPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHN A KTKPREEQYASTYRVV S VLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열을 가진다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLNWSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG
 TGTVLQGPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSN NKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQC QT THE GS
 TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASG SQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARLAIG
 DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYLS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK

PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 23)의 서열을 가진다.

[0038] 또 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLVWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLAGSGIYVFG
TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 갖고; 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 24)의 서열을 가진다.

[0039] 임의의 상기 양태의 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 IgG1이다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 λ 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 카파 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체의 Fc 영역 상의 글라이코실화 부위(glycosylation site)는 시알릴화(sialylation)(예를 들어, 다이시알릴화(disialylation))된다.

[0040] 임의의 상기 양태의 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체이다.

[0041] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 1 내지 100 pM, 5 내지 150 pM, 5 내지 100 pM, 5 내지 75 pM, 5 내지 50 pM, 10 내지 50 pM, 또는 10 내지 40 pM의 K_D로 인간 FcRn에 결합한다.

[0042] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 설치류 FcRn, 예를 들어 마우스 또는 래트 FcRn과 결합한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 200 pM, 150 pM, 100 pM, 50 pM 또는 40 pM 미만의 K_D로 설치류 FcRn, 예를 들어 마우스 또는 래트 FcRn과 결합한다.

[0043] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 인코딩하는 핵산 분자를 특징으로 한다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 항체를 인코딩하는 핵산 분자를 함유하는 벡터를 특징으로 한다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 발현하는 숙주 세포를 특징으로 한다. 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 인코딩하는 핵산 분자 또는 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 인코딩하는 핵산 분자를 함유하는 벡터를 포함하며, 여기서 핵산 분자 또는 벡터는 숙주 세포에 의해 발현된다.

[0046] 일부 구현예에서, 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소(Chinese hamster ovary; CHO) 세포이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 Sp2 세포 또는 NS0 세포이다.

[0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 제조하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 a) 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 인코딩하는 핵산 분자 또는 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 인코딩하는 핵산 분자를 함유하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계, 및 b) 항체의 형성이 가능하도록 하는 조건 하에서 숙주 세포에서 핵산 분자 또는 벡터를 발현시키는 단계를 포함한다.

[0048] 일부 구현예에서, 본 방법은, 예를 들어, 약 1 내지 100 mg/ml, 1 내지 50 mg/ml, 1 내지 25 mg/ml, 2 내지 50 mg/ml, 5 내지 50 mg/ml, 또는 2 내지 20 mg/ml의 농도로, 숙주 세포로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0049] 다른 구현예에서, 본 방법에 사용되는 숙주 세포는 CHO 세포이다.

[0050] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0051] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효 용량의 항체를 포함한다.

[0052] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 IgG 이화작용(catabolism)을 증가시키는 방법을 특징으로 한다. 또 다

른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 자가항체를 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 치료하거나 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체 또는 본 명세서에 기재된 임의의 단리된 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0053] 일부 구현예에서, 대상체에서의 면역 반응은 급성 또는 만성 면역 반응이다.

[0054] 일부 구현예에서, 대상체는 심상성 천포창, 루푸스 신염, 중증 근무력증, 길랑-바레 증후군, 항체 매개 거부반응, 파국적 항-인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역복합체 매개 혈관염, 사구체염, 채널병증(channelopathy), 시신경 척수염, 자가면역성 청력 상실(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP), 자가면역성 용혈성 빈혈(AIHA), 면역 호중구감소증(immune neutropenia), 화장성 심근병증 및 혈청병(serum sickness)으로 구성된 군으로부터 선택된 의학적 질환이 있거나 급성 면역 반응이 그러한 질환에 의해 활성화된다.

[0055] 일부 구현예에서, 대상체는 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 전신성 루푸스, 급성 치료가 권고된 장애의 만성 형태, 반응성 관절병증, 원발성 담즙성 간경변증, 궤양성 대장염 및 항호중구 세포질 항체(ANCA) 관련 혈관염으로 구성된 군으로부터 선택된 의학적 질환이 있거나 만성 면역 반응이 그러한 질환에 의해 활성화된다.

[0056] 일부 구현예에서, 대상체는 자가면역 질병이 있거나 면역 반응이 그러한 질병에 의해 활성화된다. 특히, 자가면역 질병은 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 간염, 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근병증, 복강 스프루우 피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 반흔성 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한형 피부경화증(limited scleroderma)(CREST 증후군), 저온 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병, 피부근육염, 원판상 루푸스, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근육통, 섬유근육염, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 갑상선 기능 저하증, 염증성 장 질병, 자가면역성 림프증식성 증후군, 특발성 폐 섬유증, IgA 신병증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병, 연소성 관절염, 편평 태선(lichen planus), 루푸스, 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합 조직 질병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증, 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발근육통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염, 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 담즙성 간경변증, 건선, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스 열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염, 사르코이드증(sarcoidosis), 피부경화증, 쇼그伦 증후군(Sjogren's syndrome), 강직 인간 증후군(stiff-man syndrome), 다카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염, 궤양성 대장염, 포도막염, 백반증(vitiligo) 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0057] 정의

[0058] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, FcRn 항원 결합 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0059] "항체 단편"은 무손상 항체의 일부, 바람직하게는 무손상 항체의 항원 결합 영역 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 디아보디(diabody), 선형 항체, 단일 사슬 항체 분자, 및 다중특이적 항체를 포함한다.

[0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된 항체"는 제조 숙주 세포 환경의 성분으로부터 분리 및/또는 회수된 항체를 지칭한다. 이의 제조 숙주 세포 환경의 오염 성분은 항체의 연구, 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이다. 오염 성분은 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 (1) 예를 들어, 로우리(Lowry) 방법에 의해 결정하여 95중량% 초과의 항체로 그리고 일부 구현예에서는 99중량% 초과로 정제되거나, (2) 예를 들어, 스피닝 컵 시퀴네이터(spinning cup sequenator)를 사용하여 적어도 15개 잔기의 N-말단 또는 내부 아미노산 서열을 수득하기에 충분한 정도로 정제되거나, (3) 예를 들어, 쿠마시 블루(Coomassie blue) 또는 은 염색(silver stain)을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의해 균질성으로 정제된다. 단리된 항체는 제조함 세포 내의 원위치(*in situ*) 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 단리된 항체의 약제학적 제제

(pharmaceutical preparation)는 FDA의 "가이던스 포 인더스트리(Guidance for Industry)" 문서에 의해 권고된 바와 같이 수행되는 ELISA 기반 HCP 검정에 의해 결정하여 전형적으로 250 ppm 미만(예를 들어, 200 ppm 미만, 150 ppm 미만, 100 ppm 미만)의 숙주 세포 단백질(HCP)을 가진다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하는데, 즉, 집단 내의 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생적인 돌연변이를 제외하고는 동일한 1차 서열을 가진다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위(즉, 인간 FcRn 상의 에피토프)에 대해 유도된다. 다양한 에피토프에 대해 유도된 다양한 항체를 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 에피토프에 대해 유도된다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된다는 것으로서의 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0062] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가변 영역" 및 "가변 도메인"은 상보성 결정 영역(CDR, 예를 들어, CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 및 CDR H3) 및 프레임워크 영역(FR)의 아미노산 서열을 포함하는, 항체의 경쇄와 중쇄의 일부를 지칭한다. 본 발명에 사용된 방법에 따르면, CDR 및 FR에 할당된 아미노산 위치는 카밧(문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)])에 따라 규정된다. 이러한 번호표기 시스템을 사용하여, 실제의 선형 아미노산 서열은 가변 영역의 CDR(본 명세서에서 추가로 규정됨) 또는 FR(본 명세서에서 추가로 규정됨)의 단축 또는 그 안으로의 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 영역은 CDR H2의 잔기 52 뒤에 단일의 삽입 잔기(즉, 카밧에 따르면 잔기 52a)를 그리고 중쇄 FR의 잔기 82 뒤에 삽입 잔기들(즉, 카밧에 따르면 잔기 82a, 잔기 82b, 잔기 82c 등)을 포함할 수 있다. 잔기의 카밧 번호표기는 주어진 항체에 대하여 "표준" 카밧 번호표기 서열과 그 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 결정될 수 있다.

[0063] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 서열이 초가변성이고/하거나 구조가 확정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. CDR은 초가변 영역으로도 알려져 있다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 각각 3개의 CDR을 가진다. 경쇄 가변 영역은 CDR L1, CDR L2 및 CDR L3를 함유한다. 중쇄 가변 영역은 CDR H1, CDR H2 및 CDR H3를 함유한다. 각각의 CDR은 카밧에 의해 규정된 바와 같은 상보성 결정 영역으로부터의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(즉, 경쇄 가변 영역의 경우 약 잔기 24 내지 34(CDR L1), 잔기 50 내지 56(CDR L2) 및 잔기 89 내지 97(CDR L3) 그리고 중쇄 가변 영역의 경우 약 잔기 31 내지 35(CDR H1), 잔기 50 내지 65(CDR H2) 및 잔기 95 내지 102(CDR H3)).

[0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn"은 IgG 항체, 예를 들어 IgG1 항체의 Fc 영역에 결합하는 신생아 Fc 수용체를 지칭한다. 예시적인 FcRn은 UniProt ID No. P55899를 갖는 인간 FcRn이다. 인간 FcRn은 IgG의 재활용을 위해 내재화된 IgG와 항시적으로 결합하여 이를 다시 세포 표면으로 수송(trafficking)함으로써 IgG의 반감기를 유지시키는 것을 담당하는 것으로 믿어진다.

[0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "친화성" 및 "결합 친화성"은 두 분자 사이의 결합 상호작용의 강도를 지칭한다. 일반적으로, 결합 친화성은 분자의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너, 예를 들어 단리된 항체와 이의 표적(예컨대, 본 발명의 단리된 항-FcRn 항체와 인간 FcRn) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한, 결합 친화성은 고유의 결합 친화성을 지칭하며, 이는 결합 쌍의 구성원들 사이의 1:1 상호작용을 반영한다. 두 분자 사이의 결합 친화성은 흔히 해리 상수(K_D) 또는 친화성 상수(K_A)에 의해 설명된다. 서로에 대해 낮은 결합 친화성을 갖는 두 분자는 일반적으로 천천히 결합하고, 쉽게 해리되는 경향이 있으며, 큰 K_D 를 나타낸다. 서로에 대해 높은 친화성을 갖는 두 분자는 일반적으로 용이하게 결합하고, 더 길게 결합된 상태로 남아 있는 경향이 있으며, 작은 K_D 를 나타낸다. 인간 FcRn에 대한 항체의 K_D 를 결정하는 한 가지 방법은 실시예 2("SPR 방법")에 기술되어 있다. 이러한 방법을 사용하여, N022, N023, N024, N026 및 N027의 K_D 는 각각 31 pM, 31.4 pM, 35.5 pM, 36.5 pM 및 19.3 pM이었다.

[0066] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn에 대한 IgG 결합을 저해하는"은 인간 FcRn에 대한 IgG(예를 들어, IgG1)의 결합을 차단 또는 저해하는 본 발명의 항-FcRn 항체의 능력을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항-FcRn 항체는, 예를 들어 IgG가 결합하는 인간 FcRn 상의 부위에서, FcRn과 결합한다. 따라서, 본 발명의 항-FcRn 항체는 FcRn에 대한 IgG(예를 들어, 대상체의 자가항체)의 결합을 저해할 수 있다. 일부 구현예에서, 분자(예를 들어, 본 발명의 항-FcRn 항체)는 IgG에 대한 결합을 실질적으로 또는 완전히 저해한다. 일부

구현예에서, IgG의 결합은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 심지어 100% 감소된다.

[0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "소수성 아미노산"은 비교적 낮은 수용해도를 갖는 아미노산을 지칭한다. 소수성 아미노산은 류신, 이소류신, 알라닌, 페닐알라닌, 발린 및 프롤린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 특히 바람직한 소수성 아미노산은 알라닌, 류신, 이소류신 및 발린이다.

[0068] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "극성 아미노산"은 상이한 전기음성도를 갖는 원자들에 의해 유도된 화학적 극성을 측쇄에 갖는 아미노산을 지칭한다. 극성 아미노산의 극성은 아미노산의 측쇄에 있는 원자들 사이의 전기음성도 및 측쇄 구조의 비대칭성에 좌우된다. 극성 아미노산은 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 아스파라긴 및 글루타민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 특히 바람직한 극성 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인 및 티로신이다.

