



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0031616
(43) 공개일자 2022년03월11일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/286 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7000755</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년06월10일
심사청구일자 2022년02월09일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년01월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/037054</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/252066
국제공개일자 2020년12월17일</p> <p>(30) 우선권주장
62/860,207 2019년06월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
알렉터 엘엘씨
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코
스위트 600 오이스터 포인트 불러바드 131</p> <p>(72) 발명자
폴, 로버트
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코
오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터
엘엘씨 내
워드, 마이클 에프.
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코
오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터
엘엘씨 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|---|--|

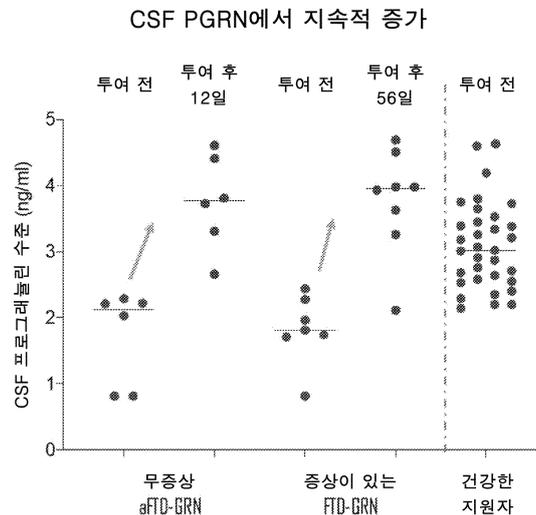
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 치료요법에 사용하기 위한 항-소르틸린 항체

(57) 요약

본원 개시내용은 일반적으로 항체, 예를 들어, 모노클로날, 키메라, 친화성-성숙화된, 사람화된 항체, 항체 단편 등을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이고, 상기 항체 또는 단편은 소르틸린 단백질, 예를 들어, 인간 소르틸린 또는 포유동물 소르틸린 내에 하나 이상의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 이를 필요로 하는 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연하는데 있어서 개선되고/되거나 증진된 기능적 특징을 갖는다

대표도 - 도8



(52) CPC특허분류

G01N 33/6896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
G01N 2800/2814 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/868,850	2019년06월28일	미국(US)
62/874,475	2019년07월15일	미국(US)
62/947,503	2019년12월12일	미국(US)
62/961,591	2020년01월15일	미국(US)

(72) 발명자

통, 화

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
 엘씨 내

루, 샤오-핑

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
 엘씨 내

시디귀, 오머 리츠완

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
 엘씨 내

로젠탈, 아년

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
 엘씨 내

린, 헤르베

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
 엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

개체 내 질환 또는 손상을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 4주 마다 1회 또는 보다 빈번하게 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 항-소르틸린 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계 포함하고, 여기서, 상기 항체가 다음을 포함하는, 방법:

(i) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRVS (서열번호 30)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLES (서열번호 3)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iv) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSTGYNYLD (서열번호 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vi) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 26)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(viii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLRSNGYNYLD (서열번호 27)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS

산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 다음을 포함하는, 방법:

- (i) 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는
- (ii) 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 IgG1 이소타입이고, Fc 영역이 L234A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서, 상기 잔기 위치의 넘버링이 EU 넘버링에 따르는, 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 손상이 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머 질환, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 파킨슨 질환, 급성 과중성 뇌척수염, 망막 변성, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 폐혈성 쇼크, 세균 감염, 관절염, 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 손상이 전두측두엽 치매 또는 근위축성 측색 경화증인, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 *GRN*에서 돌연변이에 대해 이형접합성인, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, *GRN* 내 상기 돌연변이가 기능 상실 돌연변이인, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장에 대해 이형접합성인, 방법.

청구항 20

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 전두측두엽 치매의 증상을 보여주는, 방법.

청구항 21

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 전두측두엽 치매의 증상을 보여주지 않는, 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준이 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준 보다 적어도 2배, 3배 또는 4배 높은, 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가가 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 5일째에 나타나는, 방법.

청구항 24

청구항 22 또는 23에 있어서, 상기 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가가 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일, 35일, 42일, 49일 또는 56일째에 나타나는, 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준이 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준 보다 적어도 2배 높은, 방법.

청구항 26

청구항25에 있어서, 상기 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가가 상기 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 12일째에 나타나는, 방법.

청구항 27

청구항 25 또는 26에 있어서, 상기 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가가 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 24일째에 나타나는, 방법.

청구항 28

청구항 25 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가가 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일, 35일, 42일, 49일 또는 56일째에 나타나는, 방법.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준이 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 50%까지 감소되는, 방법.

청구항 30

청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준이 상기 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 70%까지 감소되는, 방법.

청구항 31

청구항 29 또는 30에 있어서, 상기 개체의 말초 백혈구 세포상에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소가 상기 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 12일 이상에서 나타나는, 방법.

청구항 32

청구항 29 또는 30에 있어서, 상기 개체의 말초 백혈구 세포상에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소가 상기 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 17일 이상에서 나타나는, 방법.

청구항 33

청구항 29 또는 30에 있어서, 상기 개체의 말초 백혈구 세포상에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소가 상기 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 40일 이상에서 나타나는, 방법.

청구항 34

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 반감기가 약 5일인, 방법.

청구항 35

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 반감기가 약 8일인, 방법.

청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 최대 48주 길이의 치료 기간 동안 치료되는, 방법.

청구항 37

청구항 1 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 48주 길이의 치료 기간 동안 치료되는, 방법.

청구항 38

청구항 36 또는 37에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체의 투여가 치료 기간의 제1일에서 그리고 이후 4주마다 수행되는, 방법.

청구항 39

청구항 36 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가 치료 기간 동안 총 13회 투여되는, 방법.

청구항 40

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 손상이 전두측두엽 치매 (FTD)이고, 혈장 신경섬유 경쇄 (NfL) 수준이 상기 항-소르틸린 항체의 투여 전 혈장 신경섬유 경쇄 (NfL) 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 적어도 10%까지 감소되는 방법.

청구항 41

청구항 1 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 CSF에서 CTSB의 단백질 수준이 상기 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 CTSB의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 적어도 약 20%까지 증가되는, 방법.

청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 CSF에서 SPP1의 단백질 수준이 상기 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 SPP1의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 적어도 약 10%까지 저하되는, 방법.

청구항 43

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 CSF에서 N-아세틸글루코사민 키나제 (NAGK)의 단백질 수준이 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 NAGK의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 증가되는, 방법.

청구항 44

청구항 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 CSF에서 하나 이상의 염증성 단백질의 단백질 수준이 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 하나 이상의 염증 단백질의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 저하되고, 여기서, 상기 하나 이상의 염증 단백질이 14-3-3 단백질 앵실론 (YWHAE), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 45

항-소르틸린 항체를 투여받은 개체의 치료를 모니터링하는 방법으로서, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 전 및 후 개체로부터 기원하는 샘플 중에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 하나 이상의 단백질이 CTSB, SPP1, NAGK, YWHAE, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 샘플 중에 하나 이상의 단백질의 수준을 기준으로 개체 내 항-소르틸린 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

청구항 45 또는 46에 있어서, 상기 샘플이 개체의 뇌척수액으로부터 기원하는, 방법.

청구항 48

청구항 46 또는 47에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 CTSB의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 CTSB의 수준과 비교하여 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 CTSB의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 CTSB의 수준과 비교하여 적어도 약 20%까지 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 50

청구항 46 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 SPP1의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 SPP1의 수준과 비교하여 저하되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 SPP1의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 SPP1의 수준과 비교하여 적어도 약 10%까지 저하되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 52

청구항 46 내지 51 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 NAGK의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 NAGK의 수준과 비교하여 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 53

청구항 46 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-소르틸린 항체가, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 하나 이상의 염증 단백질의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 하나 이상의 염증 단백질의 단백질 수준과 비교하여 저하되는 경우, 개체에서 활성인 것으로 결정되고, 여기서, 상기 하나 이상의 염증성 단백질이 14-3-3 단백질 엡실론 (YWHAE), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 6월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/860,207호, 2019년 6월 28일자로 출원된 미국 가출원 제62/868,850호, 2019년 7월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/874,475호, 2019년 12월 12일자로 출원된 미국 가출원 제62/947,503호, 및 2020년 1월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/961,591호의 우선권을 주장하고 이들 각각은 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0003] ASCII 텍스트 파일로 서열 목록의 제출
- [0004] ASCII 텍스트 파일상의 하기의 제출 내용은 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 형태 (CRF) (파일명: 735022003040SEQLIST.TXT, 기록된 날짜: 2020년 6월 9일, 크기: 135 KB).
- [0005] 분야
- [0006] 본원 개시내용은 항-소르틸린(anti-Sortilin) 항체의 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 소르틸린은 여러 리간드의 수용체로서, 그리고 분해를 위해 트랜스-골지 네트워크 (trans-Golgi network; TGN)로부터 후기 엔도솜 및 리소솜으로 선택된 카고를 선별하는 데 둘 모두 작용하는 I형 막관통 단백질이다. 소르틸린은 분비된 단백질 프로그래놀린 (PGRN)에 결합하여 리소솜 분해를 위해 이를 표적으로 하여, PGRN의 세포의 수준을 음성으로 조절한다 (Hu, F 등 (2010) *Neuron* 68, 654-667). 이와 관련하여, 소르틸린의 결핍은 생체내 마우스 모델과 시험관내 인간 세포 둘 모두에서 혈장 PGRN 수준을 현저히 증가시킨다 (Carrasquillo, M.M 등, (2010) *Am J Hum Genet* 87, 890-897; Lee, W.C 등, (2014) *Hum Mol Genet* 23, 1467-1478). 더욱이, 소르틸린의 다형성은 인간의 PGRN 혈청 수준과 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다 (Carrasquillo MM *et al.*, (2010), *Am J Hum Genet.* 10; 87(6):890-7).
- [0008] 프로그래놀린 (PGRN)은 분비된 성장 인자-유사, 영양성 및 항염증 단백질이며, 이는 또한 식이-유도된 비만 및 인슐린 내성에 관여하는 아디포카인으로서 역할을 한다 (Nguyen DA 등, (2013). *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24, 597- 606). 프로그래놀린 결핍은 조기-발병 신경퇴행성 질환인, 모든 유전성 형태의 전두측두엽 치매 (FTD: frontotemporal dementia)의 약 25%를 차지한다. PGRN에서 이형접합 기능 상실 돌연변이를 가진 환자는 단백질의 세포의 수준이 ~50% 감소했으며 이들은 예외 없이 FTD가 발생하여 PGRN을 질환의 원인 유전자로 만들 것이다 (Baker, M 등, (2006) *Nature* 442, 916-919; Carecchio M 등, (2011) *J Alzheimers Dis* 27, 781-790; Cruts, M 등, (2008) *Trends Genet* 24, 186-194; Galimberti, D 등, (2010) *J Alzheimers Dis* 19, 171-177). 추가로, PGRN 돌연변이 대립유전자가 알츠하이머 질환 환자에서 동정되었다 (Seelaar, H 등, (2011). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 476-486). 중요하게, PGRN은 PGRN 수준이 증가된 여러 질환 모델에서 보호적으로 작용하여 허혈에서 거동 회복을 가속화하고 (Tao, J 등, (2012) *Brain Res* 1436, 130-136; Egashira, Y. 등, (2013). *J Neuroinflammation* 10, 105), 파킨슨 질환 모델에서 운동 결핍 (locomotor deficit)을 억제하고 (Van Kampen, J.M 등 (2014). *PLoS One* 9, e97032), 근위축성 측색경화증 (Laird, A.S 등, (2010). *PLoS One* 5, e13368.) 및 관절염 (Tang, W 등, (2011). *Science* 332, 478-484) 모델에서 병리학을 약화시키고, 알츠하이머 질환 모델에서 기억력 결핍을 예방한다 (Minami, S.S 등, (2014). *Nat Med* 20, 1157-1164).
- [0009] 프로그래놀린과 같은 단백질과의 이의 다양한 상호작용을 통해, 소르틸린 및 이의 다중 리간드는 다양한 질환, 장애 및 병태, 예를 들어 전두측두엽 치매 (FTD), 근위축성 측색경화증 (ALS), 근위축성 측색경화증-전두측두엽 치매 표현형, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 우울증, 신경정신 장애 (neuropsychiatric disorder), 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 외상성 뇌손상, 노화, 발작, 상처 치유, 뇌졸중, 관절염 및 죽상경화성 혈관 질환에 관여하는 것으로 나타났다.
- [0010] 소르틸린을 표적화하는 신규 치료학적 항체는 소르틸린 활성화와 연관된 질환을 치료하기 위한 하나의 해결책이다. 전신 투여되는 모노클로날 항체는 정상적으로 2상 약동학적 프로파일을 나타내고, 먼저 비교적 신속하게 분포하고 이어서 보다 느리게 제거된다 (Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). 전신 투여된 항체의 순환은 전형적으로 혈관계 및 간질 공간으로 국한된다 (Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). 이것은 이들의 크기, 극성, 재순환 및 제거 동역학 및 전형적으로 상대적으로 긴 반감기 때문이고, 상기 반감기는 흔히 인간에서 11 내지 30일이다 (Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552).
- [0011] 모노클로날 항체의 투여는 치료학적 용도를 위한 과제를 제시한다. 모노클로날 항체는 제한된 경구 생체이용률을 가져 이들은 전형적으로 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여된다 (Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). 이들 선택 사항 중에, 피하 투여는 이것이 가정에서 수행되거나 환자 자신에 의해 수행될 수 있기 때문에 가장 편리하지만 정맥내 투여는 보다 높은 전신 노출을 전달한다. 뇌척수액 (CSF)으로의 전달은 높은 전신 용량을 필요로 한다. 따라서, 치료가 CSF에 영향을 미치는 것이 필요한 경우, 정맥내 투여는 일

반적으로, 피하 투여가 상당한 고용량을 전달할 수 없기 때문에 요구된다.

[0012] 그러나, 정맥내 투여는 특히 FTD 및 ALS와 같은 신경퇴행성 질환을 갖는 환자에 대한 과제이다. 이들 질환은 오랜 기간 동안 환자에게 영향을 미치고 따라서 수년에 걸쳐 동안 정기적인 치료를 필요로 한다. 정맥내 투여는 가정에서 수행될 수 없기 때문에, 환자는 정기적으로 주입 센터로 이송되어야 하고 이는 환자와 보호자 둘 모두에 부담이 된다. 마지막으로, 기억 상실, 기분 변화, 공격성 및 이들 질환의 기타 거동 증상은 환자의 순응을 어렵게 한다.

[0013] 따라서, 소르틸린 단백질에 특이적으로 결합하고 소르틸린의 프로그래놀린과 같은 이의 리간드로의 결합을 차단하거나, 다르게는 리간드의 유효 농도를 조절하여 소르틸린 활성화와 연관된 하나 이상의 질환, 장애 및 병태를 치료하는 치료학적 항체가 필요하다. 추가로, 투여 및 투입 방식에 대한 제한으로 인해, 정확한 용량으로 환자를 치료하고 상기 환자의 순응도를 용이하게 하는 방식으로 상기 용량을 투여하는 방법을 동정하는 것에 대한 추가 요구가 있다. 특히, 특허 출원 및 공보를 포함하는, 본원에 인용된 모든 참조문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0014] 발명의 개요

[0015] 본원 개시내용은 일반적으로 인간 소르틸린에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 모노클로날, 키메라성, 인간화된 항체, 항체 단편 등을 포함하는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 특정 양상에서, 본원에서는 개체 내 질환 또는 손상을 치료하고/하거나 이의 진행을 진행시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 4주 마다 1회 또는 보다 빈번하게 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 항-소르틸린 항체를 개체에 정맥내 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 항체는 다음을 포함한다: (i) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQEPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (ii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRVS (서열번호 30)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (iii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLES (서열번호 3)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQEPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (iv) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQEPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (v) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열번호 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQEPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (vi) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (vii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLHSNGYNYLD (서열번호 26)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (viii) 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQGGYYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열

RSSQGLLRSGNYNYLD (서열번호 27)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0017] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YSISSGYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYPNSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQGLLRSGNYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 아미노산 서열 YSISSGYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYPNSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQGLLRSGNYNYLD (서열번호 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0020] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0021] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0023] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0024] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0025] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0026] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0027] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0030] 일부 구현예에서, 항체는 IgG1 이소타입이고, Fc 영역은 위치 L234A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서, 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0031] 일부 구현예에서, 용량은 적어도 약 35 mg/kg, 적어도 약 40 mg/kg, 적어도 약 45 mg/kg, 적어도 약 50 mg/kg, 적어도 약 55 mg/kg, 또는 적어도 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 60 mg/kg이다.
- [0032] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 투여된다.

- [0033] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0034] 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머 질환, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 파킨슨 질환, 급성 파종성 뇌척수염, 망막 변성, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 패혈성 쇼크, 세균 감염, 관절염, 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 전두측두엽 치매이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 근위축성 측색경화증이다.
- [0035] 일부 구현예에서, 개체는 *GRN*에서 돌연변이에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, *GRN* 내 돌연변이는 기능 상실 돌연변이이다. 일부 구현예에서, 개체는 *C9orf72* 헥사뉴클레오타이드 반복체 확장에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, 개체는 전두측두엽 치매의 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 개체는 전두측두엽 치매의 증상을 나타내지 않는다.
- [0036] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 1배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 2배 높다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 5일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 42일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 56일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 40일 째에 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 .25배 높다.
- [0037] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 2배, 3배 또는 4배 높다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 5일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일, 35일, 42일, 49일, 또는 56일 째에 나타난다.
- [0038] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 .8배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 1배 높다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 12일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 24일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 56일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 42일 째에 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 .2배 높다.
- [0039] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 2배 높다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 12일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 24일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28, 35, 42, 49 또는 56일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일, 35일, 42일, 49일 또는 56일 째에 나타난다.
- [0040] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 50%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 70%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 12일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 17일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말

초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 40일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 12일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 17일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 40일 이상에서 나타난다.

- [0041] 일부 구현예에서, 혈장 중에 항-소르틸린 항체의 반감기는 약 5일이다. 일부 구현예에서, 혈장 중에 항-소르틸린 항체의 반감기는 약 8일이다.
- [0042] 일부 구현예에서, 개체는 최대 48주 길이의 치료 기간 동안 치료된다. 일부 구현예에서, 개체는 48주 길이의 치료 기간 동안 치료된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 치료 기간의 제1일에서 그리고 이후 4주마다 수행한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 치료 기간 동안에 총 13회 투여된다.
- [0043] 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 전두측두엽 치매 (FTD)이고, 혈장 신경섬유 경쇄 (NfL) 수준은 적어도 10%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 전두측두엽 치매 (FTD)이고, 혈장 신경섬유 경쇄 (NfL) 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 혈장 신경섬유 경쇄 (NfL) 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 적어도 10%까지 감소된다.
- [0044] 일부 구현예에서, 개체의 CSF에서 CTSB의 단백질 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 CTSB의 단백질 수준과 비교하여 적어도 약 20%까지 증가된다. 일부 구현예에서, 개체의 CSF에서 SPP1의 단백질 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 SPP1의 단백질 수준과 비교하여 적어도 약 10%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 개체의 CSF에서 CTSB의 단백질 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 CTSB의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 적어도 약 20%까지 증가된다. 일부 구현예에서, 개체의 CSF에서 SPP1의 단백질 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 SPP1의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 적어도 약 10%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 개체의 CSF에서 N-아세틸글루코사민 키나제 (NAGK)의 단백질 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 NAGK의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 증가된다. 일부 구현예에서, 개체의 CSF에서 하나 이상의 염증 단백질의 단백질 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 CSF에서 하나 이상의 염증 단백질의 단백질 수준과 비교하여 항-소르틸린 항체의 투여 후 감소되고, 여기서, 상기 하나 이상의 염증 단백질은 14-3-3 단백질 앵실론 (YWHAE), 동종이식편 염증 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0045] 또 다른 양상에서, 본원에서는 항-소르틸린 항체를 투여받은 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 전 및 후 개체로부터 기원하는 샘플 중에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 하나 이상의 단백질은 CTSB 및/또는 SPP1이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체를 투여받은 개체의 치료를 모니터링하는 방법은 샘플 중에 하나 이상의 단백질의 수준을 기준으로 개체 내 항-소르틸린 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액 또는 개체의 혈액으로부터 기원한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액으로부터 기원한다.
- [0046] 또 다른 양상에서, 본원에서는 항-소르틸린 항체를 투여받은 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 전 및 후 개체로부터 기원하는 샘플 중에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 하나 이상의 단백질은 CTSB, SPP1, NAGK, YWHAE, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플 중에 하나 이상의 단백질의 수준을 기준으로 개체 내 항-소르틸린 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액으로부터 기원한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 CTSB의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 CTSB의 수준과 비교하여 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 CTSB의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 CTSB의 수준과 비교하여 적어도 약 20%까지 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 SPP1의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 SPP1의 수준과 비교하여 감소되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상

의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 SPP1의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 SPP1의 수준과 비교하여 적어도 약 10%까지 감소되는 경우 개체에서 활성화된 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 NAGK의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 NAGK의 수준과 비교하여 증가되는 경우 개체에서 활성화된 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 하나 이상의 염증 단백질의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 하나 이상의 염증 단백질의 단백질 수준과 비교하여 감소되는 경우, 개체에서 활성화된 것으로 결정되고, 여기서, 상기 하나 이상의 염증 단백질은 14-3-3 단백질 엡실론 (YWHAE), 동종이식편 염증 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액으로부터 기원한다.

도면의 간단한 설명

[0047]

도 1a-1c는 단일 용량의 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 투여받은 비인간 영장류의 약동학적 및 약력학적 연구를 제공한다. **도 1a**는 명시된 항-소르틸린 항체 용량으로 치료 후 지정된 시간 (hours)에 기준선으로부터 백분율로서 말초 백혈구 세포에서의 SORT1의 수준을 제공한다. SORT1 발현은 시험된 모든 항-소르틸린 항체 용량에서 감소하였다. 보다 높은 항체 용량 (60 mg/kg, 200 mg/kg)은 보다 낮은 항-소르틸린 항체 용량 (5 mg/kg, 20 mg/kg)과 비교하여 SORT1 수준의 조기 및 보다 장기간 감소 둘 모두를 초래하였다. **도 1b**는 명시된 항-소르틸린 항체 용량으로 치료 후 지정된 시간 (시(hours))에 기준선으로부터 백분율로서 혈장에서의 PGRN의 수준을 제공한다. PGRN의 수준은 시간-의존적 및 용량-의존적 방식으로 증가하였다. 특히, 혈장 PGRN 수준은 시험된 모든 항-소르틸린 항체 용량에 대해 기준선 수준과 비교하여 C_{최대}에서 3배 내지 4배 증가하였고, 보다 높은 항체 용량에서 더 오랜 기간 동안 상승된 상태를 유지하였다. **도 1c**는 명시된 항-소르틸린 항체 용량으로 치료 후 지정된 시간 (시(hours))에 기준선으로부터 백분율로서 CSF의 PGRN의 수준을 제공한다. CSF PGRN 수준은 20 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 200 mg/kg으로 투여된 동물에서 기준선보다 2배 내지 3배 증가하였다. 혈장 PGRN 수준에서 관측된 바와 같이 (**도 1b**), CSF PGRN 수준은 더 높은 항체 용량 그룹에서 시간 경과에 따라 상승된 상태로 유지되었다. **도 1a-1c**에 대해, n = 용량 당 3마리의 동물.

도 2a-2c는 반복 용량의 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 투여받은 비인간 영장류의 약동학적 및 약력학적 연구를 제공한다. 동물 (수컷 2마리 및 암컷 2마리)에 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 4주 동안 주당 1회 60 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 투약이 수행된 날은 수직 점선으로 나타낸다. **도 2a**는 말초 백혈구 세포 (WBC) 중의 SORT1 농도의 평균 (+/- 표준 편차)을 지정된 시간 (일)에 기준선의 백분율로서 제공한다. 말초 백혈구 세포에서의 SORT1 수준은 연구 기간 전반에 걸쳐 감소된 상태로 유지되었다. **도 2b**는 혈장 중의 PGRN 농도의 평균 (+/- 표준 편차)을 지정된 시간 (일)에 기준선 (정규화됨)의 백분율로서 제공한다. 혈장 PGRN 수준은 피크 수준에서 기준선보다 5배 내지 6배 증가하였다. 항-소르틸린 항체의 제4 및 최종 투여 후 혈장 PGRN의 감소가 관측되었지만; 혈장 PGRN 수준은 기준선보다 2배 상승된 상태로 유지되었다. **도 2c**는 CSF 중의 PGRN 농도의 평균 (+/- 표준 편차)을 지정된 시간 (일)에 기준선 (정규화됨)의 백분율로서 제공한다. CSF PGRN 수준은 피크 수준에서 기준선보다 3배 내지 4배 증가하였다 (**도 2c**).

도 3a-3c는 백혈구 세포에서 SORT1 수준에 대한 및 혈장 PGRN 수준에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. **도 3a**에서, 점선은 특정 용량의 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS로 처리된 5명의 건강한 지원자 코호트에서 지정된 시간에서 기준선으로부터 퍼센트 변화로서 말초 백혈구 세포 (wbc) 상의 SORT1 발현 수준을 나타내고; 실선은 특정 용량의 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS로 처리된 5명의 건강한 코호트에서 지정된 시간에 기준선으로부터 퍼센트 변화로서 혈장 (PL) PGRN 수준을 나타낸다. 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 인간 대상체로의 투여는 말초 백혈구 세포에 대한 SORT1 발현 수준에서의 감소 및 혈장 PGRN 수준에서의 증가를 유도하였다. 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 투여받은 인간 대상체에서 지정된 시간 (투여 후 일)에서 말초 백혈구 세포에 대한 SORT1 수준의 추가의 분석은 **도 3b**에 제공된다. 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 투여받은 인간 대상체에서 지정된 시간 (투여 후 일)에서의 기준선에 상대적으로 PGRN 수준의 추가의 분석은 **도 3c**에 제공된다. 수평 파선은 기준선 보다 2배 증가를 지적한다.