[0069] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "산성 아미노산"은 측쇄가 3.5 내지 4.5의 pKa를 갖는 카르복실산 기를 함유하는 아미노산을 지칭한다. 산성 아미노산은 아스파르트산 및 글루탐산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "염기성 아미노산"은 측쇄가 9.5 내지 13의 pKa를 갖는 아미노 기를 함유하는 아미노산을 지칭한다. 염기성 아미노산은 히스티딘, 라이신 및 아르기닌을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0071] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "동일성 퍼센트(%)"는 야생형 항-FcRn 항체와 같은 기준 서열의 아미노산(또는 핵산) 잔기와 동일한, 본 발명의 항-FcRn 항체와 같은 후보 서열의 아미노산(또는 핵산) 잔기의 백분율로서, 서열들을 정렬하고, 필요한 경우 갭(gap)을 도입하여 최대 동일성 퍼센트를 달성(즉, 갭은 최적 정렬을 위해 후보 서열과 기준 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있고, 비상동 서열(non-homologous sequence)은 비교 목적상 무시될 수 있음)한 후의 백분율을 지칭한다. 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은 예를 들어, BLAST, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술에 속하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열들의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 비롯한 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 주어진 기준 서열에 대한, 이와의 또는 이에 대비되는 주어진 후보 서열의 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성 퍼센트(이는 대안적으로 주어진 기준 서열에 대한, 이와의 또는 이에 대비되는 특정 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성 퍼센트를 갖거나 포함하는 주어진 후보 서열로 표현될 수 있음)는 하기와 같이 계산된다:

[0072] $100 \times (A/B \text{의 분율})$

[0073] 상기 식에서, A는 후보 서열과 기준 서열의 정렬에서 동일한 것으로 점수가 매겨진 아미노산(또는 핵산) 잔기 수이고, B는 기준 서열의 총 아미노산(또는 핵산) 잔기 수이다. 후보 서열의 길이가 기준 서열의 길이와 동일하지 않은 일부 구현예에서, 기준 서열에 대한 후보 서열의 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성 퍼센트는 후보 서열에 대한 기준 서열의 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성 퍼센트와 동일하지 않을 것이다.

[0074] 특정 구현예에서, 후보 서열과의 비교를 위해 정렬된 기준 서열은 후보 서열이 후보 서열의 전장 또는 후보 서열의 연속 아미노산(핵산) 잔기의 선택된 부분에 걸쳐 50% 내지 100% 동일성을 나타낼을 보여줄 수 있다. 비교 목적을 위해 정렬된 후보 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 예를 들어 적어도 40%, 예컨대 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%이다. 후보 서열 내의 위치가 기준 서열 내의 상응하는 위치와 동일한 아미노산(또는 핵산) 잔기에 의해 점유되어 있을 때, 문자들은 그 위치에서 동일하다.

[0075] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 상응하는 핵산으로부터 단백질을 발현하는 데 필요한 필수적인 세포 성분, 예를 들어 소기관을 포함하는 비히클을 지칭한다. 전형적으로 핵산은 당업계에 공지된 통상적인 기법(예를 들어, 형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 직접 미세주입(direct microinjection) 등)에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있는 핵산 법터에 포함된다. 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들어 세균 세포, 또는 진핵 세포, 예를 들어 포유류 세포(예컨대, CHO 세포)일 수 있다. 본 명세서에 설명되는 바와 같이, 숙주 세포를 사용하여 본 발명의 항-FcRn 항체를 인코딩하는 하나 이상의 폴리펩티드를 발현시킨다.

[0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "벡터"는 핵산 분자로서, 이것에 결합된 또 다른 핵산 분자를 운반할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 한 가지 벡터 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 세그먼트가 리게이션(ligation)될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 또 다른 벡터 유형은 과아지 벡터이다. 또 다른 벡

터 유형은 바이러스 벡터이며, 여기서 추가의 DNA 세그먼트가 바이러스 게놈 내로 리게이션될 수 있다. 특정 벡터는 이것이 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제(autonomous replication)할 수 있다(예를 들어, 세균 복제 기점을 갖는 세균 벡터 및 에피솜 포유류 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비에피솜(non-episomal) 포유류 벡터)는 숙주 세포 내로 도입 시에 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 이것이 작동적으로 결합되어 있는 유전자의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히 "재조합 벡터")라고 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용성을 갖는 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태로 존재한다.

[0077] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 포유류, 예를 들어 바람직하게는 인간을 지칭한다. 포유류는 인간 및 가축과 농장 동물, 예를 들어 원숭이(예컨대, 사이노몰거스 원숭이)(cynomolgus monkey), 마우스, 개, 고양이, 말, 및 소 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 활성 성분뿐만 아니라 활성 성분이 투여 방법에 적합해지도록 할 수 있는 하나 이상의 부형제 및 희석제를 함유하는 의학적 또는 약제학적 제형을 지칭한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 항-FcRn 항체와 양립 가능한 약제학적으로 허용되는 성분을 포함한다. 약제학적 조성물은 정맥내 또는 피하 투여를 위해 수성 형태로 또는 경구 투여를 위해 정제 또는 캡슐 형태로 존재할 수 있다.

[0079] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적 조성물 내의 부형제 또는 희석제를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 제형의 다른 구성성분과 양립 가능할 수 있어야 하고, 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 본 발명에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 Fc 작제물(construct)에 적절한 약제학적 안정성을 제공해야 한다. 담체의 성질은 투여 방식에 따라 다르다. 예를 들어, 정맥내 투여의 경우, 일반적으로 수용액 담체가 사용되고; 경구 투여의 경우, 고체 담체가 바람직하다.

[0080] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애가 있는 대상체 또는 환자에서 요망되는 생물학적 효과를 유도하거나 그러한 질환 또는 장애가 있는 환자를 치료하는 데 유효한 양, 예를 들어 약제학적 용량을 지칭한다. 또한, "치료적 유효량"은, 단독으로 또는 다른 치료제와 병용하여 투여 시에 1회 용량으로 또는 임의의 투여량 또는 경로로 투여되든지 간에, 요망되는 치료 효과를 나타내는 양으로 해석될 수 있는 것으로 본 명세서에서 이해되어야 한다.

발명의 효과

[0081] 본 발명은 항-FcRn 항체, 항-FcRn 항체를 제조하기 위한 방법 및 조성물, 및 FcRn 활성을 차단하고, 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 감소시키고, 면역학적 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0082] 도 1은 pH 6.0에서 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 대한 항체 N022 내지 N024, N026 및 N027의 IgG 경쟁 결합을 도시하는 2개의 그래프 및 표를 포함한다.

도 2는 마우스에서 IgG 이화작용에 대한 항체 N023, N024, N026 및 N027의 효과를 도시하는 그래프를 포함한다.

도 3은 마우스에서 IgG 수준 및 표적 점유율(target occupancy)에 대한 항체 N027의 용량 의존성 효과를 도시하는 그래프를 포함한다.

도 4는 다양한 용량의 항체 N027의 투여 후 사이노몰거스 원숭이에서의 IgG 이화작용의 선택적인 유도 및 표적 점유율을 도시하는 그래프를 포함한다.

도 5는 마우스에서 N027의 생체분포를 도시하는 그래프를 포함한다.

도 6은 실험 일정 및 마우스 콜라겐 항체 유도 관절염 모델에서 N027의 효능을 도시하는 그래프를 포함한다.

도 7은 실험 일정 및 마우스 만성 특발성 혈소판감소증 자반증(ITP) 모델에서 N027의 효능을 도시하는 2개의 그레프를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0083] 본 발명은 높은 친화성으로 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다. 본 발명은

항-FcRn 항체, 항-FcRn 항체를 제조하기 위한 방법 및 조성물, 및 FcRn 활성을 차단하고, 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 감소시키고, 면역학적 질병을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

I. 항-FcRn 항체

[0085] 일반적으로, 본 발명은 높은 친화성으로 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다. 본 발명의 항-FcRn 항체는 인간 FcRn에 결합하여 FcRn에 대한 IgG(예를 들어, IgG 자가항체) 결합을 저해할 수 있는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 다른 구현예에서, 항체는 폴리클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체, 친화성 성숙(affinity matured) 항체, 인간화된 항체 및 인간 항체로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂ 또는 scFv이다.

[0086] 일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체이다. 예를 들어, 항체는 이종성 비인간, 인간 또는 인간화된 서열(예를 들어, 프레임워크 및/또는 불변 도메인 서열)에 이식된 비인간 공여자로부터의 항원 결합 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, 비인간 공여자는 마우스이다. 또 다른 구현예에서, 항원 결합 서열은 합성이며, 예를 들어 돌연변이유발(예컨대, 파아지 디스플레이 스크리닝 등)에 의해 수득된다. 추가의 구현예에서, 키메라 항체는 비인간(예를 들어, 마우스) 가변 영역과 인간 불변 영역을 가진다. 일부 예에서, 마우스 경쇄 가변 영역은 인간 κ 경쇄에 융합된다. 또 다른 예에서, 마우스 중쇄 가변 영역은 인간 IgG1 불변 영역에 융합된다.

[0087] 일부 양태에서, 본 발명은 인간 FcRn에 결합할 수 있는 단리된 항체를 특징으로 한다. 단리된 항체는 (1) CDR L1, CDR L2 및 CDR L3를 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (2) CDR H1, CDR H2 및 CDR H3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하며, 여기서 CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열과 적어도 92% 동일성을 갖는 서열을 갖고, CDR L2는 GDSERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 갖고, CDR L3는 SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 갖고, CDR H1은 TYAMG(SEQ ID NO: 4), DYAMG(SEQ ID NO: 5) 또는 NYAMG(SEQ ID NO: 6)의 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 서열을 갖고, CDR H2는 SIGSSGAQTRYADS(SEQ ID NO: 7), SIGASGSQTRYADS(SEQ ID NO: 8), SIGASGAQTRYADS(SEQ ID NO: 9) 또는 SIGASGGQTRYADS(SEQ ID NO: 10)의 서열과 적어도 92% 동일성을 갖는 서열을 가지며, CDR H3는 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 항체는 200 pM, 150 pM, 100 pM, 50 pM 또는 40 pM 미만의 K_D로 인간 FcRn과 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 N022, N023, N024, N026 또는 N027의 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 가지며 비교되는 항체와 동일한 Fc 영역을 추가로 갖는 항체의 K_D 이하의 K_D로 인간 FcRn과 결합한다.

[0088] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 X₁TGTGSDVGSYNX₂VS(SEQ ID NO: 12)의 서열을 갖는 CDR L1, GDX₃X₄RPS(SEQ ID NO: 13)의 서열을 갖는 CDR L2, X₅SYX₆GSGIYV(SEQ ID NO: 14)의 서열을 갖는 CDR L3, Z₁YAMG(SEQ ID NO: 15)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS(SEQ ID NO: 16)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAZ₅Z₆DSY(SEQ ID NO: 17)의 서열을 갖는 CDR H3를 가지며, 여기서 X₁은 극성 또는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 T, A, S 또는 I)이고, X₂는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 L 또는 I)이고, X₃는 극성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 S, N 또는 T)이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 Q, E 또는 N)이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 C, S, I 또는 Y)이고, X₆는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 A 또는 V)이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 E, T, D 또는 N)이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 S 또는 A)이고, Z₃는 G, S 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 K 또는 R)이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 I, L 또는 H)이고, Z₆는 G, S, D, Q 또는 H이며, 항체는 200 pM, 150 pM, 100 pM, 50 pM 또는 40 pM 미만의 K_D로 인간 FcRn과 결합한다.

[0089] 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO: 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GD SERPS(SEQ ID NO: 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(SEQ ID NO: 3)의 서열을 갖는 CDR L3, Z₁YAMG(SEQ ID NO: 15)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGZ₂SGZ₃QTRYADS(SEQ ID NO: 18)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(SEQ ID NO: 11)의 서열을 갖는 CDR H3를 가지며, 여기서 Z₁은 T, D 또는 N이고, Z₂는 S 또는 A이고, Z₃는 G, S 또는 A이다.

[0091] 표 1은 일부 예시적인 본 발명의 항-FcRn 항체의 경쇄 및 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열을 나타낸다.

표 1

항-FcRn 항체	CDR L1	CDR L2	CDR L3	CDR H1	CDR H2	CDR H3
N022	TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERPS (SEQ ID NO: 2)	SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)	TYAMG (SEQ ID NO: 4)	SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO: 7)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N023	TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERPS (SEQ ID NO: 2)	SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)	DYAMG (SEQ ID NO: 5)	SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N024	TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERPS (SEQ ID NO: 2)	SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)	NYAMG (SEQ ID NO: 6)	SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO: 9)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N026	TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERPS (SEQ ID NO: 2)	SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)	TYAMG (SEQ ID NO: 4)	SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO: 10)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N027	TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERPS (SEQ ID NO: 2)	SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3)	TYAMG (SEQ ID NO: 4)	SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)

[0092]

[0093] 표 2는 이러한 예시적인 본 발명의 항-FcRn 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 SEQ ID NO를 나타낸다.

표 2

항-FcRn 항체	경쇄 가변 영역	증쇄 가변 영역
N022	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20
N023		SEQ ID NO: 21
N024		SEQ ID NO: 22
N026		SEQ ID NO: 23
N027		SEQ ID NO: 24

[0094]

[0095] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTLCQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0096] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 20)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0097] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0098] 일부 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0099] 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 23)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0100] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 24)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0101] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 20)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0102] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0103] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0104] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역

은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAQPREPVQVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPNENYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 23)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0105] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
EVQLLESGGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAQPREPVQVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPNENYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 24)의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0106] 또한, 본 명세서에 기재된 임의의 항-FcRn 항체에서, 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 가진다. 본 명세서에 기재된 임의의 항-FcRn 항체에서, 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 19의 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0107] 본 발명의 항체는 CDR의 외부에(즉, 프레임워크 영역(FR)에) 아미노산 치환, 첨가 및/또는 결실을 추가로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 하기 아미노산 치환 중 어느 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다: SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 A23V, S30R, L80V, A84T, E85D, A93V 그리고 SEQ ID NO: 19의 서열에 대하여 Q38H, V58I 및 G99D.