도 4a-4c는 CSF에서 PGRN 수준에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. CSF PGRN 수준에 대한 약력학적 데이터는 0 mg/kg (위약), 15 mg/kg, 30 mg/kg, 또는 60 mg/kg으로 투여된 건강한

지원자 코호트로부터 획득하였다. CSF 샘플은 예비 용량에서 그리고 이어서 항체 투여 후 대략적 30시간, 12일, 24일, 및 42일 쯤에 수거하였다. 도 4a에 나타난 바와 같이, CSF PGRN 수준에서의 통계학적으로 유의적인 증가 (기준선에서 관찰된 PGRN 수준과 비교하여)는 모든 코호트에 대해 30시간 및 12일에 나타났다. 추가로, 60 mg/kg에서 항체의 투여는 CSF PGRN의 증가된 수준을 유도하였고, 이는 항-소르틸린 항체의 단일 IV 투여 후 적어도 24일 동안 지속되었다. 도 4b는 연구 13일째 (투여 후 12일)에 0 mg/kg (위약), 15 mg/kg ("코호트 3"), 30 mg/kg ("코호트 4"), 또는 60 mg/kg ("코호트 5")으로 투여된 건강한 지원자에서 CSF PGRN 수준의 기준선으로부터 퍼센트 변화를 보여준다. 별표는 통계학적 유의성을 지적한다 (****: $P < 0.0001$, 다중성에 맞게 조정됨). 도 4c는 60 mg/kg으로 투여받은 건강한 지원자 ("코호트 5" 및 "코호트 6" 조합)에서 투여 후 지정된 경과일에 CSF PGRN 수준의 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 보여준다.

도 5a-5c는 aFTD-GRN 및 FTD-GRN 대상체의 혈장 및 CSF에서 PGRN 수준에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. 도 5a는 1명의 aFTD-GRN 대상체 및 3명의 FTD-GRN 대상체에서 투여 후 지정된 경과일에 혈장 PGRN 수준에서 평균 퍼센트 변화를 제공한다. 도 5b는 1명의 aFTD-GRN 대상체 (연구일 13) 및 3명의 FTD-GRN 환자 (연구일 57)에서 CSF PGRN 수준에서 기준선으로부터 평균 퍼센트 변화를 제공한다. 도 5c는 정상인 건강한 지원자로부터 그리고 예비 용량에서 및 연구일 57일 상에 3명의 FTD-GRN 환자로부터 CSF (ng/mL)에서, PGRN의 농도를 제공한다.

도 6은 실시예 3에 기재된 단계 2 연구의 도식적 도시를 제공한다. CSF = 뇌척수액; GRN = 그래놀린; IV = 정맥내; MRI = 자기 공명 이미지화; PD = 약력학적; PET = 양전자 방출 단층 촬영; q4w = 4주마다; TSPO = 수송체 단백질.

도 7은 실시예 5에 기재된 바와 같은 항체 투여 후 지정된 시간에 aFTD-GRN 및 FTD-GRN 대상체의 혈장에서 PGRN 농도(ng/mL)에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. SD = 단일 용량; MD = 이중 용량. 건강한 지원자 (HV) 및 FTD 환자의 혈장에서 PGRN의 메디안 기준선 농도는 수평선으로 나타낸다.

도 8은 항체 투여 후 지정된 시간에 aFTD-GRN (무증상) 및 FTD-GRN (증상) 대상체의 CSF에서 PGRN 농도 (ng/mL)에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. 건강한 지원자 (HV)의 CSF에서 PGRN의 농도가 제공된다. 1명의 증상을 나타내는 대상체는 기준선에서 보고될 수 있는 CSF PGRN 결과를 갖지 않았다.

도 9는 실시예 5에 기재된 바와 같이 >1000 단백질의 SOMASCAN 분석에 의해 FTD-GRN 환자에서 CSF 단백질 시그니처에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. Y-축은 FTD-GRN 환자에서 그래서 건강한 지원자에서 각각의 단백질의 수준 비율의 Z-스코어를 제공한다. X-축은 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여 후 57일에서 그리고 기준선 (항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여 전)에서 FTD-GRN 환자에서 각각의 단백질의 수준 비율의 Z-스코어를 제공한다. FTD-GRN 환자에서 상향조절되고 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여 후 정규화된 단백질은 산점도에서 상부 좌측 사분면에 나타낸다. FTD-GRN 환자에서 하향조절되고 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여 후 회복된 단백질은 산점도에서 하부 우측 사분면에 나타낸다.

도 10a-10b는 FTD-GRN 환자에서 NfL 혈장 수준을 보여준다. 도 10a에서, NfL 혈장 수준은 Quinterix에 의한 SIMOA Nf-광 어드밴티지 검정을 사용하여 측정하였다. 도 10a에서, NfL 혈장 수준은 5명 환자 각각에 대한 기준선 수준과의 비율로서 다양한 시점에서 지적된다. 도 10b는 도 10a의 데이터의 기하 평균을 보여준다.

도 11a-11b는 FTD 환자에서 상향조절되는 바이오마커인 SPP1, 및 FTD 환자에서 하향조절되는 바이오마커인 CTSB에 대한 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 효과를 보여준다. 도 11a는 바이오마커 SPP1이 건강한 지원자에 상대적으로 FTD 환자에서 상향조절되고, S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 사용한 FTD 환자의 치료는 SPP1을 정상 수준에 보다 근접하게 감소시킨다. 역으로, 도 11a는 바이오마커 CTSB가 건강한 지원자에 상대적으로 FTD 환자에서 하향조절되고, S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 사용한 FTD 환자의 치료는 CTSB 수준을 정상 수준에 보다 근접하게 감소시킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 정의

본원에 사용된 용어 "예방하는"은 한 개체의 특정 질환, 장애 또는 병태의 발병 또는 재발과 관련하여 예방 (prophylaxis)을 제공하는 것을 포함한다. 한 개체는 특정 질환, 장애 또는 병태에 취약하거나, 특정 질환, 장

에 또는 병태에 민감하거나, 또는 그와 같은 질환, 장애 또는 병태가 발생할 위험이 있을 수 있지만, 아직 상기 질환, 장애 또는 병태로 진단받지 않았다.

[0050] 본원에 사용된, 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 "위험이 있는" 개체는 본원에 기재된 치료 방법 이전에 감지될 수 있는 질환 또는 질환의 증상이 있거나 없을 수 있고, 감지될 수 있는 질환 또는 질환의 증상이 보이거나 보이지 않을 수 있다. "위험이 있는"이란 당해 분야에 공지된 바와 같이, 한 개체가 특정 질환, 장애 또는 병태의 발생과 상관관계가 있는 측정가능 파라미터인, 하나 이상의 위험 인자를 갖는다는 것을 나타낸다. 이와 같은 위험 인자를 하나 이상 갖는 개체는 이와 같은 위험 인자를 하나 이상 갖지 않는 개체보다 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 확률이 더 높다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "치료"는 임상 병리의 과정 동안 치료 받는 중인 개체의 자연적인 경과를 변경시키도록 고안된 임상적 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 특정 질환, 장애 또는 병태의 진행률의 감소, 병리적 상태의 완화 또는 경감, 및 차도 또는 예후의 개선이 포함된다. 개체는 예를 들어 특정 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상이 완화되거나 또는 제거된 경우, 성공적으로 "치료된 것"이다.

[0052] "유효량"이란 목적하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 달성하기 위해, 필요한 복용량에서 및 기간 동안 적어도 효과적인 양을 지칭한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 제공될 수 있다. 본원에서 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중 및 대상체에서 목적하는 반응을 유발하는 치료 능력과 같은 인자에 따라 다양할 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 치명적 효과가 치료학적으로 이로운 효과에 의해 압도되는 양이다. 예방용의 경우, 위험의 제거 또는 감소, 중증도의 감소, 또는 이로운 또는 목적하는 결과에는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동학적 증상, 그것의 합병증 및 상기 질환의 발달 동안에 제시되는 중간 병리학적 표현형 (intermediate pathological phenotypes)을 포함하는 질환의 발병 지연과 같은 결과가 포함된다. 치료용의 경우, 이로운 또는 목적하는 결과에는 해당 질환으로 유발된 하나 이상의 증상의 감소, 해당 질환을 앓는 환자의 삶의 질의 증가, 해당 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 용량의 감소, 예를 들어, 표적화를 통한 또 다른 약물의 효과의 증진, 해당 질환의 진행의 지연, 및/또는 생존율 연장과 같은 임상적 결과가 포함된다. 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접 또는 간접적으로 예방 차원 또는 치료 차원의 치료를 달성하는 데 충분한 양이다. 임상적 상황에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수 있거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 하나 이상의 다른 제제와 함께, 목적하는 결과가 달성될 수 있거나 달성된다면, 단일 제제가 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

[0053] 본원에 사용된, 또 다른 화합물 또는 조성물과 "함께(in conjuntion)" 투여에는 동시 투여 및/또는 다른 시간대 투여가 포함된다. 함께 투여는 또한 동시-제형으로서의 투여 또는, 상이한 투여 빈도 또는 간격의 투여를 포함하고, 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하는 별개 조성물로서의 투여를 포함한다.

[0054] 치료, 예방 또는 위험 감소를 목적으로 하는 "개체"는 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원의 동물, 경주용 동물 또는 애완동물, 예를 들어, 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 게르빌루스쥐 (gerbil), 마우스, 페렛, 랫트, 고양이 등을 비롯하여 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 바람직하게, 개체는 인간이다.

[0055] 용어 "소르틸린" 또는 "소르틸린 폴리펩티드"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 본원에서, 달리 명시되지 않는 한, 영장류 (예를 들어, 인간 및 사이노스 (cynos)) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 랫트)를 비롯하여 임의의 포유동물 공급원으로부터의 임의의 본래의 소르틸린을 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 야생형 서열 및 천연 발생 변이체 서열, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 "전장", 미처리된 소르틸린뿐만 아니라 세포 내 처리로부터 초래되는 임의의 형태의 소르틸린을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 소르틸린은 인간 소르틸린이다. 일부 구현예에서, 예시적인 인간 소르틸린의 아미노산 서열은 서열번호 81이다.

[0056] 용어 "항-소르틸린 항체", "소르틸린에 결합하는 항체" 및 "소르틸린에 특이적으로 결합하는 항체"는 항체가 소르틸린을 표적화하는데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 소르틸린에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 하나의 구현예에서, 비관련, 비-소르틸린 폴리펩티드에 대한 항-소르틸린 항체의 결합 정도는 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의한 측정시, 소르틸린에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 소르틸린에 결합하는 항체는 < 1 μM, < 100 nM, < 10 nM, < 1 nM, < 0.1 nM, < 0.01 nM, 또는 < 0.001 nM (예를 들어, 10⁻⁸ M 이하, 예를 들어 10⁻⁸ M 내지 10⁻¹³ M, 예를 들어, 10⁻⁹ M 내지 10⁻¹³ M)의 해리상수 (KD)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 상이한 중 기원의 소르틸린 중에 보존된 소르틸린의 에피토프에 결합한다.

- [0057] 용어 "면역글로불린" (Ig)은 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 용어 "항체"는 넓은 의미로 사용되며, 구체적으로는, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 것을 포함하는 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포괄한다.
- [0058] "본래의 항체"는 통상적으로 2개의 동일한 경쇄 ("L")와 2개의 동일한 중쇄 ("H")로 구성되는 약 150,000 달톤의 이종사량체 (heterotetrameric) 당단백질이다. 각 경쇄는 하나의 공유 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 연결되지만, 디설파이드 연결의 수는 상이한 면역글로불린 이소타입의 중쇄들마다 다양하다. 각 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇠내 디설파이드 브릿지를 갖는다. 각 중쇄는 하나의 말단에 가변 도메인 (V_H)에 이어서 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각 경쇄는 하나의 말단에 하나의 가변 도메인 (V_L)을 갖고, 다른 말단에 불변 도메인을 갖고; 상기 경쇄의 불변 도메인은 상기 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되어 있고, 상기 경쇄 가변 도메인은 상기 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기가 상기 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 사료된다.
- [0059] 상이한 부류의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6.
- [0060] 임의의 척추동물 종의 경쇄는, 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로, 카파 (" κ ") 및 람다 (" λ ")로 불리우는 명확히 구별되는 두 가지 유형 중 하나로 할당될 수 있다. 이들의 중쇄의 불변 도메인 (CH)의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 부류 또는 이소타입으로 할당될 수 있다. 면역글로불린에는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM과 같이 5가지 부류가 있고, 각각은 알파 (" α "), 델타 (" δ "), 엡실론 (" ϵ "), 감마 (" γ ") 및 뮤 (" μ ")로 지정된 중쇄를 갖는다. γ 및 α 부류는 추가로 CH 서열 및 기능의 상대적으로 사소한 차이를 기준으로 하위부류 (이소타입)로 나뉘는데, 예를 들어, 인간은 다음과 같은 하위부류, 즉, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 표현된다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 배치는 널리 공지되어 있고, 일반적으로 예를 들어, 문헌 (Abbas 등, *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000))에 기재되어 있다.
- [0061] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 " V_H " 및 " V_L "로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체의 가장 가변적인 부분 (동일 부류의 다른 항체와 비교하여)으로, 항원 결합 부위를 함유한다.
- [0062] 용어 "가변"은 상기 가변 도메인의 특정 세그먼트가 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체들 중에 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 지칭한다. 가변 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 규정한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전구 간에 걸쳐 고르게 분포하지 않는다. 그보다 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 초가변 영역 (HVR)으로 불리우는 3개의 세그먼트에 집중된다. 가변 도메인의 보다 고도의 보존 부분은 프레임워크 영역 (FR)으로 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각, 대체로 베타-시트 배치를 채택하고, 3개의 HVR로 연결되는 4개의 FR 영역을 포함하고, 이들은 베타 시트 구조를 연결하고, 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프 (loop)를 형성한다. 각 쇠의 HVR은 FR 영역에 의해 밀접하게 함께 유지되어 있고, 다른 쇠의 HVR과 함께, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다 (참조: Kabat 등, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). 불변 도메인은 항체의 항원 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 항체-의존적-세포 독성에서 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 (effector) 기능을 나타낸다.
- [0063] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 "단리된" 항체는 그것의 생산 환경 (예를 들어, 천연적 또는 재조합)의 성분으로부터 동정, 분리 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩티드는 그것의 생산 환경에서 비롯된 모든 기타 오염 성분과 연합되어 있지 않다. 이의 생산 환경으로부터의 오염 성분, 예를 들어, 재조합 형질감염된 세포에서 초래된 것들은 상기 항체의 연구, 진단 또는 치료 용도를 전형적으로 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 폴리펩티드는 (1) 예를 들어 로리법 (Lowry method)에 의한 결정시 항체의 95 중량% 초과, 일부 구현예에서는 99 중량% 초과로; (2) 회전컵 배열분석장치 (spinning cup sequenator)를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 획득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 (Coomassie blue) 또는, 바람직하게는, 은 염색

(silver stain)을 사용한 비환원 또는 환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의해 균질성 (homogeneity)으로 정제될 것이다. 단리된 항체에는 항체의 천연 환경 중의 적어도 하나의 성분도 존재하지 않기 때문에 재조합 T 세포 내의 동일계 항체가 포함된다. 그러나, 일반적으로 단리된 폴리펩티드 또는 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 본 개시내용의 모노클로날 항-소르틸린 항체와 같은 항체를 지칭하고 즉, 상기 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이 및/또는 해독 후 변형 (예를 들어, 이성질체화, 아미드화 등)을 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이고, 단일 항원 부위에 대해 지시된다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 상반되게, 각 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 이들의 특이성에 추가로, 모노클로날 항체는 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않은, 하이브리도마 배양에 의해 합성된다는 점에서 유리하다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 개체 집단으로부터 수득되는 항체의 특징을 지적하고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산이 요구되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라서 사용될 모노클로날 항체는, 비제한적으로, 하기 방법, 비제한적으로, 랫트, 마우스, 토끼, 기니아피그, 햄스터 및/또는 닭을 포함하는 동물의 DNA(들), 바이러스-유사 입자, 폴리펩티드(들) 및/또는 세포(들)로의 면역화 방법, 하이브리도마 방법, B-세포 클로닝 방법, 재조합 DNA 방법, 및 인간 면역글로불린 서열을 암호화하는 인간 면역글로불린 유전자와 또는 유전자의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하는 기술 중 하나 이상을 포함하는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0065] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 또는 "전체 항체"는 상호교환적으로 사용되어 항체 단편과 대조적으로, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같이 실질적으로 온전한 형태의 항체를 지칭한다. 구체적으로, 전체 항체에는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체가 포함된다. 불변 도메인은 본래의 서열 불변 도메인 (예를 들어, 인간 본래의 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 온전한 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다.

[0066] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예에는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디 (diabody); 선형 항체 (참조: 미국 특허 번호 5,641,870, 실시예 2; Zapata et al, *Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995)); 단일쇄 항체 분자 및 항체 단편들로 부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.

[0067] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체의 파파인 분해 (papain digestion)는 "Fab" 단편과 잔여 "Fc" 단편 (명칭은 용이하게 결정화하는 능력을 반영함)이라 불리우는 2개의 동일한 항원결합 단편을 생성한다. Fab 단편은 H 쇠의 가변 영역 도메인 (V_H)과 함께 전체 L 쇠, 그리고 하나의 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_{H1})으로 이루어진다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가이고, 즉, 이는 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 처리로 인해, 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2개의 디설파이드 연결 Fab 단편에 대략적으로 상응하고 여전히 항원과 가교결합할 수 있는 단일의 대형 F(ab')₂ 단편이 생성된다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는 C_{H1} 도메인의 카복시 말단에 몇몇의 추가적인 잔기를 가짐으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리된 티올 그룹을 보유하는 Fab'에 대한 본원에서의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편들은 본래에 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편 쌍들로서 생성되었다. 항체 단편들의 다른 화학적 결합 또한 공지되어 있다.

[0068] Fc 단편은 디설파이드에 의해 함께 유지된 H 쇠 둘 모두의 카복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 이펙터 기능은 Fc 영역의 서열에 의해 결정되는데, 상기 영역은 또한 세포의 특정 유형에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다.

[0069] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이러한 단편은 단단한, 비공유 연합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 이루어진다. 이들 2개 도메인의 폴딩으로부터, 항원 결합을 위한 아미노산 잔기를 제공하고 상기 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 초가변 루프 (각각 H 쇠 및 L 쇠로부터 유래된 3개의 루프)를 생성한다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단 3개의 HVR을 포함하는 Fv의 절반)조차, 전체 결합 부위보다 낮은 친화성일지라도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0070] "sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "단일쇄 Fv"는 단일 폴리펩티드 쇠에 연결된 VH 및 VL 항체 도메인을 포함하는

항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 sFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는 V_H 및 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. sFv의 검토를 위해 문헌 (Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994))을 참조한다.

- [0071] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체의 "기능성 단편"은 일반적으로 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역, 또는 변형된 FcR 결합능을 보유하거나 갖는 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 항체의 F 영역을 포함하는, 온전한 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예에는 선형 항체, 단일쇄 항체 분자 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.
- [0072] 용어 "디아바디"는 가변 도메인의 쇠내 쌍 형성 (pairing)이 아닌 쇠간 쌍형성이 달성되어, 2가 단편, 즉, 2개의 항원-결합 부위를 갖는 단편을 생성하도록 V_H 및 V_L 도메인 사이의 짧은 링커 (약 5-10개 잔기)와 함께 sFv 단편 (이전 문단 참조)을 작제함에 의해 제조된 작은 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2개의 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 쇠상에 존재하는 2개의 "교차 (crossover)" sFv 단편의 이중이량체이다.
- [0073] 본원에 사용된, "키메라 항체"는 본 개시내용의 키메라 항-소르틸린 항체와 같은 항체 (면역글로불린)를 지칭하고, 여기서, 상기 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종에서 유래된 또는 특정 항체의 부류 또는 하위부류에 속한 항체의 해당 서열과 동일하거나 또는 상동성인 반면, 쇠(들)의 나머지는 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 그와 같은 항체의 단편뿐만 아니라, 또 다른 종에서 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속한 항체의 해당 서열과 동일하거나 또는 상동성이다. 본원의 관심 대상의 키메라 항체는 PRIMATIZED[®] 항체를 포함하고, 여기서, 상기 항체의 항원-결합 영역은 예를 들어, 관심 대상의 항원으로 면역화된 짧은 꼬리 원숭이 (macaque monkey)에 의해 생산된 항체에서 유래된다. 본원에 사용된 "인간화된 항체"는 "키메라 항체"의 하위세트로 사용된다.
- [0074] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 인간화된 형태와 같은 비-인간 (예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 HVR로부터 유래된 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터 유래된 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체이다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 HVR (예를 들어, CDR)의 전부 또는 실질적으로 전부가 비-인간 항체의 것에 상응하고, FR의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 항체의 것에 상응하는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어, 비-인간 항체의 "인간화된 형태"는 인간화를 진행한 항체를 지칭한다.
- [0075] "인간 항체"는 인간에 의해 생성된, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖고/갖거나, 본원에 개시된 인간 항체 제조 기술 중 어느 것을 사용하여 만들어진 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 구체적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체는 제외한다. 인간 항체는 파아지-디스플레이 라이브러리 및 효모-기반 플랫폼 기술을 포함하는, 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 항원 쉐린지 (antigenic challenge)에 반응하여 그와 같은 항체를 생산하도록 변형되었지만 그것의 내인성 유전자좌가 불능화된 유전자전이 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스 (xenomice) 및 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 유전자전이 동물에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다.
- [0076] 본원에 사용되는 경우 용어 "초가변영역", "HVR" 또는 "HV"는 서열 내에서 초가변적이고/이거나 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 항체-가변 도메인의 영역, 예를 들어, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 것을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR; 3개의 V_H (H1, H2, H3) 및 3개의 V_L (L1, L2, L3)을 포함한다. 본래의 항체에서, H3 및 L3은 6개의 HVR 중 가장 큰 다양성을 나타내고, 특히 H3은 항체에 우수한 특이성을 부여하는 데 특유의 역할을 하는 것으로 사료된다. 중쇄만으로 이루어진 천연 발생 낙타과 항체는 경쇄의 부재 하에 기능적이고 안정하다.
- [0077] 다수의 HVR 묘사가 사용되고 있으며 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, HVR은 서열 가변성에 기초하고 가장 일반적으로 사용되는 카바트 (Kabat) 상보성-결정 영역 (CDR)일 수 있다 (상기 Kabat 등 참조). 일부 구현예에서, 상기 HVR은 초티아 (Chothia) CDR일 수 있다. 대신 초티아는 구조적 루프의 위치를 언급한다 (Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). 일부 구현예에서, HVR은 AbM HVR일 수 있다. AbM

HVR은 카뱃 CDR 및 초티아 구조적 루프 사이의 절충을 나타내고, Oxford Molecular's AbM 항체-모델링 소프트웨어에 의해 사용된다. 일부 구현예에서, HVR은 "접촉" HVR일 수 있다. "접촉" HVR은 가용한 복합체 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기들은 하기에 나타낸다.

- [0078] 루프카뱃 AbM 초티아 접촉
- [0079] L1 L24-L34 L24-L34 L26-L32 L30-L36
- [0080] L2 L50-L56 L50-L56 L50-L52 L46-L55
- [0081] L3 L89-L97 L89-L97 L91-L96 L89-L96
- [0082] H1 H31-H35B H26-H35B H26-H32 H30-H35B (카뱃 넘버링)
- [0083] H1 H31-H35 H26-H35 H26-H32 H30-H35 (초티아 넘버링)
- [0084] H2 H50-H65 H50-H58 H53-H55 H47-H58
- [0085] H3 H95-H102 H95-H102 H96-H101 H93-H101
- [0086] HVR은 하기와 같이 "연장된 HVR"을 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2), 및 89-97 또는 89-96 (L3), 그리고 VH에서 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (바람직한 구현예) (H2), 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 가변-도메인 잔기는 각각의 이들 연장된-HVR 정의에 대해 상기 카뱃 등에 따라 넘버링된다.
- [0087] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 HVR 잔기 이외의 가변-도메인 잔기이다.
- [0088] 본원에 사용된 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래된 VL 또는 VH 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크 "로부터 유래된" 수용체 인간 프레임워크는 그것의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 기존 아미노산 서열 변화를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 기존 아미노산 변화가 VH에 존재하는 경우, 바람직하게는 이와 같은 변화는 위치 71H, 73H 및 78H 중 단지 3개, 2개 또는 하나에서 발생하는데; 예를 들어, 이들 위치에서의 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A일 수 있다. 하나의 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 서열에서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열과 동일하다.
- [0089] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터 유래된다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 문헌 (Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))에서와 같은 하위그룹이다. 예는 VL에 대한 것을 포함하고, 하위그룹은 상기 카뱃 등에서의 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV일 수 있다. 추가적으로, VH의 경우, 하위그룹은 상기 카뱃 등에서의 하위그룹 I, 하위그룹 II 또는 하위그룹 III일 수 있다.
- [0090] 예를 들어, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 명시된 위치에서의 "아미노산 변형"은 명시된 잔기의 치환 또는 결실, 또는 명시된 잔기에 인접한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 명시된 잔기에 "인접한" 삽입이란 이의 1개 내지 2개 잔기 내 삽입을 의미한다. 삽입은 명시된 잔기에 대해 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본원에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.
- [0091] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 "친화성-성숙화된" 항체는 그것의 하나 이상의 HVR에 하나 이상의 변경을 가짐으로써, 이와 같은 변경(들)을 갖지 않는 모 항체와 비교하여, 항원에 대한 항체의 친화도에서 개선된 항체이다. 하나의 구현예에서, 친화성-성숙화된 항체는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰의 친화도를 갖는다. 친화성-성숙화된 항체는 당업계에 공지된 과정에 의해 생성된다. 예를 들어, 문헌 (Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992))은 VH- 및 VL-도메인 셔플링 (shuffling)에 의한 친화성 성숙화를 기재한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은 예를 들어 하기에 기재되어 있다: Barbas 등 *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier 등 *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton 등 *J. Immunol.*

155:1994-2004 (1995); Jackson 등, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins 등, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

- [0092] 본원에 사용되는 용어 "특이적으로 인식하는" 또는 "특이적으로 결합하는"은 표적과, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체 사이의 인력 또는 결합과 같은, 측정가능하고 재현 가능한 상호작용을 지칭하며, 이와 같은 상호작용은 생물학적 분자를 포함하는 이중 분자 집단의 존재 하에 표적의 존재를 결정한다. 예를 들어, 표적 또는 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체는, 그것이 다른 표적 또는 상기 표적의 다른 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 더 큰 결합능으로 더 용이하게, 그리고/또는 더 긴 기간 동안, 상기 표적 또는 에피토프에 결합하는 항체이다. 이는 또한, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수도 또는 결합하지 않을 수도 있다는 이와 같은 정의를 읽음으로써 이해된다. 이와 같이, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 반드시 배타적 결합을 요구하지는 않는다 (그러나 배타적 결합을 포함할 수는 있다). 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 결합 상수가 적어도 약 10^3 M^{-1} 또는 10^4 M^{-1} , 때로는 약 10^5 M^{-1} 또는 10^6 M^{-1} , 다른 경우에는 약 10^6 M^{-1} 또는 10^7 M^{-1} , 약 10^8 M^{-1} 내지 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 보다 높을 수 있다. 다양한 면역검정 포맷을 사용하여 특정 단백질에 특이적으로 면역반응성인 항체를 선별할 수 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역검정법을 통상적으로 사용하여 단백질에 특이적으로 면역반응성인 모노클로날 항체를 선별한다. 특이적 면역반응성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역검정 포맷 및 조건의 설명에 대해서는 예를 들어, 문헌 (Harlow 및 Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York)을 참조한다.
- [0093] 본원에 사용된 바와 같이, 소르틸린 단백질과 제2 단백질 간의 "상호작용"은, 제한 없이, 단백질-단백질 상호작용, 물리적 상호작용, 화학적 상호작용, 결합, 공유 결합 및 이온 결합을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체가 두 단백질 간의 상호작용을 붕괴, 감소 또는 완전히 제거하는 경우, 상기 항체는 두 단백질 간의 "상호작용을 억제한다". 본 개시내용의 항체 또는 이의 단편은 상기 항체 또는 이의 단편이 두 단백질 중 하나에 결합하는 경우, 두 단백질 간의 "상호작용을 억제한다".
- [0094] "작용제" 항체 또는 "활성화" 항체는, 항체가 항원에 결합한 후 상기 항원의 하나 이상의 활성 또는 기능을 유도하는 (예를 들어, 증가시키는), 본 개시내용의 작용제 항-소르틸린 항체와 같은 항체이다.
- [0095] "차단" 항체, "길항제" 항체, 또는 "억제" 항체는 항체가 항원에 결합한 후, 하나 이상의 리간드에 대한 항원 결합을 억제 또는 감소시키는 (예를 들어, 저하시키는), 및/또는 항체가 항원에 결합한 후, 상기 항원의 하나 이상의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소시키는 (예를 들어, 저하시키는), 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체이다. 일부 구현예에서, 차단 항체, 길항제 항체, 또는 억제 항체는 하나 이상의 리간드에 대한 항원 결합 및/또는 상기 항원의 하나 이상의 활성 또는 기능을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.
- [0096] 항체 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역 (본래의 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 지칭하며, 항체 이소타입에 따라 달라진다.
- [0097] 본원의 용어 "Fc 영역"은 본래의 서열 Fc 영역과 변이체 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 달라질 수는 있으나, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226의 아미노산 잔기에서 또는 Pro230으로부터 이의 카복실-말단까지 늘어나는 것으로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신 (EU 넘버링 시스템에 따르면 잔기 447)은 예를 들어, 상기 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 상기 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 이에 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 전혀 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있는 항체와 K447 잔기가 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체에 사용하기에 적합한 본래의 서열 Fc 영역에는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4가 포함된다.
- [0098] "본래의 서열 Fc 영역"은 천연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본래의 서열 인간 Fc 영역에는 이의 천연 발생 변이체뿐만 아니라 본래의 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이형(allo type)); 본래의 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 본래의 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 본래의 서열 인간 IgG4 Fc 영역이 포함된다.
- [0099] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 본래의 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 상기 변이체 Fc 영역은, 본래의 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여, 본래의 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc

영역에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 그리고 바람직하게는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 본래의 서열 Fc 영역 및 /또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 상동성을 가질 것이며, 가장 바람직하게는 이들과 적어도 약 90%의 상동성을, 보다 바람직하게는 이들과 적어도 약 95%의 상동성을 갖는다.

[0100] "*Fc 수용체*" 또는 "*FcR*"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 본래의 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 바람직한 FcR은 IgG 항체에 결합하는 것 (감마 수용체)이고, Fc γ RI, Fc γ RRII 및 Fc γ RRIII 하위부류의 수용체를 포함하는데, 여기에는 이들 수용체의 대립형질 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태가 포함되고, Fc γ RRII 수용체에는 Fc γ RRIIA ("*활성화 수용체*") 및 Fc γ RRIIB ("*억제 수용체*")가 포함되고, 이들은 주로 이들의 세포질 도메인이 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RRIIA는 이의 세포질 도메인에 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프 ("*ITAM*")를 포함한다. 억제 수용체 Fc γ RRIIB는 이의 세포질 도메인에 면역수용체 타이로신-기반 억제 모티프 ("*ITIM*")를 포함한다. 앞으로 식별될 것을 비롯한, 기타 FcR은 본원의 용어 "FcR"에 포괄된다. FcR은 또한 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. 펩티드, 폴리펩티드 또는 항체 서열과 관련하여, 본원에 사용된 "*퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성*" 및 "*상동성*"은 서열들을 정렬하고, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭 (gap)을 도입한 후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 어떤 보존적 치환도 고려하지 않으면서, 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열 내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열들 내 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 당해 분야의 기술 내에 있는 다양한 방법으로, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당해 기술의 숙련가는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 당해 분야에 공지된 임의의 알고리즘을 비롯하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0101] "*단리된*" 세포는 그것이 생산된 환경에서 보통 관련되는 적어도 하나의 오염 세포로부터 동정되고 분리된 분자 또는 세포이다. 일부 구현예에서, 단리된 세포는 생산 환경과 관련된 모든 성분과 연합되어 있지 않다. 단리된 세포는 자연에서 발견되는 형태 또는 셋팅 이외의 형태로 나타난다. 단리된 세포는 조직, 기관 또는 개체에 천연적으로 존재하는 세포와 구별된다. 일부 구현예에서, 단리된 세포는 본 개시내용의 숙주 세포이다.

[0102] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체를 암호화하는 "*단리된*" 핵산 분자는 그것이 생산된 환경에서 보통 관련되는 적어도 하나의 오염 핵산 분자로부터 동정되고 분리된 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은 생산 환경과 관련된 모든 성분과 연합되어 있지 않다. 본원의 폴리펩티드 및 항체를 암호화하는 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 셋팅 이외의 형태로 나타난다. 따라서, 단리된 핵산 분자는 세포에 천연적으로 존재하는 본원의 폴리펩티드 및 항체를 암호화하는 핵산과 구별된다.

[0103] 본원에서 사용되는 용어 "*벡터*"는 이것이 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 한 가지 유형은, 추가적인 DNA 세그먼트가 연결될 수 있는 환형 이중가닥 DNA를 지칭하는 "*플라스미드*"이다. 또 다른 유형의 벡터는 파아지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이고, 여기서, 추가의 DNA 세그먼트는 바이러스 계놈에 연결될 수 있다. 특정 벡터들은 이들이 도입된 숙주 세포에서 자를 증식할 수 있다 (예를 들어, 세균 복제 오리진을 갖는 세균 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포에 도입되면 숙주 세포의 계놈에 통합될 수 있고, 그럼으로써, 숙주 계놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 이들이 작동적으로 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이와 같은 벡터는 본원에서 "*재조합 발현 벡터*" 또는 단순히 "*발현 벡터*"로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 흔히 플라스미드의 형태로 나타난다. 본 명세서에서, "*플라스미드*"와 "*벡터*"는, 플라스미드가 벡터의 가장 흔히 사용되는 형태이기 때문에, 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0104] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "*폴리뉴클레오타이드*" 또는 "*핵산*"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드로 이루어진 중합체를 지칭하고, DNA와 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제 또는 합성 반응에 의해 중합체에 도입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다.

[0105] "*숙주 세포*"에는 폴리뉴클레오타이드 삽입체의 도입을 위한 벡터(들)의 수용자 (recipient)일 수 있거나 또는 수용자였던 개별적인 세포 또는 세포 배양물이 포함된다. 숙주 세포에는 단일 숙주 세포의 자손이 포함되고, 상기 자손은 자연적인, 우발적인 또는 고의의 돌연변이 때문에 반드시 원래의 모세포와 완전히 동일하지 (형태 학상 또는 계놈 DNA 상보체에서) 않을 수 있다. 숙주 세포에는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(들)로 생체 내 형질감염된 세포가 포함된다.

- [0106] 본원에 사용된 "캐리어"에는 사용된 복용량 및 농도에서 이에 노출된 세포 또는 포유동물에 무해한 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정제가 포함된다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "약"은 당해 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본원의 값 또는 파라미터 앞에 "약"에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 구현예를 포함한다 (기재한다).
- [0108] 본원과 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수형 언급대상을 포함한다. 예를 들어 "항체"에 대한 언급은 몰량과 같은 하나 내지 많은 항체에 대한 언급이고, 당해 기술의 숙련자에게 알려진 그것의 등가물 등을 포함한다.
- [0109] 본원에 기재된 본 개시내용의 측면 및 구현예는 측면 및 구현예를 "포함하는", 이들로 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0110] **개요**
- [0111] 본 개시내용은 항-소르틸린 항체를 개체에게 투여함에 의해 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 치료될 수 있거나 지연될 수 있는 질환의 비-제한적인 예는 전두측두엽 치매 (FTD: Frontotemporal Dementia) 및 근위축성 측색경화증 (ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)을 포함한다. 하기된 바와 같이, 본 개시내용의 방법은 올바른 용량을 사용하여 환자를 치료하고 상기 환자의 순응도를 용이하게 하는 방식으로 상기 용량을 투여하기 위한 당업계의 필요성을 충족시킨다.
- [0112] 유리하게, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 단일 또는 반복 용량의 비-인간 영장류로의 정맥내 투여 (예를 들어, **실시예 1** 참조)는 용량-의존적 방식으로 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 저하 및 혈장 (예를 들어, 2- 내지 6배 증가) 및 뇌척수액 (CSF) (예를 들어, 2- 내지 4배 증가)에서 PGRN 단백질 수준에서의 증가를 유도한다. 더욱이, 항-소르틸린 항체의 반감기는 상대적으로 짧지만 (예를 들어, 최대 73.6시간), 예상치 않게, 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 저하 및 혈장 및 CSF에서 PGRN 단백질 수준에서의 증가는 시간 경과 동안에 (예를 들어, 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 최대 14일) 항체를 지속한다. 추가로, 유리하게, 노출은 시간 경과 시 (예를 들어, 1일 대 22일) 증가하고, 이는 항-소르틸린 항체의 축적을 지적한다.
- [0113] 유사하게, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 단일 용량의 건강한 인간으로의 정맥내 투여 (예를 들어, **실시예 2** 참조)는 용량-의존적 방식으로 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 저하 (예를 들어, 50% 또는 70% 저하) 및 혈장 (예를 들어, 1.29 내지 2.14 배 증가) 및 CSF (예를 들어, 0.57 내지 1.13배 증가)에서 PGRN 단백질 수준에서의 증가를 유도한다. 더욱이, 항-소르틸린 항체의 반감기는 상대적으로 짧지만 (예를 들어, 최대 190 시간), 예상치 않게, 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 저하 (예를 들어, 40일 이상) 및 혈장 (예를 들어, 40일 내지 42일 이상) 및 CSF (예를 들어, 적어도 24일)에서 PGRN 단백질 수준에서의 증가는 시간 경과 시 지속한다.
- [0114] FTD 및 ALS와 같은 신경퇴행성 질환을 갖는 환자는 오랜 기간동안 질환에 의해 영향을 받고, 따라서, 많은 해 동안 정기적 치료를 요구한다. 치료제의 정맥내 투여는 가정에서 수행될 수 없으므로, 환자는 주입 센터로 이송되어야 하고 이는 환자 및 보호자 둘 모두에 부담이다. 최종적으로, 기억 상실, 기분 변화, 공격성 및 이들 질환의 기타 거동 증상은 환자의 순응을 어렵게 한다.
- [0115] 유리하게, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 상대적으로 짧은 반감기를 나타내고 따라서 치료학적으로 유용한 것으로 예상될 수 없지만, 본원에 제공된 방법에 따라 투여되는 경우, 항체는 예상치 않게 오래 지속적인 약력학적 (PD) 효과 (예를 들어, 혈장 및 CSF에서 PGRN 수준의 증가 및 WBC상에 및 CSF에서 SORT1 수준의 감소)를 나타낸다. 따라서, 본원에 제공된 방법은 항-소르틸린 항체의 비교적 드물게 투여를 허용하며, 이는 특히 FTD 및 ALS와 같은 신경퇴행성 질환이 있는 환자에게 유익하다.
- [0116] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 추가로, 4주 마다 적어도 1회 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 항-소르틸린 항체를 정맥내로 개체에게 투여함에 의해 개체에서 FTD (예를 들어, **실시예 3** 참조) 또는 ALS (예를 들어, **실시예 4** 참조)를 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0117] 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하는, 본원에 인용된 모든 참조문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0118] **치료학적 용도**
- [0119] 본 개시내용은 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나 지연시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 항-소르

틸린 항체를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열번호 2-3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열번호 5-6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 8 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 29-30으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

- [0120] 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머 질환, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 치매, 발작, 파킨슨 질환, 변연계 우세 연령 관련 TDP43 뇌병증 (LATE), 급성 파종성 뇌척수염, 망막변성, 노화 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 패혈증 쇼크, 세균 감염, 관절염 또는 골관절염을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 전두측두엽 치매 또는 근위축성 측색경화증이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 치매, C9orf72 관련 질환, FTD, 알츠하이머 질환, ALS, LATE 및 파킨슨 질환과 관련된 TDP43 병리를 포함하지만 이에 제한되지 않는 TDP43 병리를 치료하거나 완화시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0121] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 2개 이상의 항-소르틸린 항체를 포함하는 항-소르틸린 항체를 포함한다.
- [0122] *치매*
- [0123] 치매는 정상적인 노화에서 기대할 수 있는 것 이상으로 이전에 손상되지 않은 인간의 전반적인 인지 능력의 심각한 상실로 나타나는 비특이적 증후군(즉, 일련의 징후 및 증상)이다. 치매는 독특한 전체적인 뇌 손상의 결과로 정적일 수 있다. 대안적으로, 치매는 진행되어 신체의 손상이나 질환으로 인해 장기적으로 쇠퇴할 수 있다. 치매는 노인 집단에서 훨씬 더 흔하지만 65세 이전에도 발생할 수 있다. 치매의 영향을 받는 인지 영역에는 기억력, 주의 집중 시간, 언어 및 문제 해결이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일반적으로 증상은 개체가 치매로 진단되기 전에 적어도 6개월 동안 나타나야 한다.
- [0124] 예시적인 형태의 치매는, 제한 없이, 전두측두엽 치매, 알츠하이머 질환, 혈관성 치매, 의미의 치매, 및 루이소체 치매를 포함한다.
- [0125] 이론에 국한되는 것은 아니지만, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 치매를 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있는 것으로 사료된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 치매가 있는 개체에서 하나 이상의 프로그래블린 활성 (예를 들어, 뉴런에 대한 신경영양성 및/또는 생존 활성, 및 항염증 활성)을 유도할 수 있다.
- [0126] *전두측두엽 치매*
- [0127] 전두측두엽 치매 (FTD)는 뇌의 전두엽이 점진적으로 악화되어 발생하는 병태이다. 시간 경과에 따라 변성은 측두엽으로 진행될 수 있다. 알츠하이머 질환(AD)에 이어 두 번째로 유병률이 높은 FTD는 노년 전 치매 사례의 20%를 차지한다. FTD의 임상적 특징에는 기억력 결핍, 행동 이상, 성격 변화, 언어 장애 등이 있다 (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., *Trends Genet.* 24:186-194 (2008); Neary, D., 등, *Neurology* 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., *Neurology* 58:1615-1621 (2002)).
- [0128] FTD 사례의 상당 부분은 상염색체 우성 방식으로 유전되지만, 한 가족에서도 증상은 행동 장애가 있는 FTD에서 원발성 진행성 실어증, 피질-기저 신경절 변성에 이르는 범위에 걸쳐 있을 수 있다. 대부분의 신경퇴행성 질환과 마찬가지로 FTD는 병든 뇌에서 특정 단백질 응집체의 병리학적 존재를 특징으로 할 수 있다. 역사적으로, FTD에 대한 첫 번째 기제는 신경섬유 엉킴 또는 픽 바디 (Pick body)에서 과인산화된 Tau 단백질의 신경내 축적의 존재를 인지하였다. 미세소관 관련 단백질 Tau의 인과적 역할은 여러 과에서 Tau 단백질을 암호화하는 유전자 내 돌연변이 동정에 의해 뒷받침되었다 (Hutton, M., 등, *Nature* 393:702-705 (1998)). 그러나, 대부분의 FTD 뇌는 과인산화된 Tau의 축적을 나타내지 않지만 유비퀴틴 (Ub) 및 TAR DNA 결합 단백질 (TDP43)에 대한 면역 반응성을 나타낸다 (Neumann, M., 등, *Arch. Neurol.* 64:1388-1394 (2007)). Ub 봉입체 (FTD-U)가 있는 FTD 사례의 대부분은 프로그래블린 유전자 내 돌연변이를 갖고 있는 것으로 나타났다.
- [0129] 프로그래블린 돌연변이는 반수체부족을 초래하고 가족성 FTD 사례의 거의 50%에 존재하는 것으로 알려져 있어 프로그래블린 돌연변이가 FTD에 대한 주요 유전적 기여자가 되게 한다. 이론에 국한되는 것 없이, 프로그래블린 돌연변이의 기능 상실 이형접합성 특징은 건강한 개체에서, 프로그래블린 발현이 FTD의 발병으로부터 건강한

개체를 보호하는데 용량-의존적으로 중요한 역할을 수행함을 지적한다. 따라서, 소르틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제함으로써 프로그래놀린 수준을 높이면 FTD를 치료하고/하거나 이의 진행을 지연할 수 있다.

- [0130] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 FTD를 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 FTD를 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0131] 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가 (즉, 임상적 결과 평가)에서 기준으로부터의 변화에 의해 결정된다. FTD의 치료 및/또는 이의 지연을 평가하는 데 사용할 수 있는 신경인지 및 기능 시험의 비제한적 예는 전두측두엽 치매 임상 평가 척도 (FCRS), 전두측두엽 치매 평가 척도 (FRS), 임상 전체 인상 개선 (CGI-I) 평가, 신경정신의학 목록 (NPI) 평가, 색상 추적 시험 (CTT) 파트 2, 신경심리 상태 평가를 위한 반복 배터리 (RBANS), 델리스-카플란 (Delis-Kaplan) 집행 기능 시스템 색-단어 간섭 시험, 대인 관계 반응성 지수, 윈터라이트 랩 (Winterlight Lab) 언어 평가 (WLA) 및 서머라이트 랩 (Summerlight Lab) 언어 평가 (SLA)를 포함한다. 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 하나의 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 하나 초과의 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가)에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.
- [0132] 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 전체 및/또는 국부 뇌 용적, 백질 고강도의 용적, 뇌 관류, 부분 이방성, 평균 확산도, 축 확산도, 및 방사상 확산도 및/또는 기능적 뇌 활동에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 뇌 관류는 동맥 스핀 표지화 MRI에 의해 측정된다. 특정 구현예에서, 방사 확산도는 확산 텐서 이미징에 의해 측정된다. 특정 구현예에서, 기능성 뇌 활동은 기능성 MRI에 의해 측정된다.
- [0133] 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 전혈, 혈장 및 CSF에서 신경퇴행성의 마커에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 신경퇴행성의 마커는 제한 없이 신경필라멘트경쇄 [NfL], Tau, 및/또는 pTau를 포함한다. 신경필라멘트 경쇄는 Quanterix 및/또는 Roche Diagnostics으로부터의 분석을 제한 없이 포함하는 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 NfL 수준을 적어도 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%까지 감소시킨다. 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 리소솜 기능의 마커에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 리소솜 기능의 마커는 제한 없이 카텡신 B (CTSB)와 같은 카텡신일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 CTSB와 같은 하나 이상의 리소솜 마커의 기준선 수준과 비교하여, 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지 하나 이상의 리소솜 마커, 예를 들어 CTSB의 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 CTSB의 기준선 수준과 비교하여 적어도 약 20%까지 CTSB의 수준을 증가시킨다. 리소솜 마커의 또 다른 비제한적인 예는 N-아세틸글루코사민 키나제 (NAGK)이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 NAGK의 기준선 수준과 비교하여 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지 NAGK의 수준을 증가시킨다.
- [0134] 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 오스테오폰틴 (SPP1)과 같은 염증 마커의 수준에서 기준선으로부터의 변화 (예를 들어, 저하)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 SPP1과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 기준선 수준과 비교하여, 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지 SPP1과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 수준을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 SPP1과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 기준선 수준과 비교하여, 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%까지 SPP1과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 수준을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 사용한 치료는 SPP1의 기준선 수준과 비교하여 적어도 약 10%까지 SPP1의 수준을 저하시킨다. 염증성 마커의 다른 예는, 제한 없이, YWHAЕ (14-3-3 단백질 앵실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린을 사용한 치료는 YWHAЕ (14-3-3 단백질 앵실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 또는 CD86과 같은 하나 이

상의 염증성 마커의 수준을 YWHAЕ (14-3-3 단백질 엡실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 또는 CD86과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 기준선 수준과 비교하여 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%까지 저하시킨다.

[0135] 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 소교세포 활성화의 마커에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 소교세포 활성화의 마커는 제한 없이 YKL-40 및/또는 인터류킨-6일 수 있다. 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 말초 세포에서 전령 리보핵산 (mRNA) 발현의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 FTD 질환 생물학과 관련된 분석물에서 기준선으로부터의 변화 및/또는 항-소르티닌 항체에 대한 반응에 의해 결정된다.

[0136] 일부 구현예에서, 단백질 하나 이상 (예를 들어, YKL-40, IL-6, CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 또는 CD86의 하나 이상)은 전혈, 혈장 및/또는 CSF의 샘플과 같은 개체로부터 수득된 샘플 중에서 측정될 수 있다. 개체로부터 수득된 샘플에서 하나 이상의 단백질 (예를 들어, YKL-40, IL-6, CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 또는 CD86의 하나 이상)의 수준을 측정하기 위해 사용될 수 있는 방법의 비제한적인 예는 SOMASCAN 검정 (참조, 예를 들어, Candia 등 (2017) Sci Rep 7, 14248), 웨스턴 블롯, 질량 분광측정, 유동 세포측정, 및 효소 연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 방법을 포함한다.

[0137] 일부 구현예에서, FTD의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 신경염증 및/또는 소교세포 활성화에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 신경염증 및/또는 소교세포 활성화는 당업계에서 임의의 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 신경염증 및/또는 소교세포 활성화는 전위 단백질-양전자 방출 (Translocator Protein-Positron Emission) (TSPO-PET) 이미징화를 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, [¹⁸F]PBR06 및/또는 [¹¹C]PBR28 PET는 TSPO-PET 이미징화에서 방사성추적자로서 사용된다. 특정 구현예에서, [¹⁸F]PBR06은 TSPO-PET 이미징화에서 방사성추적자로서 사용된다. 특정 구현예에서, [¹¹C]PBR28 PET는 TSPO-PET 이미징화에서 방사성추적자로서 사용된다.

[0138] 일부 구현예에서, 상기 개체는 *GRN* (그래놀린 유전자)에서 돌연변이에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, *GRN* 내 돌연변이는 기능 상실 돌연변이이다. 일부 구현예에서, 개체는 *C9orf72* 헥사뉴클레오타이드 반복체 확장에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, 개체는 FTD의 증상을 보여준다. 일부 구현예에서, 개체는 FTD의 증상을 보여주지 않는다.