[0108] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 항체의 불변 영역(예를 들어, Fc 영역)에 아미노산 치환, 첨가 및/또는 결실을 포함할 수 있으며, 이는 예를 들어 감소된 이펙터 기능, 예컨대 감소된 보체 의존성 세포분해(CDC), 항체 의존성 세포 매개 세포분해(ADCC), 및/또는 항체 의존성 세포 매개 식세포작용(ADCP), 및/또는 감소된 B-세포 치사를 일으킨다. 불변 영역은 항체를 이의 표적에 결합시키는 데 직접적으로 관여하지 않지만, 항체 의존성 세포 독성에서의 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 자연 살상(NK) 세포 상의 인간 보체 인자 C1q 및/또는 인간 Fc 수용체에 대한 감소된 결합(즉, 결합 없음)을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 Fc γ RI, Fc γ RIIA 및/또는 Fc γ RIIIA에 대한 감소된 결합(즉, 결합 없음)을 특징으로 한다. CDC, ADCC, ADCP 및/또는 B 세포 치사와 같은 항체 의존성 이펙터 기능을 변경 또는 감소시키기 위해, 본 발명의 항체는 IgG 클래스를 가지며 하나 이상의 아미노산 치환 E233, L234, G236, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331 및/또는 P329(카밧의 EU 인덱스에 따른 번호 표기(문현[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]))를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 돌연변이 L234A/L235A 또는 D265A/N297A를 함유한다. 바람직하게는, 본 발명의 항-FcRn 항체는, 본 발명의 항체가 아글라이코실화(aglycosylation)된 형태로 변화되도록 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 아미노산 치환 N297A를 함유한다. 생성된 무이펙터(effectortless) 항체는 보체 또는 Fc 수용체에 대한 결합(즉, 보체 C1q 결합)을 거의 나타내지 않으며, 이는 낮은 CDC 가능성을 나타낸다.

[0109] 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 항체의 안정성을 개선시키는 특정 아미노산 변화를 갖는 것을 포함할 수 있다.

[0110] 더욱이, 다른 구현예에서, 잠재적인 면역원성을 최소화시키기 위해, 일부 본 발명의 항체, 예를 들어 N024, N026 및 N027은, (SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여) 아미노산 D355 및 L357을 각각 글루탐산 및 메티오닌으로 치환함으로써 G1m17.1에서 G1m17로의 알로타입(allotype) 변화를 겪을 수 있다.

- [0111] 다른 구현예에서, 본 발명의 항체, 예를 들어 N022 내지 N024, N026 및 N027은 SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 24 중 어느 하나의 서열에 대하여 잔기 446에 C-말단 라이신을 함유하지 않는다.
- [0112] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLTPEQWKSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPSENTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 20)의 서열을 가진다.
- [0113] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLTPEQWKSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPSENTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 21)의 서열을 가진다.
- [0114] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLTPEQWKSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPSENTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 22)의 서열을 가진다.
- [0115] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLTPEQWKSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPSENTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 23)의 서열을 가진다.
- [0116] 본 발명은 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체를 특징으로 하며, 여기서 경쇄 가변 영역은
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLTPEQWKSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
 EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPSEN

PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 24)의 서열을 가진다.

[0117] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 시알릴화된 항체이다.

[0118] 본 명세서에 기재된 임의의 항-FcRn 항체의 경우, 일부 구현예에서, 항체는 200 pM, 150 pM, 100 pM, 50 pM 또는 40 pM 미만의 K_D 로 마우스 또는 래트 FcRn과 결합한다.

[0119] 본 명세서에 기재된 임의의 항-FcRn 항체의 경우, 일부 구현예에서, 항체는 1 내지 100 pM, 5 내지 150 pM, 5 내지 100 pM, 5 내지 75 pM, 5 내지 50 pM, 10 내지 50 pM, 또는 10 내지 40 pM의 친화성으로 인간 FcRn에 결합한다.

[0120] 본 발명의 항-FcRn 항체는 면역글로불린 항체 아이소타입(isotype) IgG, IgE, IgM, IgA 또는 IgD를 가질 수 있다. 바람직하게는, 항-FcRn 항체는 면역글로불린 항체 아이소타입 IgG를 가진다. 항-FcRn 항체는 또한 임의의 면역글로불린 항체 아이소타입 서브클래스를 가질 수 있다. 예를 들어, 항-FcRn 항체는 IgG 서브클래스 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4를 가질 수 있다. 바람직하게는, 항-FcRn 항체는 서브클래스 IgG1을 가진다. 특히, 본 발명의 항-FcRn 항체는 IgG G1m17 또는 G1m17.1 알로타입 중체를 함유한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체의 경쇄는 κ 경쇄, λ 경쇄 또는 κ-λ 키메라 경쇄일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항-FcRn 항체는 전장 λ 경쇄를 함유한다.

[0121] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 모노클로날이다. 본 발명의 항체는 또한 폴리클로날 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 친화성 성숙될 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 항체 단편일 수 있다.

[0122] 이론에 구속됨이 없이, 본 발명의 항-FcRn 항체는 IgG와 경쟁하여 인간 FcRn에 대한 IgG의 결합을 저해하는 것으로 믿어진다. 본 발명의 항체의 수소-중수소 교환에 의한 에피토프 맵핑(epitope mapping)은 항체가 Fc-FcRn 상호작용 계면에 및/또는 이에 인접하여 위치한 FcRn 상의 에피토프에 결합함을 나타내는데, 이는 본 발명의 항체가 방향 저해(direction inhibition)에 의해 FcRn에 대한 IgG 결합을 차단함을 암시한다. 또한, 에피토프 맵핑된 결합 부위는 FcRn의 일부민 결합 부위로부터 멀리 떨어져 있다. 따라서, 혈청 일부민 결합은 저해되지 않을 것이며, 혈청 일부민 수준은 감소되지 않을 것이다. 실제로, 실험적 증거는 마우스 일부민 수준이 항-FcRn 항체 투여 후에 일정하게 유지되었음을 보여주며, 이는 일부민 재활용이 FcRn에 대한 항체 결합에 의해 방해받지 않는다는 것을 나타낸다.

II. 시알릴화된 항-FcRn 항체

[0124] 일부 구현예에서, 본 발명의 항-FcRn 항체의 Fc 영역의 글라이코실화 부위는 몰 기준으로 적어도 25%, 50%, 75% 또는 그 이상 시알릴화된다. 본 발명의 항체는, 기질을 정연한 방식으로 시알릴화하는 시알릴트랜스퍼라제(ST6 Gal-I)로 시알릴화될 수 있다. 구체적으로는, 특정 조건 하에서, ST6 시알릴트랜스퍼라제는 항-FcRn 항체의 Fc 영역 상의 글리칸의 α 1,3 아암(arm)에 시알산의 첨가를 촉매하고, 이어서 α 1,6 아암에 제2의 시알산의 첨가를 촉매하고, 이어서 α 1,3 아암으로부터 시알산의 제거를 촉매한다.

[0125] 본 발명의 단리된 항-FcRn 항체는 제조 숙주 세포(예를 들어, 포유류 세포, 예컨대 ST6 시알릴트랜스퍼라제로 공동 형질감염되거나 이를 과발현하는 포유류 세포)에서의 생성 동안 시알릴화될 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 단리된 항-FcRn 항체는 제조 숙주 세포로부터의 정제 후에, 예를 들어, 효소적으로 또는 화학적 접합을 통해, 시험관내에서 시알릴화될 수 있다. 시알릴화된 항-FcRn 항체를 생성시키는 방법은 PCT 공보 WO2014/179601에 기술되어 있다.

III. FcRn 저해

[0127] FcRn은 IgG 및 혈청 일부민 결합성 세포내 소낭성 수송 단백질로서 기능하는 I형 막관통 단백질이다. FcRn은 내피 세포, 관강내 내피 세포, 간세포, 발세포(podocyte), 과립구, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및 NK 세포에서 발현되지만, B 세포 또는 T 세포 상에서는 발현되지 않는다. FcRn은 내재화된 IgG와 항시적으로 결합하여 이를 다시 세포 표면으로 수송함으로써 IgG의 반감기를 유지시킨다. FcRn에 의한 Fc와 혈청 일부민 둘 모두의 결합은 pH 6.0의 초기 엔도솜(early endosome)에서 발생하고, 이어서 FcRn는 소낭 내로 분류되며, 이 소낭이 FcRn 결합 IgG 또는 일부민을 다시 세포 표면으로 수송하고, 여기서 FcRn은 pH 7.4에서 IgG 또는 일부민을 신속히 방출한다. 이러한 수송 사이클은 IgG와 일부민 둘 모두를 순환계로 재활용시키고 분해를 위한 리소좀으로의 수송

을 방지함으로써 IgG와 일부민의 반감기를 유지시킨다. 또한, FcRn은 내재화된 IgG Fc를 상피 세포에서 포획하여 이를 반대편의 첨단 막(apical membrane) 또는 기저측 막(basolateral membrane)으로 양방향으로 운반한다. 이러한 기능은 IgG가 위장관과 같은 기관의 관강으로 수송될 수 있게 하거나 IgG 또는 IgG-항원 복합체가 관강으로부터 간질층(stromal layer)의 혈관계 또는 림프 조직으로 운반될 수 있게 한다.

[0128] IgG 항상성에 대한 FcRn의 기여를 연구하기 위해, FcRn의 경쇄와 중쇄의 일부가 "녹아웃(knocked out)"되어 이러한 단백질이 발현되지 않도록 마우스를 조작하였다(문헌[Junghans et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5512, 1996]). 이러한 마우스에서, IgG의 혈청 반감기 및 농도는 극적으로 감소되었으며, 이는 IgG 항상성의 FcRn 의 존성 메커니즘을 암시한다. 상기 논의된 것과 같은 설치류 모델의 연구는 FcRn의 차단이 병원성 자가항체의 이화작용을 비롯한 IgG 이화작용을 증가시켜 질병(예를 들어, 자가면역 질병) 발병을 저해할 수 있음을 암시한다. 또한, FcRn은 항원 분해 및 MHC 로딩 구획으로의 면역복합체의 수송을 통해 항원 제시에 기여할 수 있다.

[0129] 본 발명은 높은 친화성으로 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항-FcRn 항체를 제공한다. 본 발명의 항-FcRn 항체는 다른 항-FcRn 항체(예를 들어, IgG, IgG 자가항체)와 경쟁하여 FcRn에 대한 이러한 다른 항-FcRn 항체의 결합을 효과적으로 저해함으로써 다른 항-FcRn 항체(예를 들어, IgG, IgG 자가항체)의 이화작용을 증가시키고 이의 반감기를 감소시킨다. 본 발명의 항-FcRn 항체는 대상체에서 면역 반응, 예를 들어 자가면역 질병에서 자가항체에 의해 야기되는 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 치료하거나 감소시키는 방법에 사용할 수 있다.

IV. 벡터, 숙주 세포 및 항체 생성

[0130] 본 발명의 항-FcRn 항체는 숙주 세포로부터 생성될 수 있다. 숙주 세포는 상응하는 핵산으로부터 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 및 작제물을 발현하는 데 필요한 필수적인 세포 성분, 예를 들어 소기관을 포함하는 비히클을 지칭한다. 핵산은 당업계에 공지된 통상적인 기법(예를 들어, 형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 직접 미세주입, 감염 등)에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있는 핵산 벡터에 포함될 수 있다. 핵산 벡터의 선택은 사용될 숙주 세포에 부분적으로 좌우된다. 일반적으로, 바람직한 숙주 세포는 원핵(예를 들어, 세균) 또는 진핵(예를 들어, 포유류) 기원을 가진다.

핵산 벡터 작제 및 숙주 세포

[0131] 본 발명의 항-FcRn 항체의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열은 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 올리고뉴클레오티드 매개(또는 부위 특이적(site-directed)) 돌연변이유발 및 PCR 돌연변이유발을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 항-FcRn 항체를 인코딩하는 핵산 분자는 유전자 합성과 같은 표준 기법을 사용하여 수득될 수 있다. 대안적으로, QuikChange™ 돌연변이유발과 같은 당업계의 표준 기법을 사용하여 특정 아미노산 치환을 함유하도록 야생형 항-FcRn 항체를 인코딩하는 핵산 분자가 돌연변이될 수 있다. 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기법을 사용하여 핵산 분자가 합성될 수 있다.

[0132] 본 발명의 항-FcRn 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 핵산 분자를 복제 및 발현할 수 있는 벡터 내로 삽입될 수 있다. 많은 벡터가 당업계에서 이용 가능하며, 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 각각의 벡터는 특정 숙주 세포와의 양립 가능성을 위해 조정 및 최적화될 수 있는 다양한 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어, 벡터 성분은 복제 기점, 선택 마커 유전자, 프로모터, 리보솜 결합 부위, 신호 서열, 관심 단백질을 인코딩하는 핵산 서열 및 전사 종결 서열을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0133] 일부 구현예에서, 포유류 세포가 본 발명을 위한 숙주 세포로 사용된다. 포유류 세포 유형의 예는 인간 배아 신장(HEK)(예를 들어, HEK293, HEK 293F), 차이니즈 햄스터 난소(CHO), HeLa, COS, PC3, Vero, MC3T3, NS0, Sp2/0, VERY, BHK, MDCK, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20, T47D, NS0(임의의 면역글로불린 사슬을 내인적으로 생성시키지 않는 뮤린(murine) 골수종 세포주), CRL7030 및 HsS78Bst 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 구현예에서, 대장균 세포가 본 발명을 위한 숙주 세포로 사용된다. 대장균 균주의 예는 대장균 294(ATCC® 31,446), 대장균 λ 1776(ATCC® 31,537, 대장균 BL21(DE3)(ATCC® BAA-1025) 및 대장균 RV308(ATCC® 31,608)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다양한 숙주 세포가 단백질 생성물의 변역후 처리 및 변형에 대한 특징적이고 특이적인 메커니즘을 가진다. 발현된 항-FcRn 항체의 정확한 변형 및 처리를 보장하도록 적절한 세포주 또는 숙주 시스템이 선택될 수 있다. 형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전 및 직접 미세주입과 같은 당업계의 통상적인 기법을 사용하여 상기 기재된 발현 벡터가 적절한 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 벡터가 단백질 생성을 위해 숙주 세포 내로 도입되기만 하면, 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선택하거나 요망되는 서열을 인코딩하는 유전자를 증폭시키는 데 적절한 바와 같이 변형된 통상적인 영양 배지에서 숙주 세포가 배양된다. 치료용 단백질의 발현을 위한 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Paulina

Balbas, Argelia Lorence (eds.) *Recombinant Gene Expression: Reviews and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press; 2nd ed. 2004 (July 20, 2004)] 및 문헌[Vladimir Voynov and Justin A. Caravella (eds.) *Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* Humana Press; 2nd ed. 2012 (June 28, 2012)]이 참조된다.