[0139] 일부 구현예에서, 개체가 가능한 거동 변이체 FTD(bvFTD) 또는 가능한 bvFTD 또는 원발성 진행성 실어증 (PPA)에 대한 진단 기준을 충족하는 경우 개체는 FTD의 증상을 보여준다. 일부 구현예에서, 개체는 가능한 bvFTD의 진단을 위해 요구되는 거동/인지 증상 중 하나 이상을 갖는다 (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477). 일부 구현예에서, 개체는 일상 생활의 활동에 유의하게 영향을 미치지 않는 경증의 증상 (예를 들어, 경증의 인지 장애, 경증의 거동 장애)을 갖는다. 특정 구현예에서, 개체는 수반되는 운동 뉴런 질환과 함께 bvFTD 또는 PPA를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 전두측두엽 치매 임상 평가 척도 (FCRS)의 언어 영역과 거동, 기분 및 성격 영역 둘 모두에서 1 이하의 임상 치매 평가 척도 (CDR) 전체 척도 및 1 이하의 박스 척도에 의해 정의된 경증 중증도의 FTD를 갖는다.

[0140] 알츠하이머 질환

[0141] 알츠하이머 질환 (AD)은 치매의 가장 흔한 형태이다. 질환에 대한 치료법은 없으며, 진행될수록 악화되어 결국에는 사망으로 이어진다. 대부분 흔히, AD는 65세 넘는 인간에서 진단된다. 그러나, 유병률이 낮은 초기-발병 알츠하이머 질환이 훨씬 조기에 발생할 수 있다.

[0142] 알츠하이머 질환의 흔한 증상은 거동 증상, 예를 들어, 최근 사건 기억의 어려움; 인지 증상, 혼란, 과민성 및 공격성, 감정 기복, 언어 장애, 및 장기 기억 상실을 포함한다. 질환이 진행됨에 따라 신체 기능이 상실되고, 궁극적으로 사망에 이르게 된다. 알츠하이머 질환은 완전히 명백해지기 전에 알려지지 않은 다양한 시간 동안 발생하며, 수년간 진단되지 않은 상태로 진행될 수 있다.

[0143] 소르틸린은 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 및 APP 처리 효소 BACE1에 결합하는 것으로 나타났다. 이론에 국한되지 않으면서, 이러한 상호작용은 알츠하이머 질환과 관련이 있는 것으로 사료된다. 따라서, 그리고 이론에 국한되지 않으면서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 그와 같은 상호작용을 억제하고 이것이 필요한 개체에서 알츠하이머 질환을 예방, 위험 감소, 또는 치료하기 위해 사용될 수 있는 것으로 사료된다.

- [0144] 일부 구현예에서, 그리고 이론에 국한되지 않으면서, 소르틸린과 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), p75, 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), 및/또는 A 베타 펩티드 간의 상호작용을 억제하거나, 또는 소르틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체가 이것이 필요한 개체에서 알츠하이머 질환을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용될 수 있다고 사료된다.
- [0145] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 알츠하이머 질환을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 알츠하이머 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0146] *혈관성 치매*
- [0147] 혈관성 치매 (VaD)는 뇌혈관 질환 (뇌 내의 혈관 질환)으로 인한 것으로 사료되는 기억 및 기타 인지 기능의 미묘한 점진적인 악화이다. 뇌혈관 질환은 뇌 (대뇌)의 혈관 (혈관계)의 점진적인 변화이다. 연령과 관련된 가장 일반적인 혈관 변화는 혈관벽에 콜레스테롤 및 기타 물질의 축적이다. 이로 인해 벽이 두꺼워지고 경화될 뿐만 아니라 혈관이 좁아져 영향을 받는 동맥에 의해 공급되는 뇌 영역으로의 혈류가 감소되거나 심지어 완전히 중단될 수 있다. 혈관성 치매 환자는 종종 알츠하이머 질환 (AD) 환자와 유사한 증상을 나타낸다. 그러나, 뇌에서의 관련 변화는 AD 병리로 인한 것이 아니라 결국 치매를 초래하는, 뇌에서 만성적으로 감소된 혈류로 인한 것이다. VaD는 노인에서 가장 흔한 치매 유형 중 하나로 간주된다. VaD의 증상에는 기억 장애, 체계화 및 복잡한 문제 해결의 어려움, 느린 생각, 주의산만 또는 "건망증(absent mindedness)", 기억에서 단어를 검색하는데 어려움, 기분 또는 행동의 변화 예를 들어 우울증, 과민성, 또는 무관심, 및 환각 또는 망상이 포함된다.
- [0148] 이론에 국한되지 않으면서, 소르틸린의 하나 이상의 활성, 또는 소르틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 및/또는 수용체-관련 단백질 사이의 하나 이상의 상호작용이 혈관성 치매와 관련 있는 것으로 사료된다. 따라서, 그리고 이론에 국한되지 않으면서, 소르틸린과 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소르틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소르틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체가 이것이 필요한 개체에서 혈관성 치매를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 사료된다.
- [0149] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 투여하여 VaD를 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체를 투여하여 VaD를 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0150] *발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 및 척수 손상*
- [0151] 본원에 사용된 바와 같이, 망막 이영양증은 망막의 퇴행을 수반하는 임의의 질환 또는 상태를 지칭한다. 그와 같은 질환 또는 상태는 시력 상실 또는 완전한 실명으로 이어질 수 있다.
- [0152] 본원에 사용된 바와 같이, 발작은 또한, 간질 발작을 포함하며, 뇌에서 비정상적인 과도한 또는 동기적인 (synchronous) 신경 활동의 일시적 증상을 지칭한다. 외적인 효과는 거친 몸부림 (wild thrashing movement) 처럼 극심하거나 잠깐의 인식 상실처럼 경미할 수 있다. 발작은 정신 상태, 긴장성 또는 간대성 운동, 경련, 및 기타 다양한 정신 증상의 변경으로 나타날 수 있다.
- [0153] 외상성 뇌손상 (TBI)은 또한, 두개내 손상으로도 알려져 있을 수 있다. 외상성 뇌손상은 외력이 뇌에 외상을 입힐 때 발생한다. 외상성 뇌손상은 중증도, 기전 (폐쇄 또는 관통 두부 손상), 또는 기타 특성 (예를 들어, 특정 위치 또는 광범위한 영역에서 발생)에 따라 분류될 수 있다.
- [0154] 척수 손상 (SCI)은 질환 대신 외상에 의해 야기된 임의의 척수 손상을 포함한다. 척수와 신경 뿌리가 손상된 부위에 따라, 통증에서 마비, 실금에 이르기까지 증상이 크게 달라질 수 있다. 척수 손상은 다양한 수준의 "불완전"으로 설명되는데, 이는 환자에게 영향을 미치지 않는 것부터 완전한 기능 상실을 의미하는 "완전한" 손상까지 다양할 수 있다.
- [0155] 프로-뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 등)은 발작, 망막

이영양증, 외상성 뇌손상, 및 척수 손상에서 역할을 하는 것으로 나타났다.

- [0156] 따라서, 그리고 이론에 국한되지 않으면서, 소르틸린과 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소르틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 이것이 필요한 개체에서 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 및/또는 척수 손상을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 사료된다.
- [0157] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 투여하여 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상 및/또는 척수 손상을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체를 투여하여 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 및/또는 척수 손상을 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0158] *바람직하지 않은 노화 증상*
- [0159] 본원에 사용된 바와 같이, 바람직하지 않은 노화 증상은, 제한 없이, 기억 상실, 거동 변화, 치매, 알츠하이머 질환, 망막 변성, 죽상경화성 혈관 질환, 청력 상실, 및 세포 파괴를 포함한다.
- [0160] 일부 구현예에서, 그리고 이론에 국한되지 않으면서, 소르틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소르틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 하나 이상의 바람직하지 않은 노화 증상을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 사료된다.
- [0161] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 투여하여 하나 이상의 바람직하지 않은 노화 증상을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체를 투여하여 하나 이상의 바람직하지 않은 노화 증상을 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0162] *근위축성 측색경화증 (ALS)*
- [0163] 본원에 사용된 바와 같이, 근위축성 측색경화증 (ALS) 또는 운동 뉴런 질환 또는 루게릭병은 상호교환적으로 사용되며, 급속하게 진행되는 약화, 근육 위축 및 근섬유다발수축, 근육 경직, 말하기 어려움 (마비말장애), 삼키기 어려움 (연하곤란), 및 호흡 곤란 (호흡장애)을 특징으로 하는 다양한 병인을 갖는 쇠약성 질환을 지칭한다.
- [0164] GRN 유전자에서 이형접합성 기능-상실 돌연변이로 인한 PGRN 반가불충분성은 CSF PGRN 수준의 감소를 초래하고, TDP-43 병리학을 갖는 전두측두엽 치매 (FTD)의 발생 원인이다 (Sleegers 등, (2009) *Ann Neurol* 65:603; Smith 등, (2012) *Am J Hum Genet* 90:1102). TDP-43은 또한, ALS에서 주요 병리학적 단백질로 동정되어 ALS와 FTD 간의 유사성을 시사한다.
- [0165] 예를 들어, 산발성 및 가족성 ALS 환자에서 TDP-43에서 20개가 넘는 우세한 돌연변이가 동정되었으며 (Lagier-Tourenne 등, (2009) *Cell* 136:1001), ALS 사례의 대략 95%에서 TDP-43 양성 응집물이 발견된다 (Prasad 등, (2019) *Front Mol Neurosci* 12:25). 또한 MOBP, C9ORF72, MOBKL2B, NSF 및 FUS와 같은 ALS 위험 유전자도 FTD를 유발할 수 있다 (Karch 등, (2018) *JAMA Neurol* 75:860). 또한, PGRN과 C9ORF72 돌연변이 둘 모두는 FTD 및 ALS의 또 다른 일반적인 병리인 것으로 보이는 비정상적인 미세아교세포 활성화와 관련이 있다 (Haukedal 등, (2019) *J Mol Biol* 431:1818). 다른 증거는 또한, ALS와 FTD가 유전적, 신경병리학적, 임상적 특성이 중첩되는 것과 밀접하게 관련된 상태임을 시사한다 (Weishaupt 등, (2016) *Trends Mol Med* 22:769; McCauley 등, (2018) *Acta Neuropathol* 137:715). 종합하면, 이들 결과는 두 질환이 공유 치료로부터 이익을 얻을 수 있고 PGRN 유전적 변이성이 ALS 과정의 변형체로서 작용한다는 것을 시사한다.
- [0166] 더욱이, PGRN의 손실이 급성 및 만성 신경변성의 다수의 모델에서 해롭다는 입증은 제외하고 (Boddaert 등, (2018) *Methods Mol Biol* 1806:233), PGRN의 과발현은 ALS의 많은 동물 모델에서 보호성인 것으로 밝혀졌다 (Laird 등, (2010) *PLoS One* 5:e13368; Tauffenberger 등, (2013) *Hum Mol Genet* 22:782; Beel 등, (2018) *Mol Neurodegener* 13:55; Chang 등, (2017) *J Exp Med* 214:2611). 또한, GRN의 일반적인 변이체는 ALS 환자에서 발병 연령 감소 및 발병 후 보다 단축된 생존과 유의하게 관련이 있다 (Sleegers 등, (2008) *Neurology* 71:253).
- [0167] 요약하면, 인간 유전학 및 질환 모델로부터의 데이터 둘 모두는 TDP-43 병리와 관련된 ALS 환자에서 병리를 감

소시키는데 있어서 PGRN에 대한 보호 기능을 지지한다.

- [0168] 일부 구현예에서, 그리고 이론에 국한되지 않으면서, 소르틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소르틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 하나 이상의 바람직하지 않은 ALS의 증상을 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다고 사료된다.
- [0169] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 ALS를 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 ALS를 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장에 대해 이형접합성이다.
- [0170] 일부 구현예에서, ALS의 치료 및/또는 이의 지연은 뇌 위축, 뇌 연결성, 뇌 유리수 및/또는 뇌 염증의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. MRI를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 뇌 위축, 뇌 연결성, 뇌 유리수 및/또는 뇌 염증을 측정할 수 있다. 특정 구현예에서, 뇌 위축은 구조적 MRI를 사용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 뇌 유리수 및/또는 뇌 염증은 확산 텐서 (tensor) 이미징 (DTI)를 사용하여 측정된다.
- [0171] 일부 구현예에서, ALS의 치료 및/또는 이의 진행의 지연은 프로그래놀린의 기준선으로부터의 변화, 신경변성의 마커, 신경교 활성화의 마커, 및/또는 TDP-43 병리의 마커에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 프로그래놀린은 아디포겐 (Adipogen) 면역검정을 사용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 신경변성의 마커는 제한 없이 신경필라멘트 경색을 포함한다. 신경필라멘트 경색은 Quanterix 및/또는 Roche Diagnostics으로부터의 검정을 제한 없이 포함하는 당업계에서 임의의 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 신경교 활성화의 마커는 제한 없이 YKL-40 (CHI3L), IL-6, 및/또는 GFAP를 포함한다. GFAP는 Roche Diagnostics로부터의 검정을 제한 없이 포함하는 당업계에서 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0172] 파킨슨 질환
- [0173] 특발성 또는 원발성 파킨슨증, 운동기능감퇴 경직 증후군 (HRS: hypokinetic rigid syndrome), 또는 진전 마비로 지칭될 수 있는 파킨슨 질환은 운동 시스템 조절에 영향을 미치는 신경변성 뇌 장애이다. 뇌에서 도파민-생성 세포의 점진적인 사멸은 파킨슨 질환의 주요 증상으로 이어진다. 대부분 흔히, 파킨슨 질환은 50세 넘는 사람들에게서 진단된다. 파킨슨 질환은 대부분의 사람들에게 특발성 (원인 불명)이다. 그러나, 유전적 요인도 질환에 역할을 한다.
- [0174] 파킨슨 질환의 증상은, 제한 없이, 손, 팔, 다리, 턱 및 얼굴의 떨림, 팔다리 및 몸통의 근육 경직, 운동 둔화 (운동완서), 자세 불안정, 보행 장애, 신경정신 의학적 문제, 언어 또는 행동 변화, 우울증, 불안, 통증, 정신병, 치매, 환각, 및 수면 문제를 포함한다.
- [0175] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 파킨슨 질환을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 파킨슨 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래놀린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체를 투여하여 파킨슨 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0176] 다발성 경화증
- [0177] 다발성 경화증 (MS)은 또한, 파종성 경화증 또는 파종성 뇌척수염으로 지칭될 수 있다. MS는 뇌 및 척수의 축색돌기 주변의 지방 수초가 손상되어, 탈수초화 및 흉터 뿐만 아니라 광범위한 징후 및 증상을 유발하는 염증성 질환이다. 예를 들어, www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research를 참조한다.
- [0178] MS의 증상은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 감각의 변화, 예를 들어 감수성 또는 따끔거림의 상실; 얼얼함 또는 저림, 예를 들어 감각저하 및 지각이상증; 근육 약화; 간헐성경련; 근경련; 이동 어려움; 협응 및 균형의 어려움, 예를 들어 운동실조; 언어 문제, 예를 들어 구음장애, 또는 삼키기 문제, 예를 들어 연하곤란; 시각적 문제, 예를 들어 안구진탕, 안내섬광을 포함하는 시신경염, 및 복시; 피로; 급성 또는 만성 통증; 및 방광 및 장 곤란; 다양한 정도의 인지 손상; 우울증 또는 불안정한 기분의 정서적 증상; 보통 주위 온도보다 더 높은 주위 온도에 노출로 인한 현존하는 증상의 악화인, 우토프 현상 (Uhthoff's phenomenon); 및 목을 구부릴 때 등을

타고 아래로 움직이는 전기 감각인, 레미떼 징후 (Lhermitte's sign).

- [0179] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 다발성 경화증을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 다발성 경화증을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래놀린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 다발성 경화증을 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0180] *녹내장 및 황반 변성*
- [0181] 녹내장은 시력 상실 및 실명을 초래하는 시신경 손상을 특징으로 하는 질환 군을 제한 없이 기재한다. 녹내장은 일반적으로 각막 아래의 전방 챔버에서 증가된 유체 압력 (=안압)에 의해 야기된다. 녹내장은 시력에 중요한 망막 신경절 세포의 연속적인 손실을 초래한다. 연령-관련 황반 변성은 보통 노인들에게 영향을 미치며 주로 중심 시야인 황반의 시력 상실을 유발한다. 황반 변성은, 제한 없이, 드루젠 (drusen), 색소 변화, 왜곡된 시력 (distorted vision), 눈의 출혈, 위축, 시력 감소, 흐린 시력, 중심 암점 (central scotomas), 색각 감소 및 대비 민감도 감소를 유발한다.
- [0182] 이론에 국한되는 것은 아니지만, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 녹내장 및 황반 변성을 치료하고/하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있는 것으로 사료된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 녹내장 또는 황반 변성을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래놀린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 녹내장 또는 황반 변성을 갖는 개체에서 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0183] *그래놀린 돌연변이*
- [0184] 일부 구현예에서, 상기 개체는 *GRN* (그래놀린 유전자)에서 돌연변이에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, *GRN* 내 돌연변이는 기능 상실 돌연변이이다.
- [0185] 일부 구현예에서, *GRN*에서 돌연변이의 존재는 당업계 임의의 공지된 방법에 의해 결정된다. *GRN*에서 돌연변이의 존재를 결정하는 데 사용할 수 있는 방법의 비제한적 예에는 DNA 서열분석, DNA 하이브리드화, 폴리머라제 연쇄 반응(PCR), 멀티플렉스 PCR, 네스티드 (nested) PCR, 실시간 PCR, 정량적 PCR, 반정량적 PCR, DNA 마이크로어레이, 멀티플렉스 연결-의존성 프로브 증폭, 단일 가닥 형태 다형성 분석, 변성 구배 겔 전기영동, 헤테로듀플렉스 분석, 서던 블롯팅, 유전자 연결 분석(예를 들어, 짧은 탠덤 반복체 및/또는 가변 수 탠덤 반복체 사용), 형광성 동일계 하이브리드화, 비교 게놈 하이브리드화, 대립유전자 특이적 증폭 및/또는 제한 효소 분해 방법을 포함한다 (예를 들어, 제한 단편 길이 다형성 분석) (Mahdieh 등, Iran J Pediatr (2013) 23(4):375-388).
- [0186] 일부 구현예에서, *GRN*에서 돌연변이의 존재는 DNA 서열분석에 의해 결정된다 (Chang 등, (2010) Arch Neurol 67(2):161-170). 일부 구현예에서, *GRN*에서 돌연변이의 존재는 DNA 서열분석 및 유전자형분석에 의해 결정된다 (문헌참조: Chang 등, (2010) Arch Neurol 67(2):161-170).
- [0187] 일부 구현예에서, 낮은 혈청 프로그래놀린은 *GRN*에서 돌연변이의 존재를 예측한다 (Schofield 등, (2010) J Alzheimers Dis 22(3):981-4). PGRN의 수준은 하기의 "PGRN 수준"에서 논의된 바와 같이 결정될 수 있다.
- [0188] *C9orf72 돌연변이*
- [0189] 일부 구현예에서, 개체는 *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장에 대해 이형접합성이다.
- [0190] 일부 구현예에서, *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장의 존재는 당업계 임의의 공지된 방법에 의해 결정된다. *C9orf72*에서 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장의 존재를 결정하는 데 사용할 수 있는 방법의 비제한적 예에는 DNA 서열분석, 긴-관독 DNA 서열분석, DNA 하이브리드화, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 멀티플렉스 PCR, 네스티드 (nested) PCR, 실시간 PCR, 정량적 PCR, 반정량적 PCR, DNA 마이크로어레이, 서던 블롯팅, 멀티플렉스 연결-의존성 프로브 증폭, 단일 가닥 형태 다형성 분석, 변성 구배 겔 전기영동, 헤테로듀플렉스 분석, 유전자 연결 분석 (예를 들어, 짧은 탠덤 반복체 및/또는 가변 수 탠덤 반복체 사용), 형광성 동일계 하이브리드화, 비교 게놈 하이브리드화, 대립유전자 특이적 증폭 및/또는 제한 효소 분해 방법을 포함한다 (예를 들어, 제한 단편 길이 다형성 분석) (Mahdieh 등, Iran J Pediatr (2013) 23(4):375-388).
- [0191] 일부 구현예에서, *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장의 존재는 DNA 서열분석에 의해 결정된다 (Ebbert 등, Mol Neurodegener (2018) 13(1):46). 일부 구현예에서, *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드 반복체 확장의 존재는 긴-관독 서열분석에 의해 결정된다 (Ebbert 등, Mol Neurodegener (2018) 13(1):46). 일부 구현예에서,

C9orf72 헥사뉴클레오타이드 반복체 확장의 존재는 Pacific Biosciences 서열분석 플랫폼 또는 Oxford Nanopore Technologies 서열분석 플랫폼을 사용하여 결정된다 (Ebbert 등, *Mol Neurodegener* (2018) 13(1):46). 일부 구현예에서, *C9orf72* 헥사뉴클레오타이드 반복체 확장의 존재는 시판되는 시험을 사용하여 결정된다. 시판되는 시험의 비제한적인 예는 GeneDx (웹사이트 [www\[dot\]genedx\[dot\]com/wp-content/uploads/2017/06/info_sheet_C9orf72.pdf](http://www.genedx.com/wp-content/uploads/2017/06/info_sheet_C9orf72.pdf)에서 가용함), Fulgent (웹사이트 [www\[dot\]fulgentgenetics\[dot\]com/repeatexpansion-c9orf72](http://www.fulgentgenetics.com/repeatexpansion-c9orf72)에서 가용함), Prevention Genetics (웹사이트 [www\[dot\]preventiongenetics\[dot\]com/testInfo.php?sel=test&val=C9orf72+Gene+Hexanucleotide+Repeat+Expansion](http://www.preventiongenetics.com/testInfo.php?sel=test&val=C9orf72+Gene+Hexanucleotide+Repeat+Expansion)에서 가용함), 및/또는 Athena Diagnostics (웹사이트 [www\[dot\]athenadiagnostics\[dot\]com/view-full-catalog/c9orf72-dna-test](http://www.athenadiagnostics.com/view-full-catalog/c9orf72-dna-test)에서 가용함)로부터의 시험을 포함한다.

[0192] 약제학적 복용량

[0193] 본원에 제공된 항체 (및 임의의 추가 치료학적 제제)는 비경구, 폐내, 비강내, 병변내 투여, 뇌척수내, 두개내, 척추내, 활액내, 정맥내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로를 포함한, 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 볼루스로서 근육내, 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸친 연속적인 주입, 동맥내, 관절내, 복막내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 투여이다. 일부 구현예에서, 투여는 피하이다. 투약은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 투여가 짧은지 만성인지에 부분적으로 좌우되는, 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의한 것일 수 있다. 비제한적으로, 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 볼루스 투여, 및 펄스 주입을 포함하는 다양한 투약 스케줄이 본원에서 고려된다.

[0194] 본원에 제공된 항체는 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화, 투약 및 투여될 것이다. 이러한 맥락에서 고려할 요소는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료 종사자에게 알려진 기타 요인을 포함한다. 항체는 필요하지는 않지만, 해당 장애를 예방하거나, 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 선택적으로 제형화된다. 그와 같은 다른 제제의 유효량은 제형에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 상기 논의된 다른 인자에 의존한다. 이들은 일반적으로, 본원에 기재된 것과 동일한 복용량 및 투여 경로, 또는 본원에 기재된 복용량의 약 1 내지 99%, 또는 경험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 복용량 및 임의의 경로로 사용된다.

[0195] 특정 항-소르틸린 항체에 대한 복용량은 항-소르틸린 항체의 1회 이상의 투여를 받은 개체에서 경험적으로 결정될 수 있다. 개체에게는 항-소르틸린 항체의 증분 용량이 제공된다. 항-소르틸린 항체의 효능을 평가하기 위해, 본 개시내용의 질환, 장애 또는 병태 중 어느 하나의 임상 증상 (예를 들어, 전두측두엽 치매, 알츠하이머 질환, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관 질환, 및 바람직하지 않은 정상적 노화 증상)이 모니터링될 수 있다.

[0196] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체의 적절한 복용량 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가 치료제와 함께 사용되는 경우)은 치료될 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 항체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 이전 치료요법, 환자의 임상 이력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 것이다. 항체는 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다.

[0197] 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 1 µg/kg 내지 15 mg/kg (예를 들어, 0.1 mg/kg-10 mg/kg)의 항체는, 예를 들어, 하나 이상의 개별 투여 또는 연속 주입에 의해 개체에게 투여하기 위한 초기 후보 복용량일 수 있다. 하나의 전형적인 1일 복용량은 상기 언급된 인자에 따라, 약 1 µg/kg 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 상태에 따라, 수일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여의 경우, 원하는 질환 증상의 역제가 발생할 때까지 치료는 일반적으로 지속될 것이다. 하나의 예시적인 항체 복용량은 약 15 mg/kg 내지 약 70 mg/kg 범위일 것이다. 따라서, 약 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 또는 70 mg/kg (또는 이들의 임의의 조합)의 하나 이상의 용량은 개체에게 투여될 수 있다. 항체의 또 다른 예시적 복용량은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 범위일 것이다. 따라서, 약 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 또는 60 mg/kg (또는 이들의 임의의 조합)의 하나 이상의 용량은 개체에게 투여될 수 있다.

[0198] 일부 양상에서, 본원 개시내용의 방법은 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 정맥내로 항-소르틸린 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 용량은 적어도 약 35 mg/kg, 적어도 약 40 mg/kg, 적어도 약 45 mg/kg, 적어도 약 50 mg/kg, 적어도 약 55 mg/kg, 또는 적어도 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 60 mg/kg이다.