[0136] 단백질 생성, 회수 및 정제

본 발명의 항-FcRn 항체를 생성시키는 데 사용되는 숙주 세포는 당업계에 공지되어 있으며 선택된 숙주 세포를 배양하는 데 적합한 배지에서 성장될 수 있다. 포유류 숙주 세포에 대한 적합한 배지의 예는 최소 필수 배지 (Minimal Essential Medium, MEM), 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM), Expi293™ 발현 배지(Expression Medium), 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 DMEM, 및 RPMI-1640을 포함한다. 세균 숙주 세포에 대한 적합한 배지의 예는 루리아 브로스(Luria broth, LB) + 필요한 보충제, 예를 들어 암피실린과 같은 선택제(selection agent)를 포함한다. 숙주 세포는 적합한 온도, 예를 들어 약 20°C 내지 약 39°C, 예컨대 25°C 내지 약 37°C, 바람직하게는 37°C, 및 CO₂ 수준, 예를 들어 5 내지 10%(바람직하게는 8%)에서 배양된다. 배지의 pH는 주로 숙주 유기체에 따라 일반적으로 약 6.8 내지 7.4, 예를 들어 7.0이다. 유도성 프로모터가 본 발명의 발현 벡터에 사용되는 경우, 프로모터의 활성화에 적합한 조건 하에서 단백질 발현이 유도된다.

단백질 회수는, 일반적으로 삼투성 쇼크, 초음파처리 또는 용해와 같은 수단에 의해, 숙주 세포를 파괴하는 것을 전형적으로 포함한다. 세포가 파괴되지만 하면, 원심분리 또는 여과에 의해 세포 잔사(cell debris)가 제거될 수 있다. 단백질은 추가로 정제될 수 있다. 단백질 정제 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 단백질 A 친화성, 다른 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환, 친화성 및 크기 배제 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도(differential solubility), 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기법에 의해 본 발명의 항-FcRn 항체가 정제될 수 있다(문헌[*Process Scale Purification of Antibodies*, Uwe Gottschalk (ed.) John Wiley & Sons, Inc., 2009] 참조). 일부의 경우, 정제를 용이하게 하기 위해 항-FcRn 항체는 웨티드와 같은 마커 서열에 접합될 수 있다. 마커 아미노산 서열의 예는 헥사-히스티딘 웨티드(His 태그)이며, 이는 마이크로몰 친화성으로 니켈 작용기화된 아가로스 친화성 컬럼에 결합한다. 정제에 유용한 다른 웨티드 태그는 인플루엔자 헤마글루터닌 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는 헤마글루터닌 "HA" 태그를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0139] 대안적으로, 본 발명의 항-FcRn 항체를 인코딩하는 핵산 분자를 함유하는 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 폭스바이러스 벡터(예컨대, 변형된 백시니아 앙카라(Modified Vaccinia Ankara; MVA)와 같은 백시니아 바이러스 벡터(vaccinia viral vector)), 아데노 관련 바이러스 벡터 및 알파바이러스 벡터(alphaviral vector))를 투여함으로써, 예를 들어 치료의 맥락에서, 본 발명의 항-FcRn 항체가 대상체(예를 들어, 인간)의 세포에 의해 생성될 수 있다. 벡터는 (예를 들어, 형질전환, 형질감염, 전기친공, 칼슘 포스페이트 침전, 직접 미세주입, 감염 등에 의해) 대상체의 세포 내부에 있기만 하면 항-FcRn 항체의 발현을 촉진시킬 것이며, 이 항체는 그 후 세포로부터 분비된다. 질병 또는 장애의 치료가 요망되는 결과인 경우, 추가의 조치는 필요하지 않을 수 있다. 단백질의 수집이 요망되는 경우, 혈액이 대상체로부터 수집되어 당업계에 공지된 방법에 의해 혈액으로부터 단백질이 정제될 수 있다.

V. 약제학적 조성물 및 제제

본 발명은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 치료용 단백질로서 본 발명의 하나 이상의 항체, 예를 들어 N022 내지 N024, N026 및 N027을 함유한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 항체, 예를 들어 N022 내지 N024, N026 및 N027을 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물은 치료에서 다른 작용제(agent)(예를 들어, 치료용 생물학적제제(therapeutic biologic) 및/또는 소분자(small molecule)) 또는 조성물과 병용하여 사용될 수 있다. 치료적 유효량의 항체 이외에, 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

약제학적 조성물에서 허용되는 담체 및 부형제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 허용되는 담체 및 부형제는 완충액, 항산화제, 방부제, 중합체, 아미노산 및 탄수화물을 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 주사용 제형의 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다. 주사(즉, 정맥 주사)용 약제학적 조성물은 비히클로서 멸균 용액 또는 임의의 약제학적으로 허용되는 액체를 사용하여 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비히클은 멸균수, 생리 식염수 및 세포 배양 배지(예를 들어, 둘베코 변형 이글 배지(DMEM), α-변형 이글 배지(α-MEM), F-12 배지)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제형화 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Banga (ed.) *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and Delivery*

Systems (2nd ed.) Taylor & Francis Group, CRC Press (2006)]이 참조된다.

[0143] 약제학적 조성물은 필요에 따라 단위 용량 형태로 형성될 수 있다. 약제학적 제제에 포함되는 활성 성분, 예를 들어 하나 이상의 항-FcRn 항체(예컨대, N022 내지 N024, N026 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)의 양은 지정된 범위 이내의 적합한 용량(예를 들어, 체중 kg당 0.01 내지 500 mg 범위 이내의 용량)이 제공될 정도이다.

VI. 경로, 투여량 및 투여

[0145] 치료용 단백질로서 하나 이상의 항-FcRn 항체(예컨대, N022 내지 N024, N026 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)를 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 비경구 투여, 피하 투여, 근내 투여, 동맥내 투여, 척수강내 투여 또는 복강내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 특히, 정맥내 투여가 바람직하다. 또한, 약제학적 조성물은 경구, 비강, 분무, 에어로졸, 직장 또는 질 투여를 위해 제형화되거나 이러한 투여를 통해 투여될 수 있다. 주사용 제형의 경우, 다양한 효과적인 약제학적 담체가 당업계에 공지되어 있다.

[0146] 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 투여 경로, 치료될 질병 및 대상체의 신체적 특징, 예를 들어 연령, 체중, 전반적인 건강을 비롯한 인자에 좌우된다. 전형적으로 단일 용량 내에 함유되는 본 발명의 항-FcRn 항체(예컨대, N022 내지 N024, N026 및 N027 중 어느 하나, 바람직하게는 N027 또는 N024)의 양은 유의한 독성을 유도하지 않으면서 질병을 효과적으로 예방하거나, 치료하는 양일 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 0.01 내지 500 mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500 mg/kg), 더욱 특정한 구현예에서는 약 1 내지 약 100 mg/kg, 더욱 특정한 구현예에서는 약 1 내지 약 50 mg/kg 범위의 본 발명의 항-FcRn 항체의 투여량을 포함할 수 있다. 투여량은 대상체의 질병 정도 및 다양한 파라미터와 같은 통상적인 인자에 따라 의사에 의해 적합화될 수 있다.

[0147] 약제학적 조성물은 투여 제형(dosage formulation)과 양립 가능한 방식으로 그리고 증상의 개선 또는 호전을 가져오기에 치료적으로 유효한 바와 같은 양으로 투여된다. 약제학적 조성물은 다양한 투여형(dosage form), 예를 들어 정맥내 투여형, 피하 투여형 및 경구 투여형(예컨대, 섭취 가능한 용액, 약물 방출 캡슐)으로 투여된다. 일반적으로, 치료용 단백질은 1 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 내지 50 mg/kg으로 투여된다. 항-FcRn 항체(예컨대, N022 내지 N024, N026 및 N027 중 어느 하나, 바람직하게는 N027 또는 N024)를 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 예를 들어, 매일, 매주, 매월, 2년마다, 매년 또는 의학적 필요에 따라 1회 이상(예컨대, 1회 내지 10회 또는 그 이상) 투여될 수 있다. 투여량은 단일 또는 다회 투여량 계획(dosage regimen)으로 제공될 수 있다. 투여 간격은 의학적 질환이 개선됨에 따라 줄어들거나 환자의 건강이 악화됨에 따라 늘어날 수 있다.

VII. 적용증

[0149] 본 발명의 항-FcRn 항체에 의한 인간 FcRn의 차단은 IgG 자가항체에 의해 유발되는 질병에서 치료적 이점을 가질 수 있다. 혈청 알부민, 작은 순환성 대사산물 또는 지질단백질을 교란시키지 않으면서 전체적인 IgG 이화작용 및 다수의 자가항체 종의 제거를 유도하는 FcRn 차단의 능력은 자가항체 제거 전략의 유용성과 접근성을 자가항체 유발 자가면역 질병 병증이 있는 환자에게까지 확장시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 이론에 의해 구속되지 않지만, 본 발명의 항-FcRn 항체의 우세한 작용 메커니즘은 순환 중인 병원성 자가항체의 이화작용을 증가시키고 병에 걸린 조직에서의 자가항체 및 면역복합체 침착을 감소시키는 것일 수 있다.

[0150] 하나 이상의 항-FcRn 항체(예컨대, N022 내지 N024, N026 및 N027, 바람직하게는 N027 또는 N024)를 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 대상체에서 병원성 항체, 예를 들어 IgG 및 IgG 자가항체의 이화작용 및 소제를 촉진하고, 대상체에서 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 차단시키는 것과 같이 면역 반응을 감소시키고, 대상체의 면역학적 질환 또는 질병을 치료하는 데 유용하다. 특히, 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 급성 또는 만성 면역 반응의 면역복합체 기반 활성화를 감소시키거나 치료하는 데 유용하다. 급성 면역 반응은 심상성 천포창, 루푸스 신염, 중증 근무력증, 길랑-바레 증후군, 항체 매개 거부반응, 파국적 항-인지질 항체 증후군, 면역복합체 매개 혈관염, 사구체염, 채널병증, 시신경 척수염, 자가면역성 청력 상실, 특발성 혈소판감소증 자반증(ITP), 자가면역성 용혈성 빈혈(AIHA), 면역 호중구감소증, 확장성 심근병증 및 혈청병으로 구성된 군으로부터 선택된 의학적 질환에 의해 활성화될 수 있다. 만성 면역 반응은 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 전신성 루푸스, 급성 치료가 권고된 장애의 만성 형태, 반응성 관절병증, 원발성 담즙성 간경변증, 궤양성 대장염 및 항호중구 세포질 항체(ANCA) 관련 혈관염으로 구성된 군으로부터 선택된 의학적 질환에 의해

활성화될 수 있다.

[0151] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 자가면역 질병에 의해 활성화된 면역 반응을 감소시키거나 치료하는 데 유용하다. 자가면역 질병은 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 애디슨병, 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 간염, 베체트병, 수포성 유사천포창, 심근병증, 복강 스프루우 피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 척-스트라우스 증후군, 반흔성 유사천포창, 제한형 피부 경화증(CREST 증후군), 저온 응집소병, 크론병, 피부근육염, 원판상 루푸스, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 섬유근육통, 섬유근육염, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 갑상선 기능 저하증, 염증성 장 질병, 자가면역성 림프증식성 증후군, 특발성 폐 섬유증, IgA 신병증, 인슐린 의존성 당뇨병, 연소성 관절염, 편평 태선, 루푸스, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질병, 다발성 경화증, 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발근육통, 다발근육염, 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담즙성 간경변증, 건선, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 열, 류마티스성 관절염, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그伦 증후군, 강직 인간 증후군, 다카야수 동맥염, 측두 동맥염, 케양성 대장염, 포도막염, 백반증 및 베게너 육아종증으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0152] 특히, 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 전신성 홍반성 루푸스, 항인지질 증후군, 심상성 천포창/수포성 유사천포창, 항호중구 세포질 항체(ANCA) 관련 혈관염, 중증 근무력증 또는 시신경 척수염에 의해 활성화되는 면역 반응을 감소시키거나 치료하는 데 유용하다.