- [0199] 그와 같은 용량은 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3주마다 (예를 들어, 개체가 약 2회 내지 약 20회, 또는 예를 들어, 약 6회 용량의 항체를 수용하도록) 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 투여 빈도는 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일에 1회, 매주 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 5주에 1회, 6주에 1회, 7주에 1회, 8주에 1회, 9주에 1회, 10주에 1회, 또는 매월 1회, 2개월 마다 1회, 3개월 마다 1회, 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 용량은 1개월에 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q2w 이상 (즉, 용량은 2주 마다 1회 또는 2주 마다 1회 보다 덜 빈번하게 투여된다), q3w 이상, q4w 이상, q5w 이상, q6w 이상, q7w 이상, 또는 q8w 이상이다.
- [0200] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 정맥내로 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 약 35 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 약 30 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0201] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 약 35 mg/kg의 용량으로 정맥내로 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 약 35 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 약 35 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 약 35 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0202] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 약 40 mg/kg의 용량으로 정맥내로 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 약 40 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 약 40 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 약 40 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0203] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 약 45 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 약 45 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 약 45 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 약 45 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0204] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 약 50 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 약 50 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 약 50 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 약 50 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0205] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 약 55 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 약 55 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 약 55 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 약 55 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0206] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 이상 빈번하게 약 60 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 약 60 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 약 60 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 약 60 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0207] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 30 mg/kg의 용량으로 정맥내로 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 2주 마다 1회 적어도 30 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 3주 마다 1회 적어도 30 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 4주 마다 1회 적어도 30 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에게 투여된다.
- [0208] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 4주 마다 1회 이상으로 빈번하게 적어도 35 mg/kg의

투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 적어도 60분 동안 적어도 35 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60분 동안 적어도 40 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 적어도 60분 동안 적어도 40 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60분 동안 적어도 45 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 적어도 60분 동안 적어도 45 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60분 동안 적어도 50 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 적어도 60분 동안 적어도 50 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60분 동안 적어도 55 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 적어도 60분 동안 적어도 55 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 60분 동안 60 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 적어도 60분 동안 60 mg/kg의 용량으로 정맥내 개체에 투여된다.

[0217] 특정 구현예에서, 적어도 2 용량, 적어도 4 용량, 적어도 6 용량, 적어도 8 용량, 적어도 10 용량, 적어도 12 용량, 적어도 14 용량, 적어도 16 용량, 적어도 18 용량, 또는 적어도 20 용량의 항-소르틸린 항체가 정맥내 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 총 13 용량의 항-소르틸린 항체가 개체에 투여된다.

[0218] 일부 구현예에서, 개체는 최대 24주, 최대 25주, 최대 26주, 최대 27주, 최대 28주, 최대 29주, 최대 30주, 최대 31주, 최대 32주, 최대 33주, 최대 34주, 최대 35주, 최대 36주, 최대 37주, 최대 38주, 최대 39주, 최대 40주, 최대 41주, 최대 42주, 최대 43주, 최대 44주, 최대 45주, 최대 46주, 최대 47주, 또는 최대 48주 길이의 치료 기간 동안 치료된다. 일부 구현예에서, 개체는 최대 48주 길이의 치료 기간 동안 치료된다. 일부 구현예에서, 개체는 48주 길이의 치료 기간 동안 치료된다.

[0219] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여는 치료 기간의 제1일에서 그리고 이후 4주마다 수행한다.

[0220] 일부 구현예에서, 상기 항-소르틸린 항체는 치료 기간 동안에 총 13회 투여된다.

[0221] 초기 보다 높은 부하 용량에 이어서 하나 이상의 하한 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 복용량 용법이 유용할 수 있다. 상기 치료요법의 진행은 통상적인 기술 및 감정에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0222] *PGRN* 수준

[0223] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 개체에 정맥내 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준보다 높다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준에서 1배 증가는 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준에서 100% 증가에 상응한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서의 *PGRN* 단백질의 수준보다 적어도 1배 높거나, 적어도 1.25배 높거나, 적어도 1.5배 높거나, 적어도 1.75배 높거나, 적어도 2배 높거나, 적어도 2.25배 높거나, 적어도 2.5배 높거나, 적어도 2.75배 높거나, 적어도 3배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준보다 적어도 1배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준보다 적어도 2배 높다.

[0224] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준에서 2배 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준과 비교하여 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준에서의 100% 증가에 상응한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준보다 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 4배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질의 수준보다 적어도 2배 높다.

[0225] 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일 또는 약 12일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 5일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 42일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 *PGRN* 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 56일 쯤에 나타난다.

[0226] 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일 또는 약 12일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일, 35일, 42일, 49일 또는 56일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 5일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 35일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 42일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 49일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 56일 쯤에 나타난다.

[0227] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 40일, 약 41일, 또는 약 42일 쯤에 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 0.25배 높거나, 적어도 0.3배 높거나, 적어도 0.35배 높거나, 적어도 0.4배 높거나, 적어도 0.45배 높거나, 적어도 0.5배 높거나, 적어도 0.55배 높거나, 적어도 0.6배 높거나, 적어도 0.65배 높거나, 적어도 0.7배 높거나, 적어도 0.75배 높거나, 적어도 0.8배 높거나, 적어도 0.85배 높거나, 적어도 0.9배 높거나, 적어도 0.95배 높거나, 적어도 1배 높거나, 또는 적어도 1.5배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 40일 쯤에 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 0.25배 높다.

[0228] 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 다수의 시점에서 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 8, 5, 3, 2, 1 및/또는 0일 쯤에 그리고 항-소르틸린 항체의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 30, 42, 43, 57, 85, 및/또는 113일 쯤에 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 8, 5, 3, 2, 1 및/또는 0일 쯤에 그리고 항-소르틸린 항체의 투여 후 1, 2, 3, 6, 8, 13, 30, 43, 57, 85, 및 113일 쯤에 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 쯤에, 항-소르틸린 항체의 각각의 투여의 동일한 날에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 후 10주, 20주, 30주, 40주, 50주, 60주, 및/또는 70주에 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 혈장에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 쯤에, 항-소르틸린 항체의 각각의 투여의 동일한 날에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 후 61주에 채혈함으로써 결정된다.

[0229] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 높다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준에서 1배 증가는 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준에서 100% 증가에 상응한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서의 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 0.8배 높거나, 적어도 0.85배 높거나, 적어도 0.9배 높거나, 적어도 0.95배 높거나, 적어도 1배 높거나, 적어도 1.2배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 0.8배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 1배 높다.

[0230] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준에서 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 1일 쯤에, 약 2일 쯤에, 약 3일 쯤에, 약 4일 쯤에, 약 5일 쯤에, 약 6일 쯤에, 약 7일 쯤에, 약 8일 쯤에, 약 9일 쯤에, 약 10일 쯤에, 약 11일 쯤에, 약 12일 쯤에, 약 13일 쯤에, 약 14일 쯤에, 약 15일 쯤에, 약 16일 쯤에, 약 17일 쯤에, 약 18일 쯤에, 약 19일 쯤에, 약 20일 쯤에, 약 21일 쯤에, 약 22일 쯤에, 약 23일 쯤에, 약 24일 쯤에, 약 25일 쯤에, 약 26일 쯤에, 약 27일 쯤에, 약 28일 쯤에, 약 29일 쯤에, 약 30일 쯤에, 약 31일 쯤에, 약 32일 쯤에, 약 33일 쯤에, 약 34일 쯤에, 약 35일 쯤에, 약 36일 쯤에, 약 37일 쯤에, 약 38일 쯤에, 약 39일 쯤에, 약 40일 쯤에, 약 41일 쯤에 또는 약 42일 쯤에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에

서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 12일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 24일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 56일 째에 나타난다.

[0231] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준에서 2배 증가는 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준에서 100% 증가에 상응한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서의 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 2배 높거나, 적어도 2.5배 높거나, 적어도 3배 높거나, 적어도 3.5배 높거나, 적어도 4배 높거나, 적어도 4.5배 높거나, 적어도 5배 높은 것 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 2배 높다.

[0232] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준에서 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 1일 째에, 약 2일 째에, 약 3일 째에, 약 4일 째에, 약 5일 째에, 약 6일 째에, 약 7일 째에, 약 8일 째에, 약 9일 째에, 약 10일 째에, 약 11일 째에, 약 12일 째에, 약 13일 째에, 약 14일 째에, 약 15일 째에, 약 16일 째에, 약 17일 째에, 약 18일 째에, 약 19일 째에, 약 20일 째에, 약 21일 째에, 약 22일 째에, 약 23일 째에, 약 24일 째에, 약 25일 째에, 약 26일 째에, 약 27일 째에, 약 28일 째에, 약 29일 째에, 약 30일 째에, 약 31일 째에, 약 32일 째에, 약 33일 째에, 약 34일 째에, 약 35일 째에, 약 36일 째에, 약 37일 째에, 약 38일 째에, 약 39일 째에, 약 40일 째에, 약 41일 째에 또는 약 42일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일 째에, 35일 째에, 42일 째에, 49일 째에 또는 56일 째에 중 어느 하나에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 12일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 24일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 28일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 35일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 42일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 49일 째에 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질 수준에서의 배수 증가는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 56일 째에 나타난다.

[0233] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 1일 째에, 약 2일 째에, 약 3일 째에, 약 4일 째에, 약 5일 째에, 약 6일 째에, 약 7일 째에, 약 8일 째에, 약 9일 째에, 약 10일 째에, 약 11일 째에, 약 12일 째에, 약 13일 째에, 약 14일 째에, 약 15일 째에, 약 16일 째에, 약 17일 째에, 약 18일 째에, 약 19일 째에, 약 20일 째에, 약 21일 째에, 약 22일 째에, 약 23일 째에, 약 24일 째에, 약 25일 째에, 약 26일 째에, 약 27일 째에, 약 28일 째에, 약 29일 째에, 약 30일 째에, 약 31일 째에, 약 32일 째에, 약 33일 째에, 약 34일 째에, 약 35일 째에, 약 36일 째에, 약 37일 째에, 약 38일 째에, 약 39일 째에, 약 40일 째에, 약 41일 째에 또는 약 42일 째에 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 0.2배 높다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 42일 째에 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준보다 적어도 0.2배 높다.

[0234] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 다수의 시점에서 요추 천자를 수행함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 8, 5, 3, 2, 1 및/또는 0일 째에 그리고 항-소르틸린 항체의 투여 후 1일, 30시간, 2일, 12일, 24일 및/또는 42일 째에 요추 천자를 수행함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 째에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량 투여 후 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 25주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 및/또는 적어도 60주에 요추 천자를 수행함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 째에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 후 25주 동안에 그리고 61주 동안에 요추 천자를 수행함으로써 결정된다.

- [0235] 일부 구현예에서, 개체의 혈장 또는 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 당업계에 공지된 단백질을 정량하는 임의의 방법을 사용하여 결정된다. PGRN 단백질을 정량하기 위해 사용될 수 있는 방법의 비제한적인 예는 SOMASCAN 검정 (참조, 예를 들어, Candia 등 (2017) Sci Rep 7, 14248), 웨스턴 블롯, 질량 분광측정, 유동 세포측정, 및 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 검정을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체의 혈장 또는 뇌척수액에서 PGRN 단백질의 수준은 ELISA 검정을 사용하여 결정된다.
- [0236] SORT1 수준
- [0237] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체의 정맥내 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 또는 적어도 80%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 50%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 말초 백혈구 세포 상에 SORT1 단백질의 발현 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 발현 수준과 비교하여 적어도 70%까지 감소된다.
- [0238] 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 10일 이상, 11일 이상, 12일 이상, 13일 이상, 14일 이상, 15일 이상, 16일 이상, 17일 이상, 18일 이상, 19일 이상, 20일 이상, 21일 이상, 22일 이상, 23일 이상, 24일 이상, 25일 이상, 26일 이상, 27일 이상, 28일 이상, 29일 이상, 30일 이상, 31일 이상, 32일 이상, 33일 이상, 34일 이상, 35일 이상, 36일 이상, 37일 이상, 38일 이상, 39일 이상, 40일 이상, 41일 이상, 42일 이상, 43일 이상, 44일 이상, 또는 45일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 12일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 17일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 투여 후 약 40일 이상에서 나타난다.
- [0239] 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 10일 이상, 11일 이상, 12일 이상, 13일 이상, 14일 이상, 15일 이상, 16일 이상, 17일 이상, 18일 이상, 19일 이상, 20일 이상, 21일 이상, 22일 이상, 23일 이상, 24일 이상, 25일 이상, 26일 이상, 27일 이상, 28일 이상, 29일 이상, 30일 이상, 31일 이상, 32일 이상, 33일 이상, 34일 이상, 35일 이상, 36일 이상, 37일 이상, 38일 이상, 39일 이상, 40일 이상, 41일 이상, 42일 이상, 43일 이상, 44일 이상, 또는 45일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 12일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 17일 이상에서 나타난다. 일부 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 발현 수준에서의 감소는 항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 약 40일 이상에서 나타난다.
- [0240] 일부 양상에서, 본 개시내용의 방법은 항-소르틸린 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준과 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서의 SORT1 단백질의 수준과 비교하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준과 비교하여 적어도 50%까지 감소된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체의 투여 후 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준과 비교하여 적어도 70%까지 감소된다.
- [0241] 일부 구현예에서, 개체의 혈장에서 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 단백질의 수준은 다수의 시점에서 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 8, 5, 3, 2, 1 및/또는 0일 째에 그리고 항-소르틸린 항체의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 30, 42, 43, 57, 85, 및/또는 113일 째에 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 말초 백혈

구 세포 상의 SORT1의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 8, 5, 3, 2, 1 및/또는 0일 째에 그리고 항-소르틸린 항체의 투여 후 1, 2, 3, 6, 8, 9, 13, 18, 30, 43, 57, 85, 및 113일 째에 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포 상에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 째에, 항-소르틸린 항체의 각각의 투여의 동일한 날에, 및 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 후 10주, 20주, 30주, 40주, 50주, 60주, 및/또는 70주에 채혈함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포상에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 째에, 항-소르틸린 항체의 각각의 투여의 동일한 날에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 후 61주 동안에 채혈함으로써 결정된다.

[0242] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 다수의 시점에서 요추 천자를 수행함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 투여 전 8, 5, 3, 2, 1 및/또는 0일 째에 그리고 항-소르틸린 항체의 투여 후 1일, 30시간, 12일, 24일 및/또는 42일 째에 요추 천자를 수행함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 째에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량 투여 후 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 25주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 및/또는 적어도 60주에 요추 천자를 수행함으로써 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 전 최대 6주, 최대 5주, 최대 4주, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 7일, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 및/또는 0일 째에, 그리고 항-소르틸린 항체의 제1 용량의 투여 후 25주 동안에 및 61주 동안에 요추 천자를 수행함으로써 결정된다.

[0243] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액에서 말초 백혈구 세포 상에서 SORT1 단백질의 수준 또는 가용성 SORT1 단백질의 수준은 당업계에 공지된 단백질을 정량하는 임의의 방법을 사용하여 결정된다. SORT1 단백질을 정량하기 위해 사용될 수 있는 방법의 비제한적인 예는 SOMASCAN 검정 (참조, 예를 들어, Candia 등 (2017) Sci Rep 7, 14248), 웨스턴 블롯, 질량 분광측정, 유동 세포측정, 및 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 검정을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포 상에 또는 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 ELISA 검정을 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 말초 백혈구 세포 상에 또는 뇌척수액에서 SORT1 단백질의 수준은 항-소르틸린 항체-특이적 항-이디오타입 항체를 사용한 ELISA 검정을 사용하여 결정된다.

[0244] 항-소르틸린 항체의 약동력학

[0245] 일부 구현예에서, 혈장에서 항-소르틸린 항체의 반감기는 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 또는 약 9일이다. 일부 구현예에서, 혈장 중에 항-소르틸린 항체의 반감기는 약 5일이다. 일부 구현예에서, 혈장 중에 항-소르틸린 항체의 반감기는 약 8일이다.

[0246] 진단 용도

[0247] 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본원에 기재된 항-소르틸린 항체)는 또한, 진단적 유용성을 갖는다. 따라서 본 개시내용은 개체 또는 개체로부터 유래된 조직 샘플에서 소르틸린 단백질의 검출과 같은 진단 목적을 위해 본 개시내용의 항체 또는 이의 기능적 단편을 사용하는 방법을 제공한다.

[0248] 일부 구현예에서, 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 질환, 장애, 또는 손상을 앓고 있거나 발병 위험이 있는 인간 환자이다. 일부 구현예에서, 진단 방법은 생검 표본, 조직, 또는 세포와 같은 생물학적 샘플에서 소르틸린 단백질을 검출하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 항-소르틸린 항체는 생물학적 샘플과 접촉되고 항원-결합된 항체가 검출된다. 예를 들어, 질환 관련 세포를 검출하고/하거나 정량화하기 위해 본원에 기재된 항-소르틸린 항체로 염색할 수 있다. 검출 방법은 항원-결합된 항체의 정량화를 수반할 수 있다. 생물학적 샘플에서 항체 검출은 면역형광 현미경법, 면역세포화학, 면역조직화학, ELISA, FACS 분석, 면역침강법, 또는 마이크로-양전자 방출 단층촬영을 포함하여, 당해 분야에 공지된 임의의 방법으로 수행할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는, 예를 들어, ¹⁸F로 방사성표지되고, 이어서 마이크로-양전자 방출 단층촬영 분석을 사용하여 검출된다. 항체-결합은 또한, 양전자 방출 단층촬영 (PET), X-선 컴퓨터 단층촬영, 단일광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 컴퓨터 단층촬영 (CT), 및 컴퓨터 축 단층촬영 (CAT: computed axial tomography)과 같은 비침습적 기술에 의해 개체에서 정량화될 수 있다.

[0249] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-소르틸린 항체)는, 예를 들어, 전임상 질환 모델 (예를 들어, 비인간 질환 모델)로부터 취한 뇌 표본에서 미세아교세포를 검출하고/하거나 정량화하기 위해 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본원에 기재된 항-소르틸린 항체)는 대조군과 비교하여 신경계 질환 또는 손상 예를 들어, 전두측두엽 치매, 알츠하이머 질환, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 죽상경화성 혈관 질환, 나수-하코라 질환 (Nasu-Hakola diseases), 또는 다발성 경화증에 대한 모델에서의 치료 후 치료 반응을 평가하는데 유용할 수 있다.

[0250] **소르틸린 항체**

[0251] 본원 개시내용의 특정 양상은 하나 이상의 개선되고/되거나 증진된 기능적 특징을 포함하는 항-소르틸린 항체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 W02016164637에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는, 항-소르틸린 항체, S-60에 상대적으로 하나 이상의 개선되고/되거나 증진된 기능적 특징을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항-소르틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소르틸린 항체)의 것보다 높은 소르틸린 (예를 들어, 인간 소르틸린)에 대한 친화성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 보다 큰 정도로 및 대조군 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소르틸린 항체)의 것보다 낮은 절반-최대 유효 농도 (EC₅₀)로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소르틸린 항체에 상대적으로 소르틸린의 세포 표면 수준의 최대 감소를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소르틸린 항체에 상대적으로 세포외 프로그래놀린 (PGRN)의 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 PGRN의 소르틸린으로의 결합을 보다 큰 정도로 및 대조군 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소르틸린 항체)의 것보다 낮은 절반-최대 유효 농도 (EC₅₀)로 차단시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소르틸린 항체에 상대적으로 PGRN의 소르틸린으로의 결합의 최대 차단을 개선시킨다.

[0252] 또한 본원에서는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소르틸린 항체에 상대적으로 하나 이상의 개선되고/되거나 증진된 기능성 특징을 나타내는 상이한 Fc 변이체를 갖는 항-소르틸린 항체가 고려되고, 상기 특징은 절반-최대 유효 농도 (EC₅₀)를 저하시켜 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키고, 소르틸린의 세포 표면 수준의 최대 감소를 개선시키고, PGRN의 세포의 분비를 증가시키고, 절반-최대 유효 농도 (EC₅₀)를 저하시켜 PGRN의 소르틸린으로의 결합을 차단하고, PGRN의 소르틸린으로의 결합의 최대 차단을 개선시키는 것을 포함한다.

[0253] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 항-소르틸린 항체는 인간 항체, 이특이적 항체, 모노클로날 항체, 다가 항체, 접합된 항체 또는 키메라 항체이다.

[0254] 바람직한 구현예에서, 본원 개시내용의 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체이다.

[0255] *항-소르틸린 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역*

[0256] **A. 중쇄 HVR**

[0257] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 11-13에 제시된 바와 같이)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역은 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 11-13에 제시된 바와 같이)을 포함한다.

[0258] 일부 구현예에서, HVR-H1은 YSISGGYYWG의 서열 (서열번호 1)을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 화학식 I: TIYHSGSTIYNPSLX₁S (서열번호 4)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X₁은 K 또는 E이다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 서열번호 2-3으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 화학식 II: ARQGSIX₁QGYGMDV (서열번호 7)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3는 서열번호 5-6으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0259] 일부 구현예에서, HVR-H1은 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어

도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H1은 치환 (예를 들어, 서열번호 1의 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 1의 HVR-H1 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 서열번호 2-3으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 치환 (예를 들어, 서열번호 2-3으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 2-3으로부터 선택되는 HVR-H2 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-H3는 서열번호 5-6으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 치환 (예를 들어, 서열번호 5-6으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 5-6으로부터 선택되는 HVR-H3 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0260] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 YSISSGYWYG의 서열 (서열번호 1)을 포함하는 HVR-H1, 화학식 I에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 화학식 II에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0261] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 1의 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2-3으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-H2 및 서열번호 5-6으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0262] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24의 HVR-H1, 또는 이의 임의의 조합의 HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 11-13에 나타낸 바와 같이)을 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H1 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H2 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H3 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%

동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중 하나 이상을 포함한다.

[0264] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0265] **B. 경쇄 HVR**

[0266] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 14-16에 제시된 바와 같이)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 14-16에 제시된 바와 같이)을 포함한다.

[0267] 일부 구현예에서, HVR-L1은 화학식 III: RSSQX₁LLX₂SX₃GYNYLD (서열번호 28)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X₁은 S 또는 G이고, X₂는 R 또는 H이고, X₃는 N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M, 또는 L이다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 서열번호 8-27로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 RSSQLLRSNGYNYLD (서열번호 8), RSSQLLRSTGYNYLD (서열번호 9), RSSQS LLRSSGYNYLD (서열번호 10), RSSQLLRSGGYNYLD (서열번호 11), RSSQLLRSRG YNYLD (서열번호 12), RSSQLLRSDGYNYLD (서열번호 13), RSSQLLRSHGYNYLD (서열번호 14), RSSQLLRSKGYNYLD (서열번호 15), RSSQLLRSQGYNYLD (서열번호 16), RSSQLLRSYGYNYLD (서열번호 17), RSSQLLRSEGYNYLD (서열번호 18), RSSQLLRSWGYNYLD (서열번호 19), RSSQLLRSFGYNYLD (서열번호 20), RSSQSL LRSIGYNYLD (서열번호 21), RSSQLLRSVGYNYLD (서열번호 22), RSSQLLRSAG YNYLD (서열번호 23), RSSQLLRSMGYNYLD (서열번호 24), RSSQLLRSLGYNYLD (서열번호 25), RSSQLLHSNGYNYLD (서열번호 26), 또는 RSSQLLRSNGYNYLD (서열번호 27)의 서열을 포함한다. 하나의 특이적 구현예에서, HVR-L1은 RSSQLLRSNGYNYLD (서열번호 8)의 서열을 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, HVR-L1은 RSSQLLRSTGYNYLD (서열번호 9) (표 14에 나타난 바와 같이)의 서열을 포함한다.

[0268] 일부 구현예에서, HVR-L2는 화학식 IV: LGSNRX1S (서열번호 31)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X1은 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 서열번호 29-30으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0269] 일부 구현예에서, HVR-L3은 화학식 V: MQQEX1PLT (서열번호 34)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X1은 A 또는 T이다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 서열번호 32-33으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0270] 일부 구현예에서, HVR-L1은 서열번호 8-27로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 치환 (예를 들어, 서열번호 8-27로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 8-27로부터 선택되는 HVR-L1 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 서열번호 29-30으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 치환 (예를 들어, 서열번호 29-30으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 29-30으로부터 선택되는 HVR-L2 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 서열번호 32-33으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 치환 (예를 들어, 서열번호 32-33으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 32-33으로부터 선택되는 HVR-L3 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0271] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 화학식 III에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 IV에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 화학식 V에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 8-27로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 29-30으로부터 선택되는 서열을 포함하는

HVR-L2 및 서열번호 32-33으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0272] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24 또는 이들의 임의의 조합의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 14-16에 나타난 바와 같이)을 포함한다.

[0273] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L1 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L2 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L3 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중 하나 이상을 포함한다.

[0274] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0275] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열번호 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0276] **C. 중쇄 HVR 및 경쇄 HVR**

[0277] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 11-13에 나타난 바와 같이)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 14-16에 나타난 바와 같이)으로부터 선택되는 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 11-13에 나타난 바와 같이)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 14-16에 나타난 바와 같이)을 포함한다.

[0278] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 YSISGGYWG (서열번호 1)의 서열을 포함하는 HVR-H1, 화학식 I에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 화학식 II에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 화학식 III에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1, 화학식 IV에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 화학식 V에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 1의 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2-3으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열번호 5-6으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 8-27로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 29-30으로부터 선택

택되는 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열번호 32-33으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

- [0279] 일부 양상에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 1의 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2-3으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열번호 5-6으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 8-27로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 29-30으로부터 선택되는 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열번호 32의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0280] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 또는 이들의 조합의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 11-13에 나타낸 바와 같이)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 또는 이의 임의의 조합의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 (표 14-16에 나타낸 바와 같이)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0281] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서, 상기 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 11-16에 나타낸 바와 같이)을 포함한다.
- [0282] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H1 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H2 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H3 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중 하나 이상을 포함하고; 여기서, 상기 경쇄 가변 영역은 (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L1 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는

100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L2 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L3 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중 하나 이상을 포함한다.