실시예

실시예 1 - 항체 생성

[0155] 오스테오넥틴(osteonectin) 분비 신호를 사용하여 IgG 중쇄 및 경쇄 핵산 분자를 벡터 pCDNA 3.3에 클로닝하였다. 8% CO₂를 사용하여 37°C의 Expi293 배지에서 HEK 293F 세포를 성장시켰다. 리터당 1 mg의 총 DNA를 사용하여 3x10⁶ 개/ml의 밀도로 세포를 형질감염시켰다. 제조사의 지시에 따라 2일째 및 3일째에 인핸서(enhaner)를 첨가하고, 세포 생존율이 50% 내지 60% 미만으로 떨어지기 전에 5일째 또는 6일째까지 세포를 배양하였다. 그 후, 세포를 원심분리에 의해 스핀 아웃(spin out)시키고, 소비된 배지를 멸균 여과하고, 항체 정제 시까지 4°C에서 보관하였다. 항체를 2 컬럼 절차에 의해 정제하였다: POROS 단백질 A 크로마토그래피에 이은 POROS HS-50 양이온 교환 크로마토그래피. 전자는 발현된 항체로부터 대부분의 숙주 세포 단백질을 분리하였으며, 후자는 중쇄 이량체, 경쇄 이량체 및 반 항체(half antibody)뿐만 아니라 고분자량 종을 제거했다. HS-50 양이온 교환 컬럼으로부터의 분획을 SDS-PAGE 겔 분석에 기반하여 풀링(pooling)시켜 전장 항체의 순도를 최대화하였다. pH 7.2의 PBS 중에서 평형을 이룬 세파렉스(Sephadex) G50 완충액 교환 컬럼에 수집된 분획을 넣었다. 퍼크 분획을 풀링시키고, 30 kDa 스핀 농축기(spin concentrator)를 사용하여 10 mg/ml 초과로 농축시키고, -30°C에서 2 mg 및 5 mg 분취량으로 동결시켰다. SDS-PAGE에 의해 최종 단백질 샘플의 순도를 검사하였다.

실시예 2 - 결합 친화성

[0157] 친화성 성숙을 통해, 본 발명자들은 마이크로몰이하(sub-micromolar) 범위의 K_d로 인간 FcRn에 대해 결합 친화성을 갖는 100개 초과의 항-FcRn 항체를 확인하였다. 추가의 특성규명을 위해 5개의 항체(N022 내지 N024, N026 및 N027)를 선택하였다. 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 사용하여 이러한 5개의 항체 각각에 대한 온-레이트(on-rate) 및 오프-레이트(off-rate)(각각 k_a 및 k_d)를 결정하였다. 간략하게 말하면, Bio-Rad GLC 센서 칩을 ProteOn XPR 36에 삽입하고, 공기 초기화(air initialization)시켰다. 초기화 후에, 러닝 완충액(running buffer)을, 적절한 경우 HBSP+ (0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl, 0.05% P20, pH 7.4) 또는 소듐 포스페이트 완충액 (0.02 M 소듐 포스페이트, 0.15 M NaCl, 0.05% P20, pH 6.0) 중 어느 하나인 새로 제조된 완충액으로 교체하고, 이를 나머지 검정 및 모든 희석에 사용하였다. 60초(s) 동안 30 μl/분으로 0.5% SDS, 50 mM NaOH 및 10mM HCl 각각의 1회 주입을 사용하여 칩을 예비컨디셔닝(preconditioning)하였다. GE Healthcare(BR100839)로부터의 마우스 항-인간 Fc mAb를 pH 5.0의 10 mM 아세테이트 완충액 중에서 10 μg/ml로 희석시키고, 수평 배향으로 표준 아민 커플링 화학을 사용하여 대략 5,700개의 반응 단위(RU)를 GLC 센서 칩 상에 고정시켰다. 상호작용 지점(interaction spot)당 대략 200개의 반응 단위(RU)를 고정시키는 것을 목표로 하여 시험될 항-hFcRn mAb를 수직 배향으로 표면 상에 포획하였다. rhFcRn을 1.25 μg/ml에서 시작하여 5-포인트(five-point) 3배 연속 희석으로 희석시켜, 이중 참조를 위해 완충액 단독으로 하나의 레인(lane)을 남겼다. 분석물을 3,600초의 해리 시간을 사용하여 240초 동안 100 μl/분으로 수평 배향으로 센서 표면을 가로 질러 유동시켰다. 수평 및 수

직 방향 둘 모두로 30초 동안 100 μ l/분으로 3M MgCl₂을 주입함으로써 재생을 달성하였다. 이러한 절차를 모든 리간드에 대해 반복하였다.

[0158] ProteOn Manager 소프트웨어를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다. Auto Process 도구를 사용하여 Y 및 X 방향에 대해 각각의 상호작용 단계를 조정하고, 이어서 지점간 채널 참조(interspot channel referencing)로 비특이적 상호작용을 제거하고 블랭크 레인 이중 참조(blank lane double referencing)로 검정 드리프트(assay drift)를 제거하였다. 그룹화된 R_{max}를 갖는 Langmuir 1:1 동력학 모델을 사용하여 데이터를 피팅(fitting)하였다. 단일 실행으로 ProteOn Manager로부터 수득된 k_a, k_d 및 K_D 값의 평균을 구하고, N이 3 이상이었을 때 이들의 CV 퍼센트를 마이크로소프트 엑셀로 계산하였다.

[0159] 표 3은 본 발명의 5개의 항-FcRn 항체인 N022, N022, N024, N026 및 N027 모두가 pH 7.4에서 인간 FcRn에 높은 친화성으로 결합한다는 것을 보여준다. 본 발명의 항-FcRn 항체의 평형 해리 상수 K_D는 pH 7.4에서 인간 FcRn에 대한 결합에 대해 19.4 pM(N027) 내지 36.5 pM(N026) 범위였다. 또한, 표 3은 5개의 항-FcRn 항체의 빠른 온-레이트 및 느린 오프-레이트를 보여준다. pH 7.4에서, 온-레이트는 인간 FcRn에 대한 결합에 대해 0.93 내지 1.42×10^6 1/Ms의 범위였다. 오프-레이트는 2.31 내지 4.44×10^6 1/s의 범위였다.

표 3

	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)	R _{max}	Chi2	K _D (pM)
N022	1.42E+06	4.42E-05	3.10E-11	146.93	7.65	31
N023	9.27E+05	2.91E-05	3.14E-11	193.43	5.26	31.4
N024	1.13E+06	4.03E-05	3.55E-11	181.17	6.12	35.5
N026	1.22E+06	4.44E-05	3.65E-11	163.9	5.68	36.5
N027	1.19E+06	2.31E-05	1.94E-11	211.33	7.81	19.4

[0160]

실시예 3 - IgG 경쟁

[0161] 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 대한 결합에 대해 IgG와 경쟁하는 본 발명의 항-FcRn 항체의 능력을, 세포 표면 글리코포스파티딜이노시톨(GPI) 결합 FcRn을 이소적으로 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 293 세포에서 평가하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 알파 아미노산 서열은 97.5% 서열 동일성을 나타낸다. 355의 9 개의 아미노산 잔기는 인간 FcRn 알파와 사이노몰거스 원숭이 FcRn 알파 사이에 상이하지만, 에피토프 맵핑된 결합 영역에는 아무 것도 존재하지 않는다. 66 nM의 형광 프로브 표지 비특이적 IgG를 사용하여 세포 결합 IgG 수준을 결정하였다. 세포 표면 FcRn에 대한 IgG의 결합을 pH 6.0에서 수행하였는데, 이는 IgG의 Fc 부분이 FcRn과 상호작용할 수 있게 한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 항-FcRn 항체(N022 내지 N024, N026 또는 N027)의 농도가 증가함에 따라 세포 결합 IgG의 양은 유의하게 감소하였다. IgG의 결합은 본 발명의 5개의 예시적인 항-FcRn 항체 각각에 의해 농도 및 포화 의존성 방식으로 저해되었는데, 이는 pH 6.0에서 IgG와 효과적으로 경쟁하여 FcRn에 대한 IgG의 결합을 저해하는 항-FcRn 항체인 N022 내지 N024, N026 및 N027의 능력을 입증한다. 항체들의 EC50 값은 2 내지 6 nM의 범위였다.

실시예 4 - 마우스에서 IgG 이화작용에 대한 항-FcRn 항체의 효과

[0162] 생체내에서 IgG 이화작용에 대한 본 발명의 항-FcRn 항체의 효과를 측정하기 위해, 마우스 FcRn가 결여되어 있지만 내인성 마우스 및 인간 FcRn과 유사한 조직 분포로 인간 FcRn을 발현하는, 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스 계통 FcRn-/hFcRn(32) Tg 마우스를 사용하였다. 0일째에 500 mg/kg의 인간 IgG를 주입한 FcRn-/hFcRn(32) Tg 마우스에게 1일째 및 4일째에 10 mg/kg으로 단일 용량의 항-FcRn 항체를 투여하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, 항-FcRn 항체 처리 마우스에서 시간이 지남에 따라 측정된 더 낮은 수준의 IgG로 볼 때 IgG의 이화작용은 항-

FcRn 항체의 투여에 의해 증가되었다. N024($K_D = 35.5 \text{ pM}$), N026($K_D = 36.5 \text{ pM}$) 및 N027($K_D = 19.4 \text{ pM}$)의 활성은 10 mg/kg에서 유사한 것으로 나타났다.

[0165] 실시예 5 - 항-FcRn 항체의 시험관내 및 생체내 기능적 특성규명

[0166] 시험관내

본 발명의 항체의 세포 결합 친화성을, 세포 표면 글리코포스파티딜이노시톨(GPI) 결합 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 FcRn을 이소적으로 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 293 세포에서 측정하였다. FcRn은 혈장 막으로 운반될 때 엔도솜 막의 관강면 또는 세포 표면으로 배향된 IgG 및 알부민 결합 도메인을 갖는 I형 막관통 단백질이다. pH 7.4에서 HEK293 세포 상의 세포 표면 막 결합 FcRn에 대한 항-FcRn 항체의 결합은 생리학적으로 관련된 환경에서의 그리고 항체의 Fc 도메인이 아닌 Fab 도메인만이 FcRn과 상호작용하는 pH에서의 결합을 모방한다. FcRn 세포외 도메인은 C-말단 조작된 GPI 결합을 통해 고밀도로 세포 표면 상에 디스플레이되었다. 본 발명의 항-FcRn 항체를 형광 프로브로 표지하였다. 항체를 열음 상에서 30분 동안 결합시켰다. 그 후, 세포를 4°C에서 세척하고, 형광단 표지 2차 항체, 예를 들어 염소 항-인간 IgG F(ab)₂를 사용하여 결합된 항체를 검출하였다. 인간 FcRn에 대한 결합은 농도 의존성이었고, 본 발명의 항체는 4 내지 7 nM 범위의 EC50 값을 나타내었다.

또한, 본 발명의 항체의 세포 결합 친화성을 내인적으로 발현된 인간 FcRn에서 측정하였다. 단핵구는 가장 높은 수준의 FcRn을 발현하며, 마우스 및 인간 혈액에서 FcRn 발현에 대해 가장 높은 양성 퍼센트를 나타낸다. 단핵구 세포주 THP-1을 사용하여 pH 7.4에서 내인성 인간 FcRn에 대한 항-FcRn 항체의 결합을 평가하였다. 내인성 FcRn은 THP-1 세포의 세포내 엔도솜 소낭에 주로 있기 때문에, 먼저 세포를 약한 세정제로 투과처리(permeabilization)하고, 고정시킨 후, 소 혈청의 존재 하에 항-FcRn 항체와 함께 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하여 비특이적인 Fc 수용체 결합을 차단하였다. 이러한 검정은 내인성 인간 FcRn에 대해 더 나은 결합을 갖는 항체를 구별할 수 있었다. THP-1 세포에 대한 항-FcRn 항체의 결합은 농도 의존성이다. 본 발명의 모든 항체, 예를 들어 N022 내지 N024, N026 및 N027은 IgG1보다 더 나은 결합 친화성을 나타내었다. 항체 N027이 3.0 nM의 EC50 값으로 가장 높은 결합 친화성을 나타내었다.

인간 또는 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 결합하기 위해 IgG와 경쟁하는 본 발명의 항-FcRn 항체의 능력을, 세포 표면 GPI 결합 FcRn을 이소적으로 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 293 세포에서 평가하였다. 형광 프로브 표지 비특이적 IgG를 사용하여 세포 결합 IgG의 수준을 결정하였다. 세포 표면 FcRn에 대한 IgG의 결합을 pH 6.0에서 수행하였는데, 이는 IgG의 Fc 부분이 FcRn과 상호작용할 수 있게 한다. 실시예 3 및 도 1에 나타난 바와 같이, 항-FcRn 항체의 농도가 증가함에 따라 세포 결합 IgG의 양은 유의하게 감소하였다. IgG의 결합은 본 발명의 5개의 예시적인 항-FcRn 항체, 예를 들어 N022 내지 N024, N026 및 N027 각각에 의해 농도 및 포화 의존성 방식으로 저해되었는데, 이는 pH 6.0에서 IgG와 효과적으로 경쟁하여 FcRn에 대한 IgG의 결합을 저해하는 항-FcRn 항체의 능력을 입증한다. 항체들의 EC50 값은 2 내지 6 nM의 범위였다.

본 발명의 항체의 수소-중수소 교환에 의한 에피토프 맵핑은 항체가 Fc-FcRn 상호작용 계면에 및/또는 이에 인접하여 위치한 인간 FcRn 상의 에피토프에 결합함을 나타내었는데, 이는 본 발명의 항체가 방향 저해에 의해 FcRn에 대한 IgG 결합을 차단함을 암시한다. 또한, 에피토프 맵핑된 결합 부위는 FcRn의 알부민 결합 부위로부터 멀리 떨어져 있는데, 이에 따라 혈청 알부민 결합은 저해되지 않을 것이며, 혈청 알부민 수준은 감소되지 않을 것이다. 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 본 발명의 항체가 FcRn에 대한 혈청 알부민 결합을 저해하지 않는다는 것을 확인하였다. 인간 FcRn의 가용성 His 태깅된 세포외 도메인을 플레이트 표면에 결합시키고, pH 6.0에서 항-FcRn 항체의 농도를 증가시키며 예비 인큐베이션하였다. 양고추냉이 과산화효소(HRP) 접합 인간 혈청 알부민을 가용성 His 태깅된 FcRn에 결합시켰다. 어떠한 항체도 FcRn에 대한 알부민 결합을 저해하지 않았다. 또한, 생체내 실험적 증거는 마우스 알부민 수준이 항-FcRn 항체 투여 후에 일정하게 유지되었음을 보여주었는데, 이는 알부민 재활용이 FcRn에 대한 항체 결합에 의해 방해받지 않았음을 나타낸다.

[0171] 생체내

IgG 이화작용에 대한 본 발명의 항-FcRn 항체의 생체내 효과를 시험하기 위해, 마우스 FcRn가 결여되어 있지만 내인성 마우스 및 인간 FcRn과 유사한 조직 분포로 인간 FcRn을 발현하는, 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스 계통 FcRn-/hFcRn(32) Tg 마우스를 사용하였다. 0일째에 인간 IgG를 주입한 FcRn-/hFcRn(32) Tg 마우스에게 1일째 및 4일째에 10 mg/kg으로 단일 용량의 항-FcRn 항체를 투여하였다. 실시예 3 및 도 2에 나타난 바와 같이, 항-FcRn 항체 처리 마우스에서 시간이 지남에 따라 측정된 더 낮은 수준의 IgG로 볼 때 IgG의 이화작용은 항-FcRn 항체의 투여에 의해 증가되었다. N024($K_D = 35.5 \text{ pM}$), N026($K_D = 36.5 \text{ pM}$) 및 N027($K_D = 19.4 \text{ pM}$)의 활성은 10

mg/kg에서 유사한 것으로 나타났다.

[0173] 실시예 6 - 마우스에서 IgG 수준 및 표적 점유율에 대한 항-FcRn 항체의 효과

Tg32 인간 FcRn(hFCGRT) 트랜스제닉, 마우스 FcRn(mFCGRT) 녹아웃 마우스에 500 mg/kg의 IVIg(추적물질)를 투여한 지 24시간 후에 N027을 정맥내(i.v.) 투여하였다. 순환성 인간 IgG를 매일 ELISA로 검출하였다. 세포를 면역표현형판별 세포 표면 마커와 함께 인큐베이션하고 이어서 고정 및 투과처리한 후에, 용해된 전혈로부터의 단핵구에서 형광 활성화 세포 분류(FACS)로 표적 점유율을 매일 측정하였다. Dy650 표지 N027로 염색하여 비점유 FcRn을 측정하였다(그룹당 n = 4마리의 수컷). 도 3에 도시된 바와 같이, IgG 수준 및 비점유 FcRn 비율은 N027의 투여에 의해 용량 의존성 방식으로 감소되었다.

[0175] 실시예 7 - 사이노몰거스 원숭이에서 IgG 이화작용 및 표적 점유율의 선택적인 유도

N027을 t = 0에서 사이노몰거스 원숭이에게 정맥내 투여하였다. 순환성 내인성 IgG 및 알부민을 ELISA로 검출하였다. 세포를 면역표현형판별 세포 표면 마커와 함께 인큐베이션하고 이어서 고정 및 투과처리한 후에, 용해된 전혈로부터의 단핵구에서 FACS로 표적 점유율을 측정하였다. Dy650 표지 N027로 염색하여 비점유 FcRn을 측정하였다. (그룹당 n = 3마리의 수컷). 도 4에 도시된 바와 같이, IgG 수준 및 비점유 FcRn 비율은 N027의 투여에 의해 용량 의존성 방식으로 감소된 반면, 혈장 알부민 수준은 변하지 않았다.

[0177] 실시예 8 - 마우스에서 N027의 생체분포

형광단(VT680)으로 표지된 N027 또는 아이소타입 인간 IgG1 대조 항체를 30 mg/kg로 Tg32 인간 FcRn 트랜스제닉, 마우스 FcRn 녹아웃 마우스에게 정맥내 투여하였다. 정량적 생체외 광학 이미징(quantitative ex vivo optical imaging)에 의해 개별 기관에서 표지 항체의 수준을 측정하였다. 도 5는 마우스의 다양한 기관에서 N027의 생체분포를 도시한다.

[0179] 실시예 9 - 마우스 콜라겐 항체 유도 관절염에서 N027의 효능

1일째에 ArthritoMab™ 칵테일(MD Biosciences)을 복강내(i.p.) 주입하여 Tg32 인간 FcRn 트랜스제닉, 마우스 FcRn 녹아웃 마우스에서 콜라겐 항체 유도 관절염을 유도하고, 4일째에 100 μg의 LPS를 복강내 주입하여 염증성 질병 활성을 유도하였다. 6일째에 질병 유도 및 무작위배정 후에 N027을 5 mg/kg로 치료적으로 정맥내 투여하였다(화살표). 6일째에 무작위배정 후에 1 g/kg의 IVIG(양성 대조 그룹) 또는 비히클-PBS(음성 대조군)를 투여하였다(그룹당 n = 5마리). 도 6에 도시된 바와 같이, N027은 치료적으로 투여될 때 인간 트랜스제닉 FcRn 마우스에서 콜라겐 항체 유도 관절염을 강력하게 저해한다.

[0181] 실시예 10 - 마우스 만성 특발성 혈소판감소증 자반증(ITP)에서 N027의 효능

항-혈소판 항체(항-CD41, MWReg30) 피하(s.c.) 미니삼투 펌프(miniosmotic pump)의 연속 주입에 의해 Tg32 인간 FcRn(hFCGRT) 트랜스제닉, 마우스 FcRn(mFCGRT) 녹아웃 마우스에서 혈소판감소증을 유도하였다. 순환성 혈소판 수준은 펌프 이식 후 72시간(3일째)까지 300 x 10⁹/L 이하로 감소되었다. 펌프 이식 후 72시간째(3일째) 및 120시간째(5일째)에 N027을 치료적으로 정맥내 투여하였다(A, 그룹당 n = 4마리; B, 그룹당 n = 7마리). 도 7은 혈소판감소증이 있는 마우스에서 혈소판 수준에 대한 N027의 효과를 도시한다.

[0183] 다른 구현예

본 발명은 이의 특정 구현예와 관련하여 설명되었지만, 본 발명은 추가 변형이 가능하고, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리에 따른 본 발명의 임의의 변형, 용도 또는 적합화를 포함하고자 하고, 본 개시내용으로부터 이렇게 벗어나는 것을 포함하는 것은 당업계의 공지된 또는 관례적 실시에 속하며 앞서 제시된 필수적인 특징에 적용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

모든 간행물, 특히 및 특허 출원은, 각각의 개별 간행물, 특히 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 그 전체 내용이 참고로 포함된 것으로 나타낸 것처럼 그와 동일한 정도로 그 전체 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다.

다른 구현예들은 하기 청구범위 내에 있다.

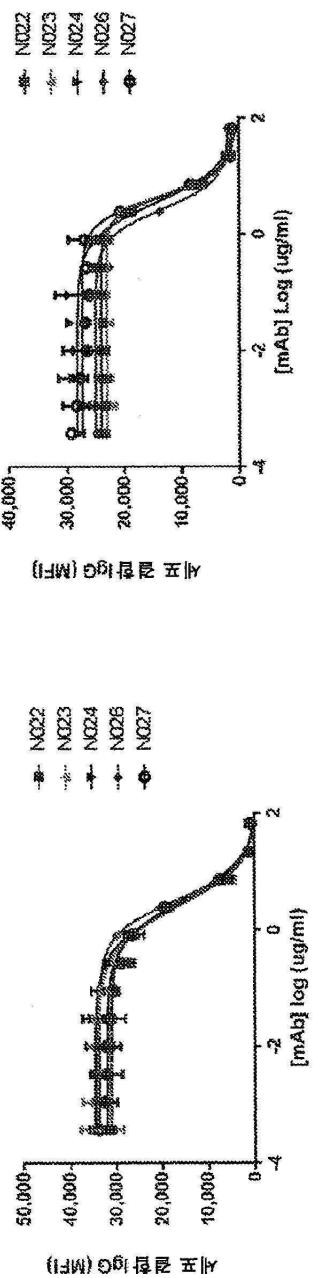
도면

도면1

IgG 경쟁

항-FcRn mAb는 pH 6.0에서 FcRn에 대한 결합에 대하여 IgG(Fc)와 효과적으로 경쟁함

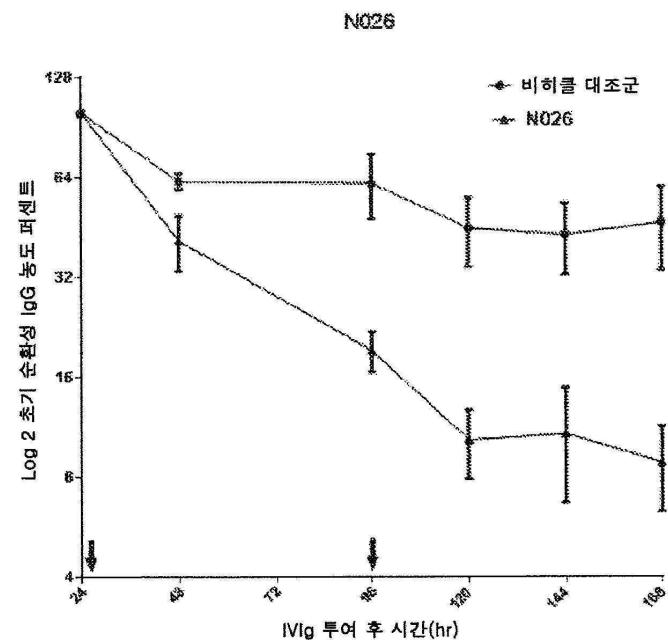
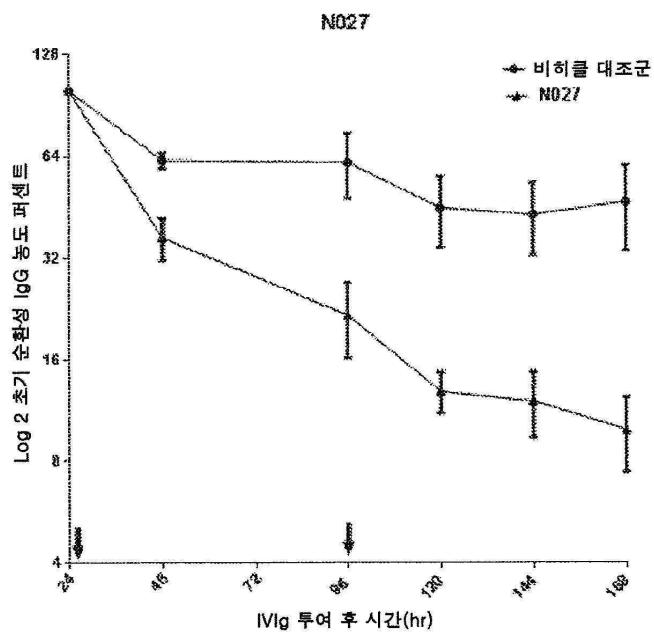
293-세포 표면 인간 FcRn에 대한 IgG 결합의 저해
IgG 결합의 저해



EC50 (nM)	N022	N023	N024	N026	N027
인간 FcRn	2.93	2.48	2.48	3.24	3.25
사이노풀거스 FcRn	4.80	5.16	3.51	2.68	4.46