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLLRNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 아미노산 서열 RSSQSLLRNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRVS (서열번호 30)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0285] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLES (서열번호 3)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0286] 일부 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLLRNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0287] 일부 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열번호 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0288] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 아미노산 서열 RSSQSLLRNGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0289] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIQGYGMDV (서열번호 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 아미노산 서열 RSSQSLLRNGYNYLD (서열번호 26)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

열번호 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0290] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISSGYWYG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 아미노산 서열 RSSQGLLRSGYNYLD (서열번호 27)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0291] **D. 중쇄 가변 영역**

[0292] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 54-56으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 치환 (예를 들어, 서열번호 54-56으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 54-56으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0293] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함한다.

[0294] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 또는 S-60-24의 중쇄 가변 영역 (표 25에 나타낸 바와 같이)을 포함한다.

[0295] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 YSISSGYWYG (서열번호 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열번호 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열번호 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0296] **E. 경쇄 가변 영역**

[0297] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 57-80으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 57-80으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 치환 (예를 들어, 서열번호 57-80으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 서열번호 57-80으로부터 선택되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0298] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함한다.

[0299] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 또는 S-60-24의 경쇄 가변 영역 (표 26에 나타낸 바와 같이)을 포함한다.

[0300] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQGLLRSGYNYLD (서열번호 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEQAPLT (서열번호

32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0301] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열번호 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열번호 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열번호 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0302] **F. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역**

[0303] 일부 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 54-56으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호 57-80으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 57-80으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 치환 (예를 들어, 서열번호 54-56으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 치환 (예를 들어, 서열번호 57-80으로부터 선택되는 아미노산 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만 소르틸린에 결합하는 능력을 보유하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호 54-56으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었고; 서열번호 57-80으로부터 선택되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0304] 일부 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 54-56으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 영역은 서열번호 57-58, 60-78 및 80으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0305] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린 단백질에 결합하고, 여기서, 상기 항체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0306] 하나의 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0307] 하나의 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0308] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24 (표 25에 나타난 바와 같이)의 중쇄 가변 영역 및 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-

60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24 (표 26에 나타난 바와 같이)의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0309] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 57 및 60으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 S-60-15 [N33 (wt)] (표 25에 나타난 바와 같이)의 중쇄 가변 영역 및 항체 S-60-15 [N33 (wt)] (표 26에 나타난 바와 같이)의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 S-60-15.1 [N33T]] (표 25에 나타난 바와 같이)의 중쇄 가변 영역 및 항체 S-60-15.1 [N33T]] (표 26에 나타난 바와 같이)의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0310] 예시적인 항-소르틸린 항체

[0311] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 또는 S-60-24로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소르틸린 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 또는 S-60-24로부터 선택되는 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-소르틸린 모노클로날 항체이다.

[0312] (1) S-60-10

[0313] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-10 또는 서열번호 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-10의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-10의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-10의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서,

본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-10 또는 서열번호 57의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-10의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-10의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-10의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0314] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0315] (2) S-60-11

[0316] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-11 또는 서열번호 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-11의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-11의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-11의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-11의 경쇄

가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-11 또는 서열번호 58의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-11의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-11의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-11의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0317] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0318] **(3) S-60-12**

[0319] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-12 또는 서열번호 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-12의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-12의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-12의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 59의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 59의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-12 또는 서열번호 59의 VL 서열

을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-12의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-12의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-12의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0320] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0321] (4) S-60-13

[0322] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-13 또는 서열번호 55의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-13의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-13의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-13의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-13 또는 서열번호 57의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-13의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-13의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-13의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0323] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 88 또는 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하

는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 88 또는 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0324] (5) S-60-14

[0325] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 55의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-14 또는 서열번호 55의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-14의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-14의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-14의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-14 또는 서열번호 58의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-14의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-14의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-14의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0326] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 88 또는 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 88 또는 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0327] (6) S-60-15

[0328] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-15 또는 서열번호 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 57의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-15 또는 서열번호 57의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0329] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0330] (7) S-60-15.1

[0331] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체

S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 60의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 60의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-15.1 또는 서열번호 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15.1의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15.1의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15.1의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 60의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 60의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 60의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-15.1 또는 서열번호 60의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15.1의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15.1의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15.1의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0332] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0333] (8) S-60-16

[0334] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는

아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-16 또는 서열번호 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-16의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-16의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-16의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 77의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 77의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-16 또는 서열번호 77의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-16의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-16의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-16의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0335] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0336] (9) S-60-18

[0337] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 78의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 78의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은

항체 S-60-18의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-18 또는 서열번호 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-18의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-18의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-18의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 78의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 78의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 78의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-18 또는 서열번호 78의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-18의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-18의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-18의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0338] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0339] (10) S-60-19

[0340] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 79의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 79의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을

보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 54의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-19 또는 서열번호 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-19의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-19의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-19의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 79의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 79의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 79의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-19 또는 서열번호 79의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-19의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-19의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-19의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0341] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 86 또는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0342] (11) S-60-24

[0343] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 56의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상

기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-24 또는 서열번호 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-24의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-24의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-24의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 치환 (예를 들어, 참조 서열에 상대적으로 보존성 치환, 삽입 또는 결실)을 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 항-소르틸린 항체는 소르틸린에 결합하는 능력을 보유했다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개 아미노산은 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 80의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개 아미노산은 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호 80의 아미노산 서열에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역 (즉, FR 영역에서)에서 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 임의로, 항-소르틸린 항체는 상기 서열의 해독 후 변형을 포함하는, 항체 S-60-24 또는 서열번호 80의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-24의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-24의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-24의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0344] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 90 또는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0345] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합한다.

[0346] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-10이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-10과 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-10의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-10의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-10의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0347] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-11이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-11와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-11의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-11의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-11의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0348] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-12이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-12와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-12의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-12의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-12의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0349] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-13이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-13과 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-13의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-13의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-13의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

- [0350] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-14이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-14와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-14의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-14의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-14의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0351] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-15이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-15와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-15의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-15의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-15의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0352] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-15.1이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-15.1과 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0353] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-16이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-16과 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-16의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-16의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-16의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0354] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-18이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-18과 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-18의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-18의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-18의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0355] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-19이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-19와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-19의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-19의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-19의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0356] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 항-소르틸린 모노클로날 항체 S-60-24이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 필수적으로 S-60-24와 동일한 소르틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-24의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-24의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 모노클로날 항체 S-60-24의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0357] 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 길항제 항체 이다. 특정 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 효능제 항체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 IgG 부류, IgM 부류 또는 IgA 부류의 항체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 IgG 부류의 항체이고, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소타입을 갖는다.
- [0358] 추가의 항-소르틸린 항체, 예를 들어, 본 개시내용의 소르틸린 항체에 특이적으로 결합하는 항체는 당업계에 공

지된 다양한 검정에 의해 이들의 물리적/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 동정되고, 스크리닝되고/되거나 특징 분석될 수 있다.

- [0359] 본 개시내용의 특정 양상은 함께 사용되는 경우 상응하는 단일 항-소르틸린 항체의 사용과 비교하여, 상가 또는 상승작용 효과를 나타내는 2개 이상의 항-소르틸린 항체의 용도에 관한 것이다.
- [0360] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 인간 소르틸린 단백질에 결합하는 항체 단편이다.
- [0361] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 인간 소르틸린, 인간 소르틸린의 천연적으로 존재하는 변이체 및 인간 소르틸린의 질환 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 항체 단편이다.
- [0362] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 단편이고, 여기서, 상기 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다.
- [0363] 항체 프레임워크
- [0364] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 (표 17-20에 제시된 바와 같이)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) 프레임워크를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR1은 QVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCAVSG의 서열 (서열번호 35)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR2는 WIRQPPGKGLEWIG의 서열 (서열번호 36)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR3은 화학식 VI: X₁VTISVDTSKNQFSLX₂LSSVTAADTAVYYC (서열번호 39)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X₁은 Q 또는 R이고, X₂는 E 또는 K이다. 일부 구현예에서, VH FR3은 서열번호 37-38로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR4는 WGQGTIVTVSS의 서열 (서열번호 40)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열번호 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 화학식 VI에 따른 VH FR3, 및 서열번호 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0365] 일부 구현예에서, 항체는 서열번호 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열번호 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 서열번호 37-38로부터 선택되는 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열번호 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0366] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 또는 S-60-24의 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 (표 17-20에 나타난 바와 같이)를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0367] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 (표 21-24에 제시된 바와 같이)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) 프레임워크를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR1은 화학식 VII: DIVMTQSPLSLPVTGPX₁X₂ASISC (서열번호 44)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X₁은 E 또는 G이고, X₂는 P 또는 S이다. 일부 구현예에서, VL FR1은 서열번호 41-43으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR2는 화학식 VIII: WYLQKPGQX₁PQLLIY (서열번호 47)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X₁은 S 또는 P이다. 일부 구현예에서, VL FR2는 서열번호 45-46으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR3은 화학식 IX: GVPDRX₁SGSGSGT DFTLKISRX₂EAEDVGX₃YYC (서열번호 52)에 따른 서열을 포함하고, 여기서, X₁은 F 또는 L이고, X₂는 A 또는 V이고, X₃은 V 또는 A이다. 일부 구현예에서, VL FR3은 서열번호 48-51로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR4는 FGGGTKVEIK의 서열 (서열번호 53)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 화학식 VII에 따른 서열을 포함하는 VL FR1, 화학식 VIII에 따른 서열을 포함하는 VL FR2, 화학식 IX에 따른 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열번호 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0368] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 41-43으로부터 선택되는 서열을 포함하는 VL FR1, 서열번호 45-46으로부터 선택되는 서열을 포함하는 VL FR2, 서열번호 48-51로부터 선택되는 서열을 포함하

는 VL FR3, 및 서열번호 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0369] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 또는 S-60-24의 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 (표 21-24에 나타낸 바와 같이)를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0370] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 (표 17-20에 나타낸 바와 같이)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 3개 이상 또는 4개 모두) 프레임워크를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 (표 21-24에 나타낸 바와 같이)로부터 선택되는 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 3개 이상 또는 4개 모두) 프레임워크를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0371] 서열번호 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열번호 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 화학식 VI에 따른 VH FR3, 및 서열번호 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 화학식 VII에 따른 서열을 포함하는 VL FR1, 화학식 VIII에 따른 서열을 포함하는 VL FR2, 화학식 IX에 따른 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열번호 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 서열번호 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열번호 36을 포함하는 VH FR2, 서열번호 37-38로부터 선택되는 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열번호 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 41-43으로부터 선택되는 서열을 포함하는 VL FR1, 서열번호 45-46으로부터 선택되는 서열을 포함하는 VL FR2, 서열번호 48 -51로부터 선택되는 VL FR3 및 서열번호 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0372] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24 (표 17-20에 나타낸 바와 같이)의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24 (표 21-24에 나타낸 바와 같이)의 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0373] **항-소르틸린 항체 활성**

[0374] 임의의 항-소르틸린 항체의 특정 양상에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 소르틸린의 세포 표면 수준, 소르틸린의 세포내 수준, 및/또는 소르틸린의 총 수준)을 저하시키고; 프로그램된 수준 (예를 들어, 프로그램된 세포의 수준 및/또는 프로그램된 세포의 수준)을 증가시키고; 프로그램된 수준과 소르틸린 간의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제함을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 소르틸린 단백질의 하나 이상의 활성을 억제할 수 있다. 본원에서 고려되는 바와 같이, 본 개시내용의 항-소르틸린은 본 개시내용의 프로-뉴트로핀 (프로-뉴트로핀-3, 프로-뉴트로핀-4/5, 프로-NGF, 프로-BDNF, 등), 본 개시내용의 뉴트로핀 (뉴트로핀-3, 뉴트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소르틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및 수용체 연관 단백질 (RAP) 중 하나 이상과의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제하거나, PCSK9의 분비를 저하시키거나 베타 아밀로이드 펩티드의 생성을 저하시킴을 포함하지만 이에 제한되지 않는 소르틸린 단백질의 추가의 활성을 억제할 수 있다.

[0375] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 항-소르틸린 항체를 제공하고, 여기서, (a) 상기 항-소르틸린 항체는 프로그램된 세포의 수준을 증가시키거나, 소르틸린의 세포 수준을 저하시키거나, 소르틸린과 프로그램된 세포 간의 상호작용을 억제하거나 이의 임의의 조합을 수행하고; (b) 상기 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 세포 표면 수준을 저하시키거나, 프로그램된 세포의 수준을 증가시키거나, 소르틸린과 프로그램된 세포 간의 상호작용을 억제하

거나, 이의 임의의 조합을 수행하고; (c) 상기 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 세포 표면 수준을 저하시키거나, 소르틸린의 세포내 수준을 저하시키거나, 소르틸린의 총 수준을 저하시키거나, 이의 임의의 조합을 수행하고; (d) 상기 항-소르틸린 항체는 소르틸린 분해, 소르틸린 절단, 소르틸린 내재화, 소르틸린 하향 조절, 또는 이의 임의의 조합을 유도하고; (e) 상기 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 세포 수준을 저하시키고, 소르틸린과 프로그래놀린 간의 상호작용을 억제하고; (f) 상기 항-소르틸린 항체가 소르틸린의 세포 수준을 저하시키고, 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시키고/시키거나; (g) 상기 항-소르틸린 항체는 프로그래놀린의 유효 농도를 증가시킨다.

[0376] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 항-소르틸린 항체를 제공하고, 여기서 상기 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 세포 표면 수준을 저하시키거나, 프로그래놀린의 세포외 수준을 증가시키거나, 소르틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합을 수행한다.

[0377] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 (a) 유동 세포측정에 의한 측정시, 150 pM 미만의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유동 세포 측정에 의한 측정시, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 50% 초과, 0.63 nM IgG에서 약 80% 초과, 또는 150 nM IgG에서 약 69% 초과까지 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; 표준 ELISA에 의한 측정시, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.13배 초과, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.22배 초과까지 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; 유동 세포측정에 의한 측정시, .325 nM 미만의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유동 세포측정에 의한 측정시, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 88% 초과, 또는 150 nM IgG에서 약 27.5% 초과까지 소르틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (f) 이들의 임의의 조합을 수행한다.

[0378] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 (a) 유동 세포측정에 의한 측정시, 681 pM 미만의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유동 세포 측정에 의한 측정시, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 40% 초과, 0.6 nM IgG에서 약 29% 초과, 또는 150 nM IgG에서 약 62% 초과까지 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (c) 표준 ELISA에 의한 측정시, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 초과, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 초과까지 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; (d) 유동 세포측정에 의한 측정시, 0.751 nM 미만의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유동 세포측정에 의한 측정시, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 90% 초과, 또는 150 nM IgG에서 약 95% 초과까지 소르틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (f) 이들의 임의의 조합을 수행한다.

[0379] 소르틸린 수준 저하

[0380] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 세포의 표면 상에 발현된 본 개시내용의 소르틸린 단백질에 결합하고 표면-발현된 소르틸린 단백질에 결합한 후 본 개시내용의 하나 이상의 소르틸린 활성을 조절 (예를 들어, 유도 또는 억제)한다.

[0381] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 시험관내 소르틸린의 세포 수준을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 생체내 (예를 들어, 개체의 뇌 및/또는 말초 기관에서) 소르틸린의 세포 수준을 저하시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 소르틸린의 세포 수준 저하는 소르틸린의 세포 표면 수준 저하를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 항-소르틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 분석법 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM)에서 및/또는 소르틸린의 세포 표면 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 감소를 유도하는 경우, 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 소르틸린의 세포 수준 저하는 소르틸린의 세포내 수준 저하를 포함한다. 본원에 고려되는 바와 같이, 항-소르틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 분석법 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 및/또는 소르틸린의 세포내 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 감소를 유도하는 경우, 소르틸린의 세포내 수준을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 소르틸린의 세포 수준 저하는 소르틸린의 총 수준 저하를 포함한다. 본원에 고려되는 바와 같이, 항-소르틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 분석법 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 및/또는 소르틸린의 총 수준에서 대

조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 감소를 유도하는 경우, 소르틸린의 총 수준을 저하시킨다.

[0382] 본원에 사용된 바와 같이, 소르틸린의 수준은 소르틸린을 암호화하는 유전자의 발현 수준; 소르틸린을 암호화하는 하나 이상의 전사체의 발현 수준; 소르틸린 단백질의 발현 수준; 및/또는 세포 내 및/또는 세포 표면에 존재하는 소르틸린 단백질의 양을 지칭할 수 있다. 유전자 발현, 전사, 해독, 및/또는 단백질 풍부 또는 국소화 수준을 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 소르틸린의 수준을 결정할 수 있다.

[0383] 소르틸린의 세포 수준은, 비제한적으로, 소르틸린의 세포 표면 수준, 소르틸린의 세포내 수준, 및 소르틸린의 총 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 소르틸린의 세포 수준 저하는 소르틸린의 세포 표면 수준 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 소르틸린의 세포 표면 수준)을 저하시키는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다: (1) 하나 이상의 소르틸린 활성의 억제 또는 감소; (2) 소르틸린의 그것의 리간드 중 하나 이상에 대한 결합을 억제 또는 감소시키는 능력; (3) 소르틸린-발현 세포에서 소르틸린 발현을 감소시키는 능력; (4) 소르틸린 단백질과 상호작용하거나 소르틸린 단백질에 결합하거나 소르틸린 단백질을 인식하는 능력; (5) 소르틸린 단백질과 특이적으로 상호작용하거나 소르틸린 단백질에 특이적으로 결합하는 능력; 및 (6) 본원에 기재되거나 고려되는 질환 또는 장애의 임의의 양상을 치료, 개선 또는 예방하는 능력.

[0384] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 하향조절을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 절단을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 내재화를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 웨딩을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 분해를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린의 탈감작을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 소르틸린을 일시적으로 활성화시키는 리간드 모방체로서 작용한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며, 소르틸린의 세포 수준 감소 및/또는 소르틸린과 하나 이상의 소르틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합) 억제를 유도하기 전에 소르틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며, 소르틸린의 분해를 유도하기 전에 소르틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소르틸린의 절단을 유도하기 전에 소르틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소르틸린의 웨딩을 유도하기 전에 소르틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소르틸린 발현의 하향조절을 유도하기 전에 소르틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소르틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소르틸린의 탈감작을 유도하기 전에 소르틸린을 일시적으로 활성화시킨다.

[0385] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린 분해를 유도함으로써 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 소르틸린의 세포 표면 수준, 소르틸린의 세포내 수준, 및/또는 소르틸린의 총 수준)을 저하시킬 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린 분해를 유도한다.

[0386] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 (예를 들어, 시험관내 측정시) 피코몰 범위의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 저하시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 680.9 pM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 72.58 pM 내지 약 680.9 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 103.6 pM 내지 약 680.9 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1pM, 또는 0.5 pM 미만이다.

[0387] 일부 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 675 pM, 650 pM, 625 pM, 600 pM, 575 pM, 550 pM, 525 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350 pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM 이하이다.

[0388] 일부 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 680.9 pM 미만이다. 일부 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 0.1 pM, 0.5 pM, 1

pM, 10 pM, 20 pM, 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 275 pM, 300 pM, 325 pM, 350 pM, 375 pM, 400 pM, 425 pM, 450 pM, 475 pM, 500 pM, 525 pM, 550 pM, 575 pM, 600 pM, 625 pM, 650 pM, 675 pM 이상이다. 즉, 항체의 EC₅₀은 약 675 pM, 650 nM, 650 pM, 625 pM, 600 pM, 575 pM, 550 pM, 525 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350 pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM의 상한치, 및 약 0.1 pM, 0.5 pM, 1 pM, 10 pM, 20 pM, 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 275 pM, 300 pM, 325 pM, 350 pM, 375 pM, 400 pM, 425 pM, 450 pM, 475 pM, 500 pM, 525 pM, 550 pM, 575 pM, 600 pM, 625 pM, 650 pM, 또는 675 pM의 독립적으로 선택된 하한치를 갖는 임의의 범위일 수 있으며, 여기서 상기 하한치는 상기 상한치보다 더 작다. 일부 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 1 pM, 2 pM, 3 pM, 4 pM, 5 pM, 6 pM, 7 pM, 8 pM, 9 pM, 10 pM, 15 pM, 20 pM, 25 pM, 30 pM, 35 pM, 40 pM, 45 pM, 50 pM, 55 pM, 60 pM, 65 pM, 70 pM, 75 pM, 80 pM, 85 pM, 90 pM, 95 pM, 100 pM, 105 pM, 110 pM, 115 pM, 120 pM, 125 pM, 130 pM, 135 pM, 140 pM, 145 pM, 150 pM, 155 pM, 160 pM, 165 pM, 170 pM, 175 pM, 180 pM, 185 pM, 190 pM, 195 pM, 또는 200 pM 중 어느 것이다.

[0389] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 150 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 EC₅₀은 약 103.6 pM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 EC₅₀은 약 72.58 pM이다.

[0390] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 1.25 nM IgG에서 약 40% 초과 또는 0.63 nM IgG에서 약 80% 초과로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 1.25 nM IgG에서 약 60.92%로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 150 nM IgG에서 약 69.3%로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 150 nM IgG에서 약 70.3%로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다.

[0391] 항체 EC₅₀ 값을 측정하는 다양한 방법은 예를 들어, 유동 세포측정에 의한 것을 포함하는, 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 인간 소르틸린을 발현시키도록 조작된 세포를 사용하여 시험관내에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 4°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 25°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 35°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 37°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 증진된 Fc 수용체 결합을 입증하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 감소된 Fc 수용체 결합을 입증하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0392] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어, S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키는데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 더 낮은 EC₅₀ (예를 들어, 시험관내에서 측정됨)으로 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 EC₅₀으로 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5

배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배 더 낮은 EC₅₀으로 소르틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 저하시킨다.

[0393] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 1.5배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 1.1배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다.

[0394] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 (a) 유동 세포측정에 의한 측정시, 681 pM 미만의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유동 세포 측정에 의한 측정시, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 40% 초과, 0.6 nM IgG에서 약 29% 초과, 또는 150 nM IgG에서 약 62% 초과까지 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (c) 표준 ELISA에 의한 측정시, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 초과, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 초과까지 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; (d) 유동 세포측정에 의한 측정시, 0.751 nM 미만의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유동 세포측정에 의한 측정시, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 90% 초과, 또는 150 nM IgG에서 약 95% 초과까지 소르틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (f) 이들의 임의의 조합을 수행한다.

[0395] 프로그래놀린 수준 증가

[0396] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 시험관내에서 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 생체내에서 (예를 들어, 개체의 뇌, 혈액, 및/또는 말초 기관에서) 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시킬 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 항-소르틸린 항체는, 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 분석법 또는 조직-기반 (예를 들어 뇌 조직-기반) 분석법에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM) 및/또는 프로그래놀린의 세포의 수준에서 대조군 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 증가를 유도하는 경우 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시킨다. 본원에 고려되는 바와 같이, 항-소르틸린 항체는, 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 분석법 또는 조직-기반 (예를 들어, 뇌 조직-기반) 분석법에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM) 및/또는 프로그래놀린의 세포 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 증가를 유도하는 경우 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시킨다.

[0397] 본원에 사용된 바와 같이, 프로그래놀린의 수준은 프로그래놀린을 암호화하는 유전자의 발현 수준; 프로그래놀린을 암호화하는 하나 이상의 전사체의 발현 수준; 프로그래놀린 단백질의 발현 수준; 및/또는 세포로부터 분비된 및/또는 세포 내에 존재하는 프로그래놀린 단백질의 양을 지칭할 수 있다. 유전자 발현, 전사, 해독, 단백질 풍부, 단백질 분비, 및/또는 단백질 국소화의 수준을 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법은 프로그래놀린의 수준을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0398] 본원에 사용된 바와 같이, 프로그래놀린 수준은, 비제한적으로, 프로그래놀린의 세포의 수준, 프로그래놀린의 세포내 수준, 및 프로그래놀린의 총 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 수준에서의 증가는 프로그래놀린의 세포의 수준의 증가를 포함한다.

[0399] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표준 ELISA에 의한 측정시, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 초과로 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표준 ELISA에 의한 측정시, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.42배로 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표준 ELISA에 의한 측정시, 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 초과로 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표준 ELISA에 의한 측정시, 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.97배로 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표준 ELISA에 의한 측정시, 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 2.29배로 프로그래놀린 분비를 증가시킨다.

[0400] 프로그래놀린 분비를 측정하는 다양한 방법은 예를 들어, ELISA에 의한 것을 포함하는, 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 인간 소르틸린을 발현하는 세포를 사용하여 시험관내에서 측정된다. 일부 구현

예에서, 프로그래놀린 분비는 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 분비는 증진된 Fc 수용체 결합을 입증하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 분비는 감소된 Fc 수용체 결합을 입증하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0401] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 프로그래놀린의 수준을 증가시키는데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 더 낮은 EC₅₀ (예를 들어, 시험관내에서 측정됨)으로 프로그래놀린의 수준 (예를 들어, 세포의 수준)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%로 프로그래놀린의 수준 (예를 들어, 세포의 수준)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배 초과로 프로그래놀린의 수준 (예를 들어, 세포의 수준)을 증가시킨다.

[0402] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 약 1.1배 초과로 프로그래놀린 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 약 1.3배 초과로 프로그래놀린 수준을 증가시킨다.

[0403] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 프로그래놀린의 유효 농도를 증가시킨다. 프로그래놀린의 유효 농도는 혈장 또는 뇌척수액 중의 프로그래놀린의 농도를 지칭한다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 유효 농도 증가는 1.5배 초과인 증가이다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 유효 농도는 7-28일 동안 증가된다.

[0404] 소르틸린과 결합 파트너 간의 상호작용 저하

[0405] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린과 프로그래놀린 간의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단 (예를 들어, 억제)하면서, 프로그래놀린 수준을 증가시키고/시키거나 소르틸린의 세포 수준을 저하시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린과 프로그래놀린 간의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단한다. 본원에 사용된 바와 같이, 항-소르틸린 항체는, 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 분석법 또는 세포-기반 배양 분석법으로 포화 항체 농도 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM)에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시키는 경우 소르틸린과 프로그래놀린 간의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단한다.

[0406] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 (예를 들어, 시험관내에서 측정시) 피코몰 범위의 절반 최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 2.2 nM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 1.22 nM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 751 pM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 325 pM 내지 약 751 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 405 pM 내지 약 751 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 588 pM 내지 약 751 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 2.2 nM, 2.1 nM, 2.0 nM, 1.9 nM, 1.8 nM, 1.7 nM, 1.6 nM, 1.5 nM, 1.4 nM, 1.3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1pM, 또는 0.5 pM 미만이다.

[0407] 일부 구현예에서, 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시키기 위한 항체의 EC₅₀은 약 2.2 nM, 2.1 nM, 2.0 nM, 1.9 nM, 1.8 nM, 1.7 nM, 1.6 nM, 1.5 nM, 1.4 nM, 1.3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0 nM, 900 pM, 800 pM,

700 pM, 600 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350 pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM 이하이다.

[0408] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 EC₅₀은 약 1.22 nM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 EC₅₀은 약 588 pM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 EC₅₀은 약 405 pM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 EC₅₀은 약 325 pM이다.

[0409] 항체 EC₅₀ 값을 측정하는 다양한 방법은 예를 들어, 유동 세포측정에 의한 것을 포함하는, 당업계에서 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시키기 위한 EC₅₀은 인간 소르틸린을 발현하는 세포를 사용하여 시험관내에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 4℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 25℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 35℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 37℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시키기 위한 EC₅₀은 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 증진된 Fc 수용체 결합을 입증하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시키기 위한 EC₅₀은 감소된 Fc 수용체 결합을 입증하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0410] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)에 비해 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키는데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 더 낮은 EC₅₀ (예를 들어, 시험관내에서 측정됨)으로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 EC₅₀으로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배 더 낮은 EC₅₀으로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 저하시킨다.

[0411] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 1.3배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 1.8배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 1.9배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체)보다 적어도 2.3배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다.

[0412] 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 검정 또는 적합한 생체내 모델은 소르틸린과 하나 이상의 소르틸린 리간드 간의 상호작용 (예를 들어, 결합)의 억제 또는 감소를 측정하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 소르틸린 발현을 감소시킴으로써 (예를 들어, 소르틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴으로써) 소르틸린과 하나 이상의 소르틸린 리간드 간의 상호작용 (예를 들어,

결합)을 억제 또는 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 검정법 또는 세포-기반 배양 검정법을 사용하여 포화 항체 농도에서 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 이상 소르틸린과 하나 이상의 소르틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제 또는 감소시킨다.

[0413] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 50 nM IgG에서 약 90% 초과 또는 150 nM IgG에서 약 96% 초과로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 50 nM IgG에서 약 90.74%로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 150 nM IgG에서 약 96.5%로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 유동 세포측정에 의한 측정시, 150 nM IgG에서 약 96.9%로 소르틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다.

[0414] *염증 촉진 매개체의 발현 저하*

[0415] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 세포에서 발현된 소르틸린 단백질로의 결합 후 염증 촉진 매개체의 발현을 저하시킬 수 있다.

[0416] 본원에 사용된 바와 같이, 염증 촉진 매개체는 염증 반응을 유도하거나, 활성화시키거나, 촉진하거나, 또는 그렇지 않으면 저하시키는 기전에 직접적으로 또는 간접적으로 (예를 들어, 염증 촉진 신호전달 경로에 의해) 관여된 단백질이다. 염증 촉진 매개체를 동정하고 특징 분석하기 위한 당업계에서 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다.

[0417] 염증 촉진 매개체의 예는, 비제한적으로, 사이토킨, 예를 들어, I형 및 II형 인터페론, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , IL-8, CRP, IL-20 패밀리 일원, IL-33, LIF, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 CRP를 포함한다. 염증 촉진 매개체의 추가 예는, 제한 없이, 케모킨, 예를 들어, CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5를 포함한다.

[0418] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 염증 촉진 매개체, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5의 기능적 발현 및/또는 분비를 저하시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 염증 촉진 매개체의 저하된 발현은 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교 세포에서 일어난다. 저하된 발현은, 제한 없이, 유전자 발현의 저하, 전사 발현의 저하, 또는 단백질 발현의 저하를 포함할 수 있다. 유전자, 전사체 (예를 들어, mRNA) 및/또는 단백질 발현을 결정하기 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 노던 블롯 분석을 사용하여 염증 촉진 매개체 유전자 발현 수준을 결정할 수 있고, RT-PCR을 사용하여 염증 촉진 매개체 전사 수준을 결정할 수 있고, 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 염증 촉진 매개체 단백질 수준을 결정할 수 있다.

[0419] 본원에 사용된 바와 같이, 염증 촉진 매개체는 본 개시내용의 효능제 항-소르틸린 항체와 같은 소르틸린 제제로 처리된 대상체의 하나 이상의 세포에서의 그것의 발현이 효능제 항-소르틸린 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서 발현된 동일한 염증 촉진 매개체의 발현보다 많으면 발현을 저하시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 염증 촉진 매개체 발현을 예를 들어, 항-소르틸린 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 염증 촉진 매개체 발현과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도

190%, 또는 적어도 200%로 저하시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 염증 촉진 매개체 발현을 예를 들어, 항-소르틸린 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 염증 촉진 매개체 발현과 비교하여, 적어도 1.5배, 적어도 1.6배, 적어도 1.7배, 적어도 1.8배, 적어도 1.9배, 적어도 2.0배, 적어도 2.1배, 적어도 2.15배, 적어도 2.2배, 적어도 2.25배, 적어도 2.3배, 적어도 2.35배, 적어도 2.4배, 적어도 2.45배, 적어도 2.5배, 적어도 2.55배, 적어도 3.0배, 적어도 3.5배, 적어도 4.0배, 적어도 4.5배, 적어도 5.0배, 적어도 5.5배, 적어도 6.0배, 적어도 6.5배, 적어도 7.0배, 적어도 7.5배, 적어도 8.0배, 적어도 8.5배, 적어도 9.0배, 적어도 9.5배, 또는 적어도 10배로 저하시킬 수 있다.

[0420] 일부 구현예에서, 상기 구현예 중 어느 것에 따른 항-소르틸린 항체는 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같은 임의의 특성을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다:

[0421] (1) 항-소르틸린 항체 결합 친화성

[0422] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 해리 상수 (K_d)가 $< 1 \mu M$, $< 100 nM$, $< 10 nM$, $< 1 nM$, $< 0.1 nM$, $< 0.01 nM$, 또는 $< 0.001 nM$ (예를 들어, $10^{-8} M$ 이하, 예를 들어, $10^{-8} M$ 내지 $10^{-13} M$, 예를 들어, $10^{-9} M$ 내지 $10^{-13} M$)이다.

[0423] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표적 항원 (예를 들어, 인간 소르틸린 또는 포유동물 소르틸린)에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화성을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 항원 (예를 들어, 인간 소르틸린 또는 포유동물 소르틸린)에 대한 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 결합 친화성은 해리 상수, K_D 로 측정된다. 해리 상수는 형광 활성화 세포 분류 (FACS), 유세포 분석법, 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 바이오층 간섭계법 (참조, 예를 들어, ForteBio의 Octet System), 메조 스케일 디스커버 (meso scale discover) (참조, 예를 들어, MSD-SET), 등온 적정 열량 측정법 (ITC), 시차 주사 열량 측정법 (DSC), 원이색법 (CD: circular dichroism), 흐름 정지 분석 (stopped-flow analysis), 및 비색 또는 형광 단백질 용융 분석; 또는 세포 결합 검정과 같은 임의의 생화학적 또는 생물물리학적 기술을 포함한 임의의 분석 기술을 통해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 소르틸린의 K_D 는 대략 $25^\circ C$ 의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서, 해리 상수 (K_D)는, 예를 들어, FACS 또는 바이오층 간섭계법 검정을 사용하여 $4^\circ C$ 또는 실온에서 측정될 수 있다.

[0424] 일부 구현예에서, 소르틸린에 대한 K_D 는 대략 $4^\circ C$ 의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서, K_D 는 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, K_D 는 2가 항체 및 단량체 재조합 소르틸린 단백질을 사용하여 결정된다.

[0425] 특정 구현예에서, 인간 소르틸린, 포유동물 소르틸린, 또는 둘 모두에 대한 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 K_D 는 본 원에 기재된 FACS를 사용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 인간 소르틸린, 포유동물 소르틸린, 또는 둘 모두에 대한 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 K_D 는 본원에 기재된 바이오층 간섭계법을 사용하여 측정된다.

[0426] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 서열번호 56의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소르틸린 항체보다 최대 2.5배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가지며, 여기서 K_D 는 FACS로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 약 $1.10E-8 M$ 내지 약 $4.68E-10 M$ (여기서, K_D 는 FACS로 결정됨), 또는 약 270 내지 약 2910 pM (여기서, K_D 는 바이오-층 간섭계법으로 결정됨) 범위의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0427] 특정 구현예에서, 인간 소르틸린, 포유동물 소르틸린, 또는 둘 모두에 대한 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 K_D 는 100 nM 미만, 90 nM 미만, 80 nM 미만, 70 nM 미만, 60 nM 미만, 50 nM 미만, 40 nM 미만, 30 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 9 nM 미만, 8 nM 미만, 7 nM 미만, 6 nM 미만, 5 nM 미만, 4 nM 미만, 3 nM 미만, 2 nM 미만, 1 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.09 nM 미만, 0.08 nM 미만, 0.07 nM 미만, 0.06 nM 미만, 0.05 nM 미만, 0.04 nM 미만, 0.03 nM 미만, 0.02 nM 미만, 0.01 nM 미만, 0.009 nM 미만, 0.008 nM 미만, 0.007 nM 미만, 0.006 nM 미만, 0.005 nM 미만, 0.004 nM 미만, 0.003 nM 미만, 0.002 nM 미만, 0.001 nM 미만, 또는 0.001 nM 미만일 수 있다.

[0428] 인간 소르틸린, 포유동물 소르틸린, 또는 둘 모두에 대한 항-소르틸린 항체의 해리 상수 (K_D)는 10 nM 미만, 9.5 nM 미만, 9 nM 미만, 8.5 nM 미만, 8 nM 미만, 7.5 nM 미만, 7 nM 미만, 6.9 nM 미만, 6.8 nM 미만, 6.7

nM 미만, 6.6 nM 미만, 6.5 nM 미만, 6.4 nM 미만, 6.3 nM 미만, 6.2 nM 미만, 6.1 nM 미만, 6 nM 미만, 5.5 nM 미만, 5 nM 미만, 4.5 nM 미만, 4 nM 미만, 3.5 nM 미만, 3 nM 미만, 2.5 nM 미만, 2 nM 미만, 1.5 nM 미만, 1 nM 미만, 0.95 nM 미만, 0.9 nM 미만, 0.89 nM 미만, 0.88 nM 미만, 0.87 nM 미만, 0.86 nM 미만, 0.85 nM 미만, 0.84 nM 미만, 0.83 nM 미만, 0.82 nM 미만, 0.81 nM 미만, 0.8 nM 미만, 0.75 nM 미만, 0.7 nM 미만, 0.65 nM 미만, 0.64 nM 미만, 0.63 nM 미만, 0.62 nM 미만, 0.61 nM 미만, 0.6 nM 미만, 0.55 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.45 nM 미만, 0.4 nM 미만, 0.35 nM 미만, 0.3 nM 미만, 0.29 nM 미만, 0.28 nM 미만, 0.27 nM 미만, 0.26 nM 미만, 0.25 nM 미만, 0.24 nM 미만, 0.23 nM 미만, 0.22 nM 미만, 0.21 nM 미만, 0.2 nM 미만, 0.15 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.09 nM 미만, 0.08 nM 미만, 0.07 nM 미만, 0.06 nM 미만, 0.05 nM 미만, 0.04 nM 미만, 0.03 nM 미만, 0.02 nM 미만, 0.01 nM 미만, 0.009 nM 미만, 0.008 nM 미만, 0.007 nM 미만, 0.006 nM 미만, 0.005 nM 미만, 0.004 nM 미만, 0.003 nM 미만, 0.002 nM 미만, 또는 0.001 nM 미만일 수 있다.

[0429] 특정 구현예에서, 소르틸린에 대한 항체의 해리 상수 (K_D)는, 예를 들어 K_D 가 FACS로 결정되는 경우 약 0.560 nM 내지 약 1.63 nM이다. 특정 구현예에서, 소르틸린에 대한 항체의 해리 상수 (K_D)는, 예를 들어 K_D 가 바이오층간섭계법으로 결정되는 경우, 약 0.270 nM 내지 약 2.910 nM이다. 일부 구현예에서, 항체는 약 0.36 nM 내지 약 0.43 nM 범위, 또는 1.02 nM 미만의 인간 소르틸린, 마우스 소르틸린, 또는 둘 모두에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 해리 상수는 1.02 nM 미만이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 .560 nM 이하의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다.

[0430] 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .560 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .423 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .365 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .344 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .298 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .270 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 약 .260 nM의 인간 소르틸린에 대한 해리 상수를 갖는다.

[0431] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 대조군 항-소르틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소르틸린 항체)보다 더 낮은 소르틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표적에 대한 대조군 항-소르틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소르틸린 항체)의 K_D 보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 표적 (예를 들어, 인간 소르틸린)에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 표적에 대한 대조군 항-소르틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소르틸린 항체)의 K_D 보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 600배, 적어도 약 700배, 적어도 약 800배, 적어도 약 900배, 또는 적어도 약 1000배 더 낮은 표적 (예를 들어, 인간 소르틸린)에 대한 K_D 를 갖는다.

[0432] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 적어도 100배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 적어도 50배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 적어도 10배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 적어도 5배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 적어도 2배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다.

[0433] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 약 2.79배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소르틸린 항체보다 약 2.05배 더 낮은 인간 소르틸린에 대한 K_D 를 갖는다.

[0434] (2) 항체 단편

[0435] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은, 비제한적으로, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함한다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 문헌 (Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003))를 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어, WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5571894 및 5587458을 참조한다. 샬비지 (salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의에 대해서는, 미국 특허 번호 5869046을 참조한다.

[0436] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP404097; WO 1993/01161; 문헌 (Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003))을 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디도 문헌 (참조: Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003))에 기재되어 있다. 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6248516을 참조).

[0437] 항체 단편은, 비제한적으로, 온전한 항체의 단백질분해 소화뿐만 아니라 본원에 기재된 재조합 숙주 세포 (예를 들어, 이. 콜라이 또는 파아지)에 의한 생산을 포함하는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0438] 일부 구현예에서, 항체 단편은 제2 소르틸린 항체 및/또는 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 함께 사용된다: 아밀로이드 베타 또는 이의 단편, 타우 (Tau), IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 루이소체, 심방나트륨 이노 인자, 섬 아밀로이드 폴리펩티드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 켈슬린, 케라토포피텔린, 시스타틴, 면역글로블린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 해독 생성물, 디펩티드 반복체 (DPR) 펩티드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩티드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩티드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩티드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩티드, 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩티드 및 이들의 임의의 조합.

[0439] (3) 키메라성 및 인간화된 항체

[0440] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 키메라성 항체이다. 특정 키메라성 항체가, 예를 들어, 미국 특허 번호 4816567에 기재되어 있다. 하나의 예에서, 키메라성 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예를 들어, 몽키로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라성 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 것으로부터 변화된 "부류 전환된" 항체이다. 키메라성 항체는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0441] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키도록 인간화된다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 인간에서 실질적으로 비-면역원성이다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 인간화된 항체가 유래되는 또 다른 종의 항체와 실질적으로 동일한 표적에 대한 친화성을 갖는다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5530101, 5693761; 5693762; 및 5585089를 참조한다. 특정 구현예에서, 면역원성을 감소시키면서 항원 결합 도메인의 고유 친화성을 감소시키지 않고 변형될 수 있는 항체 가변 도메인의 아미노산이 동정된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5766886 및 5869619를 참조한다. 일반적으로, 인간화된 항체는 HVR (또는 이의 일부)이 비-인간 항체로부터 유래되고, FR (또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 선택적으로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체의 일부 FR 잔기는, 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 복원 또는 개선하기 위해 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0442] 인간화된 항체 및 그것의 제조 방법은, 예를 들어, 문헌 (Almagro 등 *Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008))에서 검토되며, 예를 들어, 하기에 추가로 기재되어 있다: 미국 특허 번호 5821337, 7527791, 6982321, 및 7087409. 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 비제한적으로 하기를 포함한다: "최상의-적합" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들어, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들어, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); 및 Presta 등, *J. Immunol.* 151 :2623 (1993)); 인간 성숙 (체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (참조, 예를 들어, Almagro and Fransson *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들어, Baca 등 *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) and Rosok 등 *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0443] (4) 인간 항체

[0444] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌 (van Dijk 등 *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001) 및 Lonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008))에 기재되어 있다.

[0445] 인간 항체는 항원 켈런지에 반응하여 인간 가변 영역을 갖는 온전한 인간 항체 또는 온전한 항체를 생산하도록 변형된 유전자좌가 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 마우스가 마우스 항체의 부재 하에 인간 항체를 생산할 것으로 예상하면서, 인간 Ig 유전자좌의 큰 단편으로 마우스 항체 생산이 결핍된 마우스 균주를 조작할 수 있다. 큰 인간 Ig 단편은 큰 가변 유전자 다양성뿐만 아니라 항체 생산 및 발현의 적절한 조절을 보존할 수 있다. 항체 다양화 및 선택을 위한 마우스 기구 및 인간 단백질에 대한 면역학적 내성의 결여를 이용함으로써, 이들 마우스 균주에서 재생된 인간 항체 레퍼토리는 인간 항원을 포함하여 임의의 관심 항원에 대해 높은 친화성 전장 인간 항체를 산출할 수 있다. 하이브리도마 기술을 사용하여, 원하는 특이성을 갖는 항원-특이적 인간 MAb가 생산되고 선택될 수 있다. 특정 예시적인 방법이 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 5545807, EP 546073, 및 EP 546073. 또한, 예를 들어, XENOMOUSE™ 기술을 설명하는 미국 특허 번호 6075181 및 6150584; HUMAB® 기술을 설명하는 미국 특허 번호 5770429; K-M MOUSE® 기술을 설명하는 미국 특허 번호 7041870, 및 VELOCIMOUSE® 기술을 설명하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900을 참고한다. 그와 같은 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터의 인간 가변 영역은, 예를 들어, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0446] 인간 항체는 또한, 하이브리도마-기반 방법으로 제조될 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되었다. (참조, 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.* 133:3001 (1984) 및 Boerner 등 *J. Immunol.* 147:86 (1991)). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체도 하기에 기재되어 있다: Li 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1 03:3557-3562 (2006). 추가 방법은, 예를 들어, 하기에 기재된 것을 포함한다: 미국 특허 번호 7189826 (하이브리도마 세포주로부터 모노클로날 인간 IgM 항체의 생산을 설명함). 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 또한 문헌 (Vollmers 등 *Histology and Histopathology* 20(3) :927-937 (2005) 및 Vollmers 등 *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 27(3):185-91 (2005))에 기재되어 있다. 인간 항체는 또한, 인간-유래 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 분리함으로써 생성될 수 있다. 이어서, 그와 같은 가변 도메인 서열은 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기술은 하기 기재되어 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기술은 하기 기재되어 있다.

[0447] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 시험관내 방법 및/또는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합 라이브러리의 스크리닝에 의해 단리된 인간 항체이다. 적합한 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 파지 디스플레이 (CAT, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion (이전에 Proliferon), Affimed) 리보솜 디스플레이 (CAT), 효모-기반 플랫폼 (Adimab) 등. 특정 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이어서 문헌 (Winter 등 *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994))에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, 파아지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 목적하는 결합 특성을 갖는 항체에 대해 그와 같은 라이브러리를 스크리닝하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 또한 문헌 (Sidhu 등 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004; Lee 등 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004; Fellouse *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 및 Lee 등 *J. Immunol. Methods* 284(-2):1 19-132 (2004))을 참조한다. 파아지는 전형적으로 단일-쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편

으로서 항체 단편을 나타낸다. 번역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브 (naive) 레퍼토리를 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝하여 문헌 (Griffiths 등 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993))에 기재된 바와 같이 번역화 없이 광범위한 비-자가 및 자가-항원에 대한 단일의 항체 공급원을 제공할 수 있다. 마지막으로, 나이브 라이브러리는 또한, 문헌 (Hoogenboom 등 *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992)에 기재된 바와 같이, 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고, 매우 가변적인 HVR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 달성하기 위해 랜덤 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용함으로써 합성적으로 제조될 수 있다. 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 미국 특허 번호 5750373, 및 미국 특허 공개 번호 2007/0292936 및 2009/0002360. 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체는 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0448] (5) Fc 영역을 포함하는 불변 영역

[0449] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 이소타입이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다.

[0450] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 IgG2 이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하나 이상의 소르틸린 활성을 유도하거나 Fc 수용체에 독립적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다.

[0451] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 IgG1 이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다.

[0452] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 IgG4 이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다.

[0453] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 하이브리드 IgG2/4 이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2의 EU 넘버링에 따른 아미노산 118 내지 260 및 인간 IgG4의 EU 넘버링에 따른 아미노산 261-447을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

[0454] 일부 구현예에서, Fc 영역은 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 포함하는 상응하는 항체와 비교하여 보체를 활성화시키지 않고 클러스터링을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 항체에 특이적으로 결합되는 표적의 하나 이상의 활성을 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 소르틸린에 결합한다.

[0455] 이펙터 기능을 변형시키고/시키거나 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 변형시키는 것도 바람직할 수 있다. 예를 들어, 불변 영역 상의 Fc 수용체 결합 부위는 항체-의존성 세포-매개된 세포독성을 감소시키기 위해 Fc γ RI, Fc γ RII, 및/또는 Fc γ RIII와 같은 특정 Fc 수용체에 대한 결합 친화성을 제거하거나 감소시키도록 변형되거나 돌연변이될 수 있다. 일부 구현예에서, 이펙터 기능은 항체의 Fc 영역의 (예를 들어, IgG의 CH2 도메인에서) N-글리코실화를 제거함으로써 손상된다. 일부 구현예에서, 이펙터 기능은 WO 99/58572 및 문헌(Armour 등 *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy 등 *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000))에 기재된 바와 같이 인간 IgG의 233-236, 297, 및/또는 327-331과 같은 영역을 변형시킴으로써 손상된다. 다른 구현예에서, 항체 의존성 세포-매개된 세포독성 및 항체-의존성 세포 식세포작용을 포함하는 체액성 반응을 활성화시키지 않으면서 인접 세포 상의 소르틸린 항체의 클러스터링을 증가시키기 위해 ITIM-함유 Fc γ RIIb (CD32b)에 대한 발견 선택성을 증가시키기 위한 이펙터 기능을 변형시키기 위해 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다.

[0456] 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어, 미국 특허 5739277에 기재된 바와 같이 셀비지 수용체 결합 에피토프를 항체 (특히 항체 단편) 내로 혼입시킬 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "셀비지 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자 (예를 들어, IgG1, IgG2,

IgG₃, 또는 IgG₄)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다. 다른 아미노산 서열 변형.

[0457] (6) 다중특이적 항체

[0458] 다중특이적은 동일한 또는 또 다른 폴리펩티드 (예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 소르틸린 폴리펩티드) 상의 것을 포함하는, 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 항체이다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 삼중특이적 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 사중특이적 항체일 수 있다. 그와 같은 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, F(ab')₂ 이중특이적 항체)으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 소르틸린 상의 제1 부위에 결합하는 제1 항원 결합 영역을 포함하고, 소르틸린 상의 제2 부위에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 소르틸린에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 제2 폴리펩티드에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함한다.

[0459] 소르틸린에 결합하는, 본원에 기재된 항체의 6개의 HVR을 포함하는 제1 항원 결합 영역, 및 제2 폴리펩티드에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 다중특이적 항체가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제1 항원 결합 영역은 본원에 기재된 항체의 V_H 또는 V_L을 포함한다.

[0460] 다중특이적 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 a) 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원; (b) 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지단백질 수용체 관련 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, 라마 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페네트라틴, 폴리-아르기닌 펩티드, 안지오웍 펩티드, 및 ANG1005로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원; (c) 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구체 단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독물 72), c9RAN 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이소체, 심방나트륨 이뇨 인자, 섬 아밀로이드 폴리펩티드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 켈술린, 케라토포피렐린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩티드 반복체 (DPR) 펩티드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩티드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩티드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩티드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩티드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩티드로부터 선택된 질환-유발 단백질; (d) 면역 세포에서 발현된 리간드 및/또는 단백질 (여기서, 상기 리간드 및/또는 단백질은 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 및 포스포타일세린으로부터 선택됨); 및/또는 (e) 하나 이상의 종양 세포에서 발현되는 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질, 및 이들의 임의의 조합이다.

[0461] 혈액-뇌 장벽을 통한 수송을 용이하게 하는 수많은 항원이 당해 분야에 공지되어 있다 (참조, 예를 들어, Gabathuler R. *Neurobiol. Dis.* 37:48-57 (2010)). 그와 같은 제2 항원은, 비제한적으로, 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), CRM197 (디프테리아 독소의 무독성 돌연변이체)을 포함하는 디프테리아 독소 수용체, 라마 단일 도메인 항체 예를 들어 TMEM 30(A) (플립파아제), 단백질 형질도입 도메인 예를 들어 TAT, Syn-B, 또는 페네트라틴, 폴리-아르기닌 또는 일반적으로 양으로 하전된 펩티드, 안지오웍 펩티드 예를 들어 ANG1005 (참조, 예를 들어, Gabathuler, 2010), 및 혈액-뇌 장벽 내피 세포가 풍부한 다른 세포 표면 단백질 (참조, 예를 들어, Daneman 등 *PLoS One* 5(10):e13741 (2010))을 포함한다.