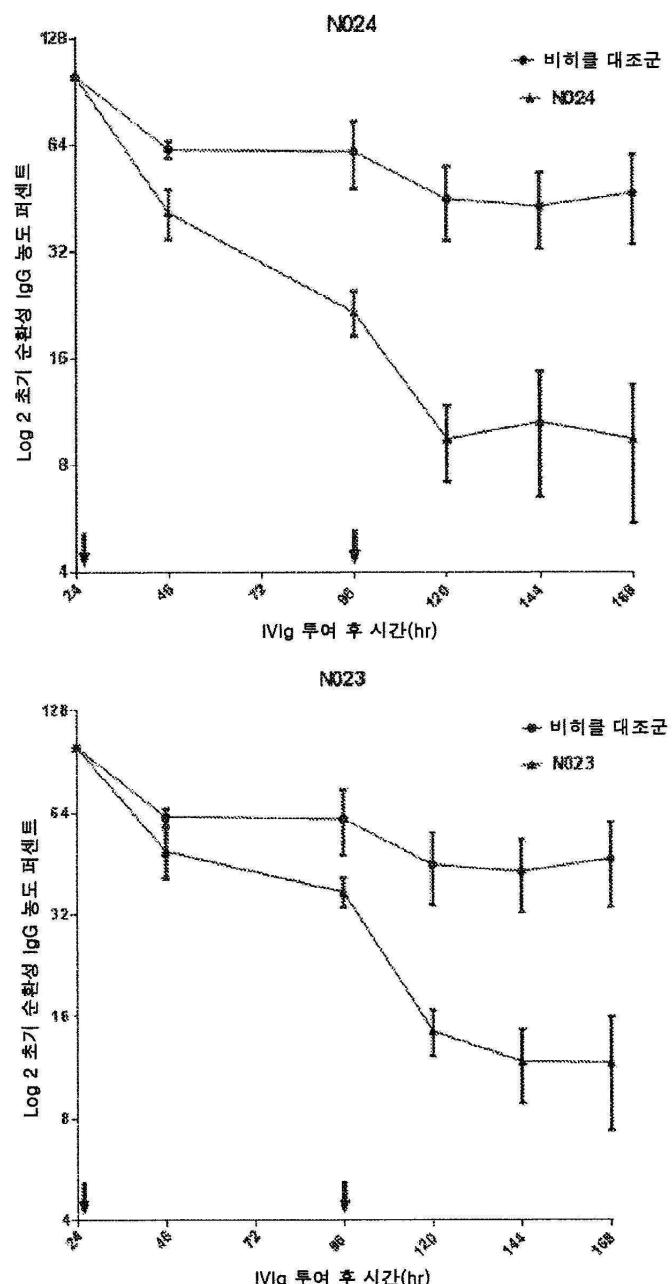
도면2a

인간 IgG 이화작용

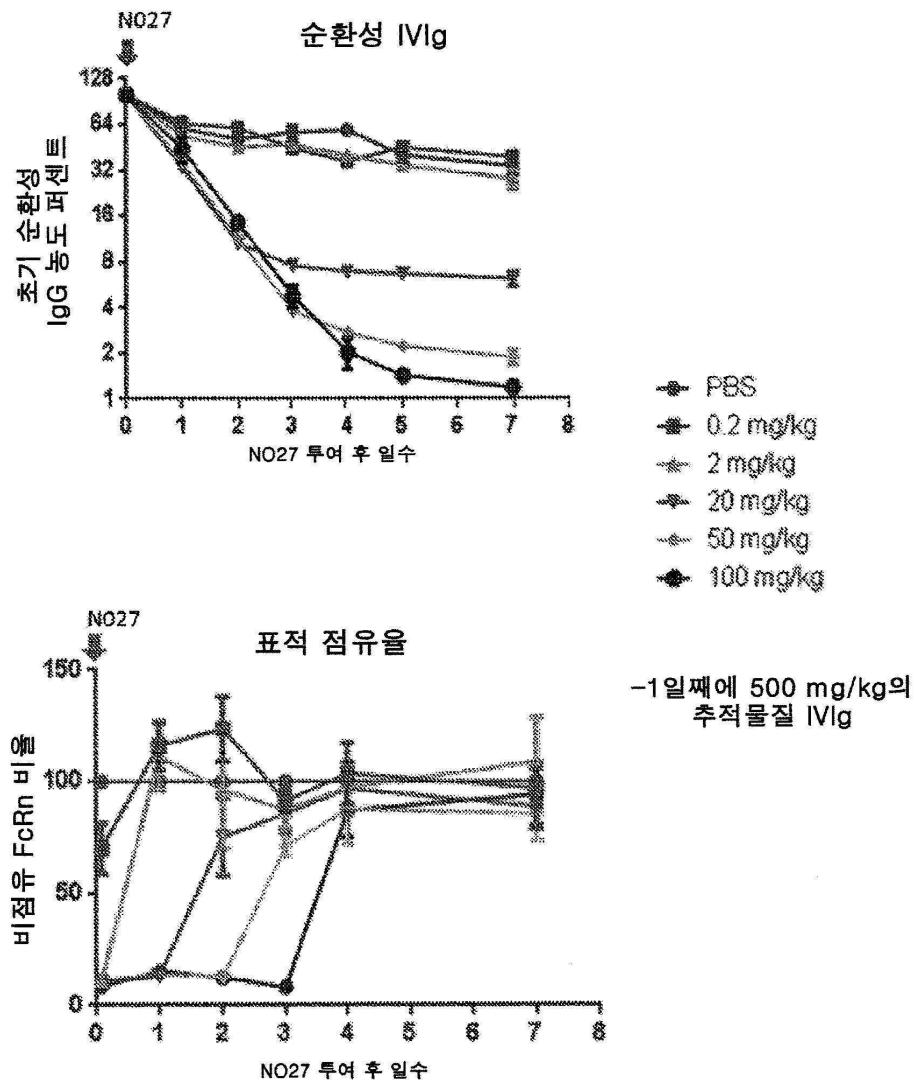


도면2b

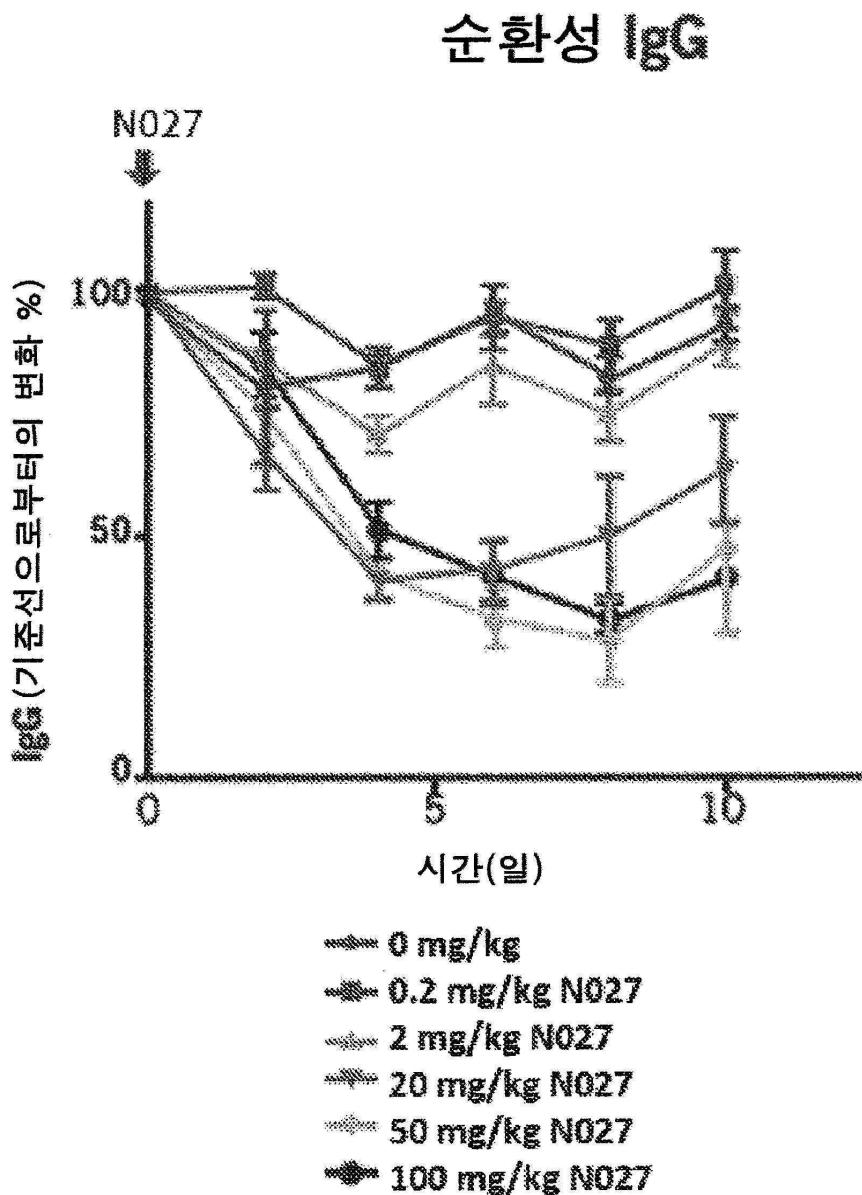
인간 IgG 이화작용



도면3

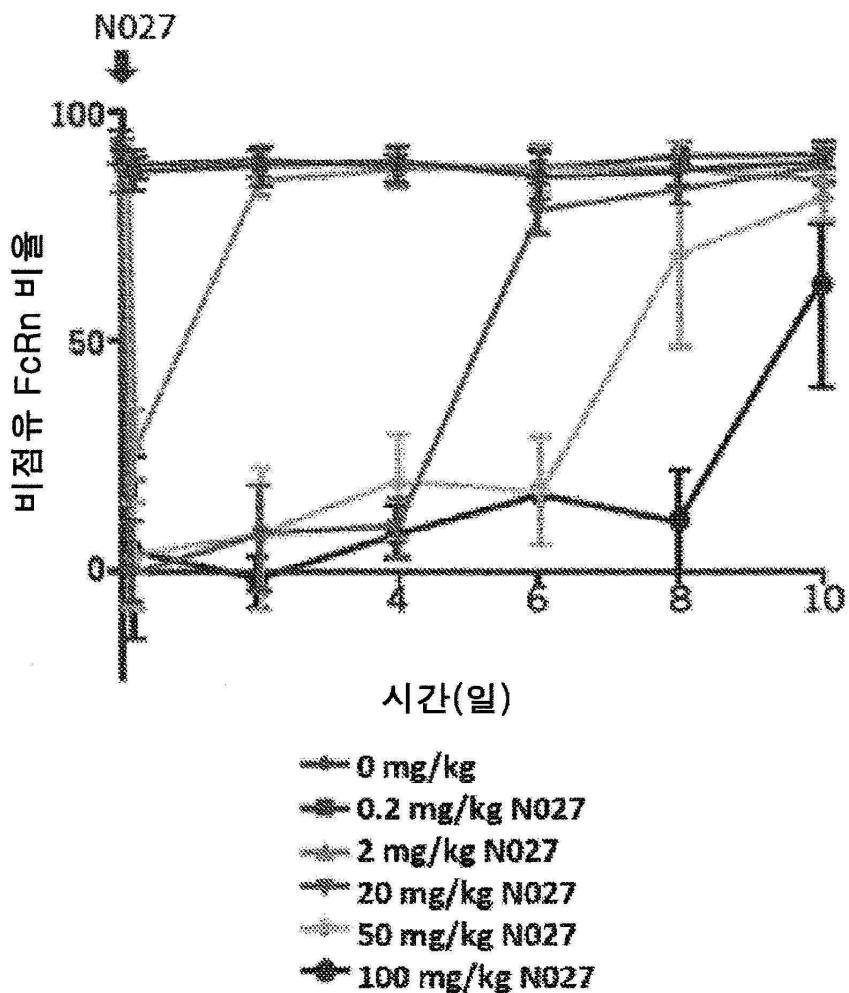


도면4a



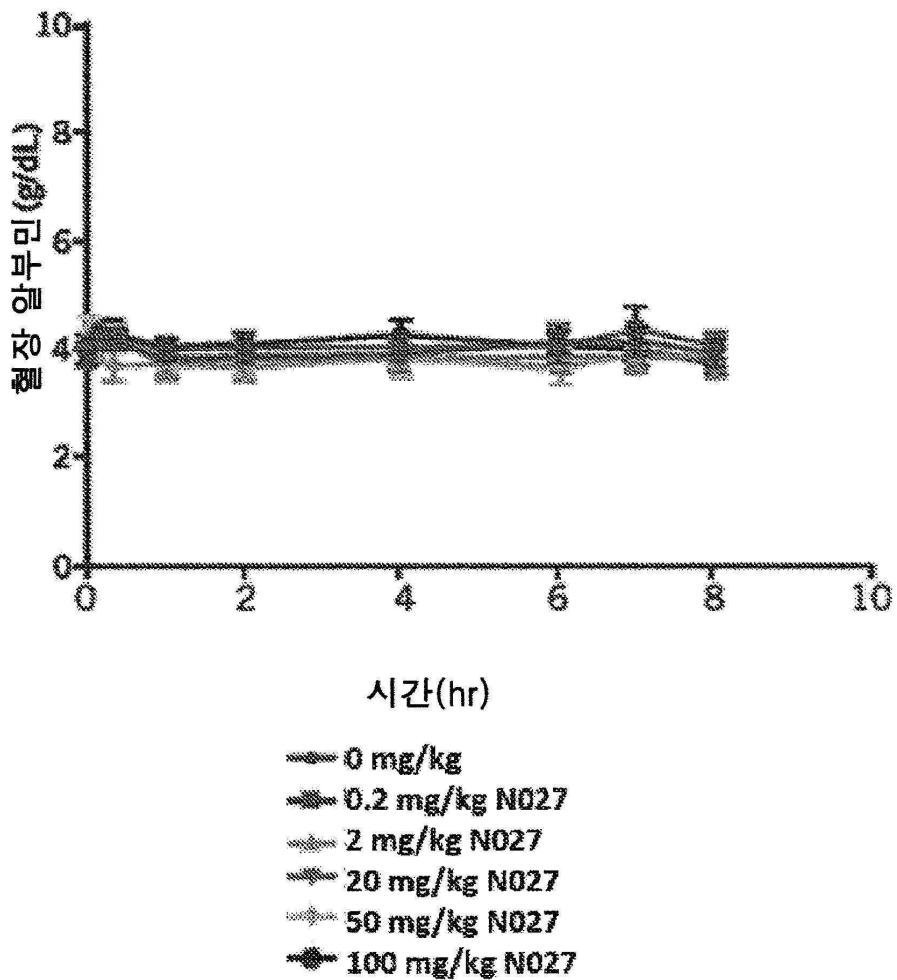
도면4b

단핵구 FcRn RO%

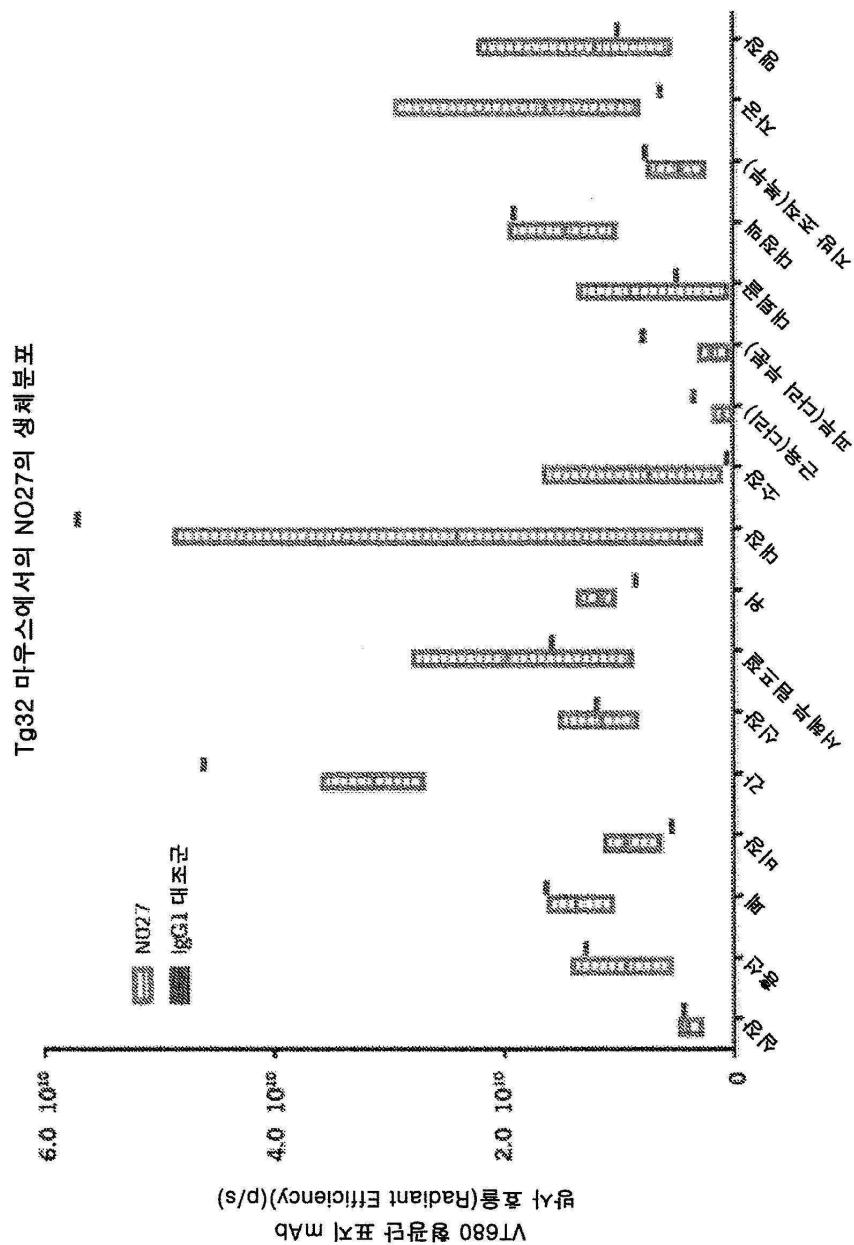


도면4c

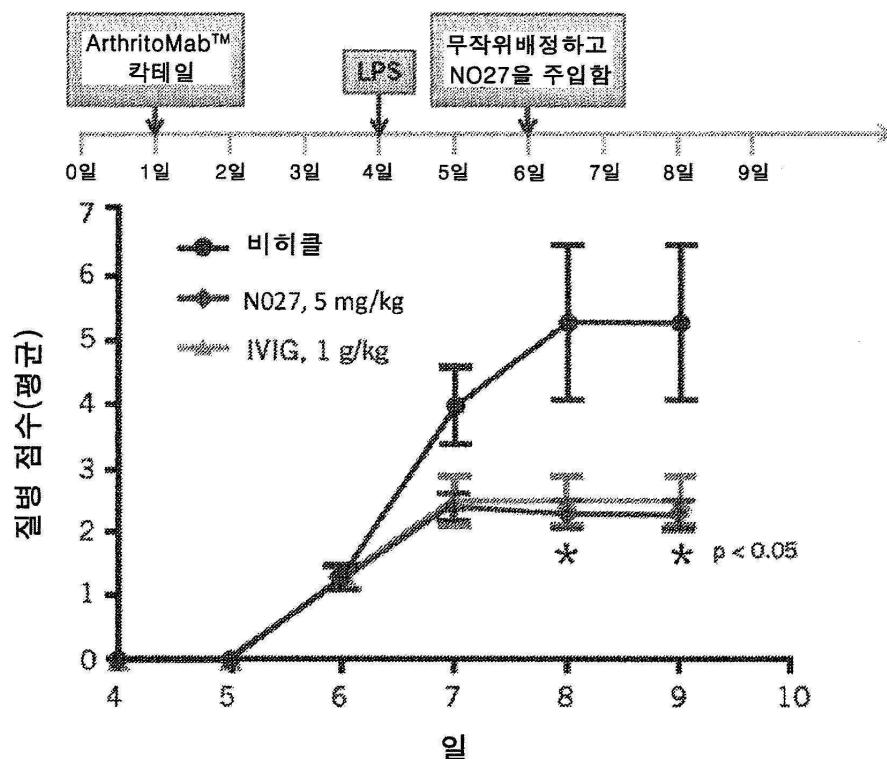
혈장 알부민



도면5

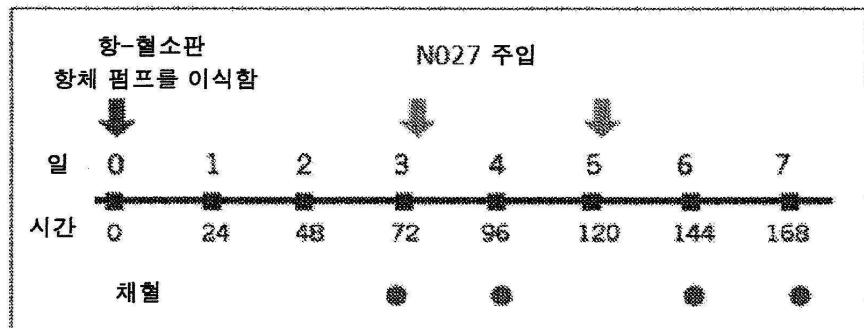


도면6

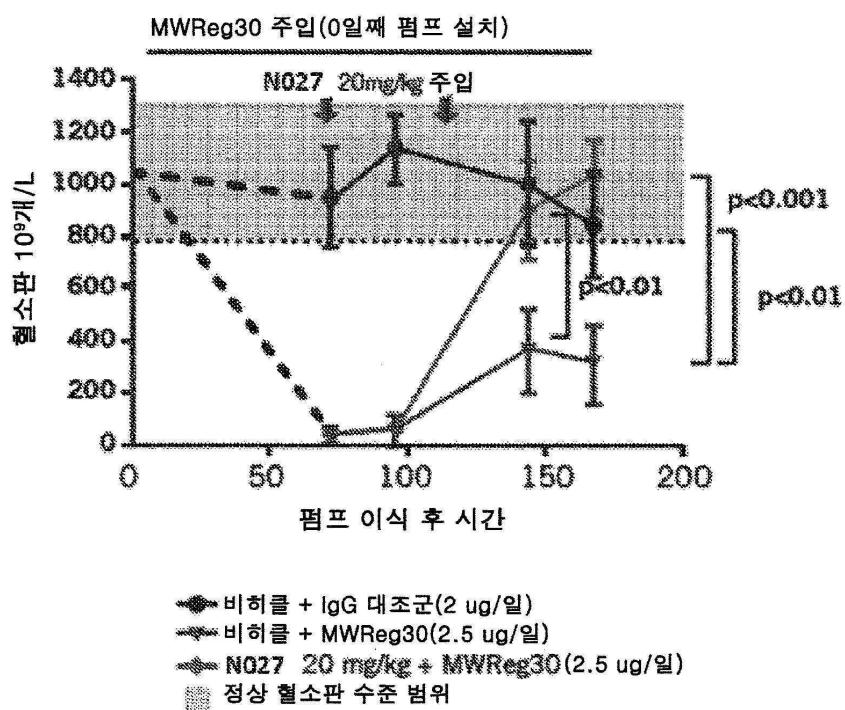


도면7a

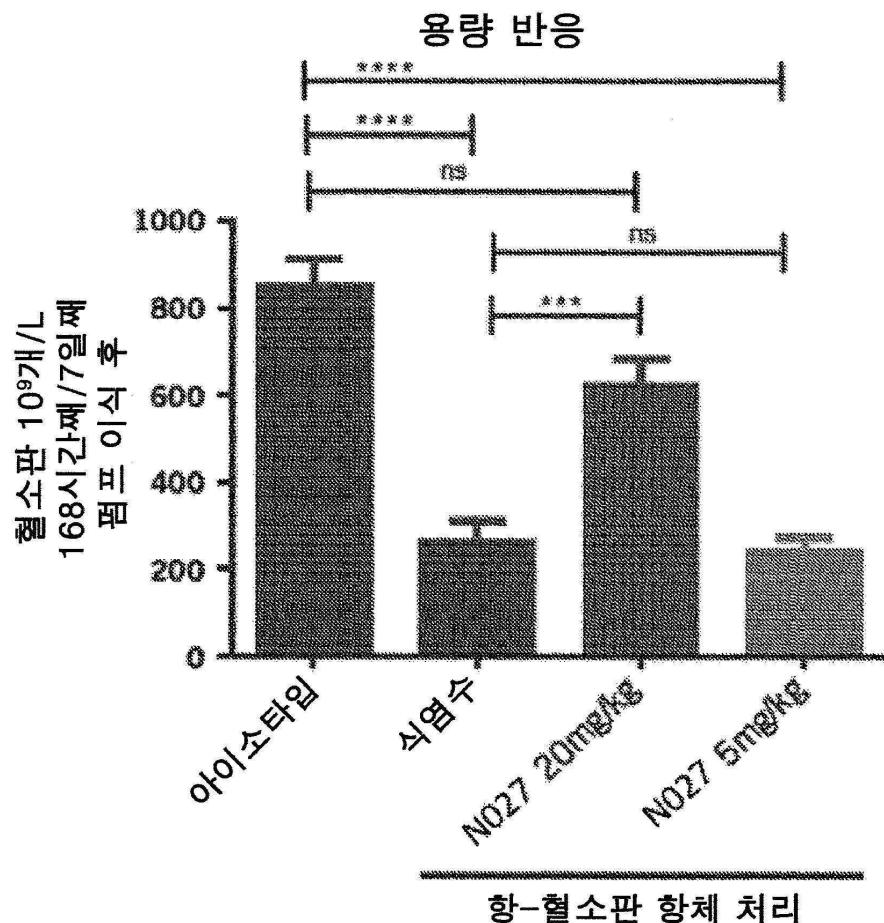
만성 ITP 모델



혈소판 수준



도면7b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Momenta Pharmaceuticals, Inc.

<120> FCRN ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 50937-015W03

<150> US 62/110,071

<151> 2015-01-30

<150> US 62/258,082

<151> 2015-11-20

<160> 24

<170> Kopatent In 3.0

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 1

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

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 2

Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 3

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 4

Thr Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 5

Asp Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 6

Asn Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 7

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

1 5 10

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 8

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

1 5 10

<210> 9

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 9

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

1 5 10

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 10

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

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 11

Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a polar or hydrophobic amino acid, e.g. Thr, Ala, Ser, or

Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is a hydrophobic amino acid, e.g. Leu or Ile

<400> 12

Xaa Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Xaa Val Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a polar amino acid, e.g. Ser, Asn, or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is a polar or acidic amino acid, e.g. Gln, Glu, or Asn

<400> 13

Gly Asp Xaa Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a polar or hydrophobic amino acid, e.g. Cys, Ser, Ile, or

Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is a hydrophobic amino acid, e.g. Ala or Val

<400> 14

Xaa Ser Tyr Xaa Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is a polar or acidic amino acid, e.g. Glu, Thr, Asp, or Asn

<400> 15

Xaa Tyr Ala Met Gly

1	5
---	---

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is a polar or hydrophobic amino acid, e.g. Ser or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ser, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is a basic amino acid, e.g. Gly, Ser, or Ala

<400> 16

Ser Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a hydrophobic or basic amino acid, e.g. Ile, Leu, or His

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Ser, Asp, Gln, or His

<400> 17

Leu Ala Xaa Xaa Asp Ser Tyr

1 5

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is a polar or hydrophobic amino acid, e.g. Ser or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Glu, Ser, or Ala

<400> 18

Ser Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 20

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
400		
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
<210> 21		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Construct		
<400> 21		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr		
20	25	30
Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val		

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
100	105	110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 22
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><
 223> Synthetic Construct
 <400> 22
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
100	105	110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 23

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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

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

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

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

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
100	105	110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 24

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
100	105	110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445