[0462] 다가 항체는 소르틸린 항원뿐만 아니라 비제한적으로 추가 항원 Aβ 펩티드, 항원 또는 α-시누클레인 단백질 항원 또는, 타우 단백질 항원 또는, TDP-43 단백질 항원 또는, 프리온 단백질 항원 또는, 헌팅틴 단백질 항원, 또는 RAN, 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR)으로 구성된 디펩티드 반복체, (DPR 펩티드)를 포함하는 번역 생성물 항원, 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자 수용체를 인식할 수 있다. 트랜스페린 수용체 또는 임의의 다른 항원은 혈액 뇌 장벽을 통한 항체 전달을 용이하게 한다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 트랜스페린이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 타우이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 Aβ이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 TREM2이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 α-시누클레인이다.

[0463] 다가 항체는 적어도 하나의 폴리펩티드 쇄 (및 바람직하게는 2개의 폴리펩티드 쇄)를 함유하며, 여기서 상기 폴

리펩티드 쇠 또는 쇠들은 2개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드 쇠 또는 쇠들은 $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$ 를 포함할 수 있으며, 여기서 VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 하나의 폴리펩티드 쇠이고, X1 및 X2는 아미노산 또는 폴리펩티드이고, n은 0 또는 1이다. 유사하게, 상기 폴리펩티드 쇠 또는 쇠들은 V_H-C_H1 -가요성 링커- V_H-C_H1-Fc 영역 쇠; 또는 $V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc$ 영역 쇠를 포함할 수 있다. 본원의 다가 항체는 바람직하게는 적어도 2개 (및 바람직하게는 4개)의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 본원의 다가 항체는, 예를 들어, 약 2 내지 약 8개의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 여기서 고려되는 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 임의로, CL 도메인을 추가로 포함한다.

[0464] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은, 특이성이 상이한 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 동시-발현 (참조: Milstein and Cuello *Nature* 305: 537 (1983), WO 93/08829, 및 Traunecker 등 *EMBO J.* 10:3655 (1991)), 및 "놉-인-홀 (knob-in-hole)" 조작 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 5731168)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한 WO 2013/026833 (CrossMab)을 참조한다. 다중-특이적 항체는 또한, 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기적 스티어링 효과 (electrostatic steering effect)를 조작하고 (WO 2009/089004A1); 2종 이상의 항체를 가교결합하고 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 4676980); 류신을 사용하고; 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용하고 (참조, 예를 들어, Hollinger 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)); 단일쇄 Fv (scFv) 이량체를 사용하고 (참조, 예를 들어, Gruber 등 *J. Immunol.* 152:5368 (1994)); 예를 들어, 문헌 (Tutt 등 *J. Immunol.* 147: 60 (1991))에 기재된 바와 같이 삼특이적 항체를 제조함으로써 제조될 수 있다.

[0465] "옥토퍼스 항체 (Octopus antibody)"를 포함하여, 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체가 또한 본원에 포함된다 (참조, 예를 들어, US 2006/0025576). 본원의 항체는 또한 다수의 소르틸린에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF"를 포함한다 (참조, 예를 들어, US 2008/0069820).

[0466] (7) 안정성이 개선된 항체

[0467] 제조, 저장 및 생체내 투여 동안 안정성을 개선시키기 위한 본 개시내용의 항-소르틸린 항체, 또는 이의 항체 단편의 아미노산 서열 변형이 또한 고려된다. 예를 들어, 비제한적으로, 산화 및 탈아미드화를 포함하는 다수의 경로를 통해 본 개시내용의 항체 또는 항체 단편의 분해를 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 아미노산 서열 변이체는 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 핵산에 적절한 뉴클레오타이드 변화를 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조된다. 그와 같은 변형은, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 상기 잔기 내로의 삽입 및/또는 상기 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물이 목적하는 특징 (즉, 분해에 대한 감소된 감수성)을 갖는다면, 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 최종 작제물에 도래하도록 이루어질 수 있다.

[0468] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 탈아미드화에 의해 분해되기 쉬울 수 있다. 특정 구현예에서, S-60-15 (서열번호 8)의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 탈아미드화되기 쉬울 수 있다. 탈아미드화시, S-60-15의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 Asn에서 Asp/IsoAsp로의 변화를 유발한다. 특정 구현예에서, S-60-15의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 탈아미드화를 예방하거나 감소시키기 위해 치환될 수 있다. HVR-L1 영역의 아스파라긴 (N33) 부위에서 아미노산 치환을 갖는 S-60-15의 비제한적이고 예시적인 아미노산 서열 변이체는 S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], 또는 S-60-15.17 [N33L]을 포함한다.

[0469] (8) 항체 변이체

[0470] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0471] (i) 치환, 삽입, 및 결실 변이체

[0472] 본원에 제공된 임의의 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 그와 같은 변형은, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내의 잔

기로부터의 결실 및/또는 상기 잔기 내로의 삽입 및/또는 상기 잔기의 치환을 포함한다.

[0473] [표 1] 아미노산 치환

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

[0474]

[0475] 항체의 생물학적 성질에서 실질적인 변형은 (a) 치환의 영역에서, 예를 들어, 시트 또는 나선 형태로서의 폴리펩티드 골격의 구조, (b) 상기 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 것에 대한 이들의 효과가 현저히 상이한 치환을 선택함으로써 달성된다. 천연적으로 발생하는 잔기는 일반적인 측쇄 성질에 기반하여 하기의 군으로 나뉜다:

[0476] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0477] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0478] (3) 산성: Asp, Glu;

[0479] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0480] (5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및

[0481] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0482] 예를 들어, 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원의 또 다른 부류의 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 그와 같은 치환된 잔기는, 예를 들어, 비-인간 항체와 상동성인 인간 항체의 영역, 또는 분자의 비-상동성 영역으로 도입될 수 있다.

[0483] 특정 구현예에 따르면, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 항체를 변경함에 있어서, 아미노산의 수치 지수 (hydropathic index)가 고려될 수 있다. 각 아미노산에는 그것의 소수성 및 전하 특성에 기초하여 수치 지수가 부여되었다. 그것은 다음과 같다: 이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/

시스틴 (+2.5); 메티오닌 (+1.9); 알라닌 (+1.8); 글리신 (-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판 (-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (-1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파르테이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 라이신 (-3.9); 및 아르기닌 (-4.5).

- [0484] 단백질에 상호적인 생물학적 기능을 부여하는데 있어서 수치 아미노산 지수의 중요성은 당해 분야에서 이해된다 (Kyte 등 *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982)). 특정 아미노산은 유사한 수치 지수 또는 스코어를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있으며 여전히 유사한 생물학적 활성을 유지하는 것으로 알려져 있다. 특정 구현예에서, 수치 지수에 기반하여 변화시키는데 있어서, 수치 지수가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 특정 구현예에서, ± 1 이내인 것이 포함되며, 특정 구현예에서, ± 0.5 이내인 것이 포함된다.
- [0485] 특히 생성된 생물학적 기능성 단백질 또는 펩티드가 본 경우에서와 같이 면역학적 구현예에서 사용되도록 의도된 경우, 유사 아미노산의 치환은 친수성에 기초하여 효과적으로 이루어질 수 있음이 당해 분야에서 또한 이해된다. 특정 구현예에서, 인접한 아미노산의 친수성에 의해 좌우되는, 단백질의 가장 큰 국소 평균 친수성은 그것의 면역원성 및 항원성, 즉, 단백질의 생물학적 특성과 관련이 있다.
- [0486] 이들 아미노산 잔기에는 하기 친수성 값이 배정되었다: 아르기닌 (+3.0); 라이신 (+3.0 \pm 1); 아스파르테이트 (+3.0 \pm 1); 글루타메이트 (+3.0 \pm 1); 세린 (+0.3); 아스파라긴 (+0.2); 글루타민 (+0.2); 글리신 (0); 트레오닌 (-0.4); 프롤린 (-0.5 \pm 1); 알라닌 (-0.5); 히스티딘 (-0.5); 시스테인 (-1.0); 메티오닌 (-1.3); 발린 (-1.5); 류신 (-1.8); 이소류신 (-1.8); 티로신 (-2.3); 페닐알라닌 (-2.5) 및 트립토판 (-3.4). 특정 구현예에서, 유사한 친수성 값에 기반하여 변화시키는데 있어서, 친수성 값이 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함되며, 특정 구현예에서, ± 1 이내의 것이 포함되고, 특정 구현예에서, ± 0.5 이내의 것이 포함된다. 친수성에 기반하여 1차 아미노산 서열로부터의 에피토프를 식별할 수도 있다. 이들 영역은 "에피토프 코어 영역"으로도 지칭된다.
- [0487] 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 그와 같은 변경이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화성을 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본 명세서에 제공된 보존적 치환)이 HVR에 이루어질 수 있다. 그와 같은 변경은, 예를 들어, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부에 존재할 수 있다. 상기 제공된 변이체 VII 및 VI 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR은 변경되지 않거나 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.
- [0488] 아미노산 서열 삽입은 단일 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기에서 수백 또는 그 이상의 잔기를 포함하는 폴리펩티드까지의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합체를 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 효소 (예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드로의 융합을 포함한다.
- [0489] 항체의 적절한 형태를 유지하는데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 또한, 일반적으로 세린으로 치환되어 분자의 산화 안정성을 개선시키고 비정상적인 가교결합을 방지할 수 있다. 반대로, 시스테인 결함(들)은 안정성 (특히 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우)을 개선시키기 위해 항체에 첨가될 수 있다.
- [0490] (ii) *글리코실화 변이체*
- [0491] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 항체에 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.
- [0492] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. N-연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. X가 프롤린을 제외한 임의의 아미노산인, 트리펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소 부착을 위한 인지 서열이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이들 트리펩티드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결된 글리코실화는 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로 세린 또는 트레오닌에 당류 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스, 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭하지만, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신도 사용될 수 있다.
- [0493] 항체에 대한 글리코실화 부위의 첨가는 (N-연결된 글리코실화 부위의 경우) 상기 기재된 트리펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 간편하게 달성된다. 상기 변형은 또한 (O-연결된 글리코실화 부위의 경우) 최초 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 첨가하거나 치환함으로써 이

루어질 수 있다.

- [0494] 항체가 Fc 영역을 함유하는 경우, 이에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 고유 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 카바트 넘버링에 따라 일반적으로 Asn297로의 N-연결에 의해 부착된 분지형, 바이안테나리 (biantennary) 올리고당을 포함한다. 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들어, 만노오스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스, 및 시알산뿐만 아니라 바이안테나리 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 특정한 개선된 성질을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 이루어질 수 있다.
- [0495] 하나의 구현예에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코오스가 부재인 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 미국 특허 공개공보 2003/0157108 및 2004/0093621을 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코오스-결핍" 항체 변이체와 관련된 출판물의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; Okazaki 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Led 3 CHO 세포 (Ripka 등 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 2003/0157108), 및 녹아웃 세포주, 예를 들어, 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (참조, 예를 들어, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004) 및 Kanda 등 *Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006))를 포함한다.
- [0496] (iii) 변형된 불변 영역
- [0497] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체 Fc는 항체 Fc 이소타입 및/또는 변형이다. 일부 구현예에서, 항체 Fc 이소타입 및/또는 변형은 Fc 감마 수용체에 결합할 수 있다.
- [0498] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 변형된 항체 Fc는 IgG1 변형된 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 동일한 이소타입의 야생형 Fc 영역에 대해)을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A (Bolt S 등 (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A (Shields 등 (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591-6604), L234A, L235A (Hutchins 등 (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Alegre 등 (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등 (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky 등, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 규약에 따른다. 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 IgG1 이소타입이고, Fc 영역은 L234A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0499] IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 N297A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 D265A 및 N297A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 D270A 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A 및 G237A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A, L235A 및 G237A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, E233, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함)을 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E/L328F 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C226S, C229S, E233P, L234V, 및 L235A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234F, L235E 및 P331S 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 돌연변이

를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 IgG1의 불변 무거운 1 (CH1) 및 힌지 영역을 CH1로 대체하고 IgG2의 힌지 영역 (EU 넘버링에 따른 IgG2의 아미노산 118-230)을 카파 경쇄로 대체하는 것을 포함한다.

[0500] IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 갖는 상응하는 항체와 비교하여 보체를 활성화시키지 않고 항체 클러스터링을 증가시키는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 따라서, IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 Fc 영역을 포함하는 항체이며, 여기서 항체는 E430G 위치에서의 아미노산 치환 및 EU 넘버링에 따른 L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서 Fc 영역에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, L243A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0501] IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 보체 활성화를 제거하기 위해, EU 넘버링 규약에 따라서, A330L 돌연변이 (Lazar 등 Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010 (2006)), 또는 L234F, L235E, 및/또는 P331S 돌연변이 중 하나 이상 (Sazinsky 등 Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172 (2008))을 추가로 본 명세서에서 포함할 수 있고 이와 조합될 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 A330L, A330S, L234F, L235E, 및/또는 P331S 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 증진시키기 위해 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함))을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, 및/또는 S440W 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0502] 본 개시내용의 다른 양상은 변형된 불변 영역 (즉, Fc 영역)을 갖는 항체에 관한 것이다. 표적화된 수용체를 활성화시키기 위해 FcγR 수용체에 대한 결합에 의존하는 항체는 FcγR 결합을 제거하도록 조작된 경우 그것의 작용제 활성을 상실할 수 있다 (참조, 예를 들어, Wilson 등 Cancer Cell 19:101-113 (2011); Armour 등 Immunology 40:585-593 (2003); 및 White 등 Cancer Cell 27:138-148 (2015)). 이와 같이, 항체가 인간 IgG2 이소타입 (CH1 및 힌지 영역)으로부터의 Fc 도메인 또는 억제성 FcγRIIB r 수용체, 또는 이의 변이체에 우선적으로 결합할 수 있는 또 다른 유형의 Fc 도메인을 갖는 경우, 올바른 에피토프 특이성을 갖는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는 부작용을 최소화하면서 표적 항원을 활성화시킬 수 있는 것으로 사료된다.

[0503] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 변형된 항체 Fc는 IgG2 변형된 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG2 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, IgG2 변형된 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 동일한 이소타입의 야생형 Fc 영역에 대해)을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 V234A (Alegre 등 Transplantation 57:1537-1543 (1994); Xu 등 Cell Immunol, 200:16-26 (2000)); G237A (Cole 등 Transplantation, 68:563-571 (1999)); H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour 등 Eur J Immunol 29: 2613-2624 (1999); Armour 등 The Haematology Journal 1(Suppl.1):27 (2000); Armour 등 The Haematology Journal 1(Suppl.1):27 (2000)), C219S, 및/또는 C220S (White 등 Cancer Cell 27, 138-148 (2015)); S267E, L328F (Chu 등 Mol Immunol, 45:3926-3933 (2008)); 및 M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되고, 이는 EU 넘버링 규약에 따른. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 V234A 및 G237A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C219S 또는 C220S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 A330S 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0504] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C127S 아미노산 치환을 포함한다

(White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등 *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); 및 WO 2008/079246). IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소타입을 갖는다 (White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015); Lightle 등 *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); 및 WO 2008/079246).

- [0505] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C220S 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소타입을 갖는다.
- [0506] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C219S 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소타입을 갖는다.
- [0507] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 IgG2 이소타입 중쇄 불변 도메인 1(CH1) 및 힌지 영역을 포함한다 (White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 특정 구현예에서, IgG2 이소타입 CH1 및 힌지 영역은 EU 넘버링에 따른 118-230의 아미노산 서열을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체 Fc 영역은 EU 넘버링 규약에 따른 S267E 아미노산 치환, L328F 아미노산 치환, 또는 둘 모두, 및/또는 N297A 또는 N297Q 아미노산 치환을 포함한다.
- [0508] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, 및 S440W 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 증진시키기 위해 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함))를 추가로 포함할 수 있다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 A330S 및 P331S를 추가로 포함할 수 있다.
- [0509] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 IgG2/4 하이브리드 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG2/4 하이브리드 Fc는 IgG2 aa 118 내지 260 및 IgG4 aa 261 내지 447을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 H268Q, V309L, A330S, 및 P331S 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0510] IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 A330L, L234F; L235E, 또는 P331S; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함한다.
- [0511] IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 특정 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, L243A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 A330S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E345R, E430G, 및 S440Y 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0512] 본원에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 변형된 항체 Fc는 IgG4 변형된 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 동일한 이소타입의 야생형 Fc 영역에 대해)을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 EU 넘버링 규약에 따른 L235A, G237A, S229P, L236E

(Reddy 등 *J Immunol* 164:1925-1933(2000)), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택된다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 L235A, G237A, 및 E318A를 추가로 포함할 수 있다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 S228P 및 L235E를 추가로 포함할 수 있다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 S267E 및 L328F를 추가로 포함할 수 있다.

[0513] IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 항체 안정성을 개선시키기 위해 EU 넘버링 규약에 따른 S228P 돌연변이 (Angal 등 *Mol Immunol.* 30:105-108 (1993)) 및/또는 문헌 (Peters 등 *J Biol Chem.* 287(29):24525-33 (2012))에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함하고 이와 조합될 수 있다.

[0514] IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 증진시키기 위해 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함))를 추가로 포함할 수 있다.

[0515] IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L235E를 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 특정 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S, F234A, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, L243A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E345R, E430G, 및 S440Y 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0516] **핵산, 벡터, 및 숙주 세포**

[0517] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는, 예를 들어, 미국 특허 번호 4816567에 기재된 바와 같이 제조방법 및 조성물을 사용하여 생산될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체 중 어느 것을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 단리된 핵산이 제공된다. 그와 같은 핵산은 항-소르틸린 항체의 V_L 를 포함하는 아미노산 서열 및/또는 V_H 를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산을 포함하는 숙주 세포가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 하기를 포함한다 (예를 들어, 하기로 형질도입되었다): (1) 항체의 V_L 를 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 V_L 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프구 세포 (예를 들어, YO, NSO, Sp20 세포)이다. 본 개시내용의 숙주 세포는 또한, 비제한적으로, 단리된 세포, 시험관 내 배양 세포, 및 생체의 배양 세포를 포함한다.

[0518] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에서, 항-소르틸린 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 이후 회수된다.

[0519] 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 재조합적 생산을 위해, 항-소르틸린 항체를 암호화하는 핵산을 단리하고, 추가의 클로닝 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입한다. 그와 같은 핵산은 종래의 절차를 사용하여 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여) 용이하게 단리 및 서열분석될 수 있다.

[0520] 임의의 본 개시내용의 항-소르틸린 항체, 또는 이의 세포-표면 발현된 단편 또는 폴리펩티드 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 (항체 포함)를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 적합한 벡터는, 비제한적으로, 클로닝 벡터 및

발현 벡터를 포함한다. 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당해 분야에서 이용 가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하려는 숙주 세포에 따라 다양할 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자기 복제 능력을 가지며, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 보유할 수 있고/있거나 벡터를 포함하는 클론을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 보유할 수 있다. 적합한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, Bluescript (예를 들어, pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 셔틀 벡터 예를 들어, pSA3 및 pAT28을 포함한다. 이들 및 다수의 다른 클로닝 벡터는 BioRad, Stratagene 및 Invitrogen과 같은 상업적 공급업체로부터 입수된다.

[0521] 항체-암호화 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않을 때, 세균에서 생산될 수 있다. 세균에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현의 대해 (예를 들어, 미국 특허 번호 5648237, 5789199, 및 5840523). 발현 후, 항체는 세균 세포 페이스트로부터 가용성 분획으로 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.

[0522] 원핵생물에 더하여, 사상성 진균 또는 효모와 같은 진핵 미생물은 또한, 글리코실화 경로가 "인간화되어" 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생산하는 진균 및 효모 균주를 포함하는, 항체-암호화 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다 (예를 들어, Gerngross *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 및 Li 등 *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).

[0523] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한, 다세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래될 수 있다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 스포딕테라 프루기 페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해 사용될 수 있는 수많은 바칼로바이러스 균주가 동정되었다. 식물 세포 배양물도 숙주로서 사용될 수 있다 (예를 들어, 트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명하는, 미국 특허 번호 5959177, 6040498, 6420548, 7125978, 및 6417429).

[0524] 척추동물 세포도 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40 (COS-7)으로 형질전환된 몽키 콩팥 CV1 주 (line); 인간 배아 콩팥 주 (예를 들어, 문헌 (Graham 등 *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같이 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 콩팥 세포 (BHK); 마우스 세르틀리 세포 (예를 들어, 문헌 (Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 몽키 콩팥 세포 (CV1); 아프리카 녹색 몽키 콩팥 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개과 콩팥 세포 (MDCK; 버팔로 랫트 간세포 (BRL 3A); 인간 폐세포 (W138); 인간 간세포 (Hep G2); 마우스 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들어, 문헌 (Mather 등 *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주 예를 들어, Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌 (Yazaki 및 Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol.* 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003))을 참조한다.

[0525] **바이오마커**

[0526] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 CTSB와 같은 하나 이상의 리소솜 마커의 기준선 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장/또는 CSF에서)과 비교하여, 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지 하나 이상의 리소솜 마커, 예를 들어 CTSB의 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 CTSB의 기준선 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)과 비교하여 적어도 약 20%까지 CTSB (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)의 수준을 증가시킨다. 리소솜 마커의 또 다른 비제한적인 예는 N-아세틸글루코사민 키나제 (NAGK)이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 NAGK의 기준선 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장/또는 CSF에서)과 비교하여, 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지 NAGK의 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)을 증가시킨다.

[0527] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 SPP1과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 기준선 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장/또는 CSF에서)과 비교하여, 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지 하나 이상의 염증성

마커, 예를 들어 SPP1의 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 SPP1의 기준선 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)과 비교하여 적어도 약 10%까지 SPP1의 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)을 증가시킨다. 염증성 마커의 다른 예는 제한 없이 YWHAE (14-3-3 단백질 앵실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소르틸린 항체의 투여는 YWHAE (14-3-3 단백질 앵실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 또는 CD86과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 기준선 수준 (예를 들어, 전혈, 혈장 및/또는 CSF에서)과 비교하여, YWHAE (14-3-3 단백질 앵실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 또는 CD86과 같은 하나 이상의 염증성 마커의 수준을 임의의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%까지 저하시킨다.

[0528] 또한, 본원에서는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체가 투여된 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 제공된다.

[0529] 일부 구현예에서, 상기 방법은 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 및 투여받은 후 개체로부터 기원하는 샘플 중에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 하나 이상의 단백질은 CTSB 및/또는 SPP1이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플 중에 하나 이상의 단백질의 수준을 기준으로 개체 내 항-소르틸린 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액 또는 개체의 혈액으로부터 기원한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액으로부터 기원한다.

[0530] 또 다른 양상에서, 상기 방법은 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 및 투여받은 후 개체로부터 기원하는 샘플 중에서 하나 이상의 단백질의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 하나 이상의 단백질은 CTSB, SPP1, NAGK, YWHAE, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플 중에 하나 이상의 단백질의 수준을 기준으로 개체 내 항-소르틸린 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액으로부터 기원한다. 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 혈액으로부터 기원한다.

[0531] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 CTSB의 수준과 비교하여, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 CTSB의 수준 (예를 들어, 임의의 적어도 약 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지)이 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 CTSB의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 CTSB의 수준과 비교하여 적어도 약 20%까지 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0532] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 SPP1의 수준과 비교하여, 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 SPP1의 수준 (예를 들어, 임의의 적어도 약 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 100% 이상까지)이 저하되는 경우, 개체에서 활성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 SPP1의 수준이 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 SPP1의 수준과 비교하여 적어도 약 10%까지 감소되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0533] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 NAGK의 수준과 비교하여 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 NAGK의 수준 (예를 들어, 임의의 적어도 약 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지)이 증가되는 경우 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0534] 일부 구현예에서, 항-소르틸린 항체는 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받기 전 뇌척수액에서 하나 이상의 염증성 단백질의 수준과 비교하여 개체가 하나 이상의 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 후 뇌척수액에서 하나 이상의 염증성 단백질의 수준 (예를 들어, 임의의 적어도 약 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 이상까지)이 저하되는 경우, 개체에서 활성인 것으로 결정되고, 여기서, 상기 하나 이상의 염증성 단백질은 14-3-3 단백질 앵실론 (YWHAE), 동종이식편 염증 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86

(LY86), 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0535] 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 뇌척수액으로부터 기원한다.
- [0536] 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 혈액으로부터 기원한다.
- [0537] 일부 구현예에서, 단백질 하나 이상(예를 들어, CTSB, SPP1, NAGK, YWHAE, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 또는 CD86의 하나 이상)의 수준은 전혈, 혈장 및/또는 CSF의 샘플과 같은 개체로부터 수득된 샘플 중에서 측정될 수 있다. 개체로부터 수득된 샘플에서 하나 이상의 단백질(예를 들어, CTSB, SPP1, NAGK, YWHAE, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, 또는 CD86의 하나 이상)의 수준을 측정하기 위해 사용될 수 있는 방법의 비제한적인 예는 SOMASCAN 검정(참조, 예를 들어, Candia 등 (2017) Sci Rep 7, 14248), 웨스턴 블롯, 질량 분광측정, 유동 세포측정, 및 효소 연결된 면역흡착 검정(ELISA) 방법을 포함한다.
- [0538] **약제학적 조성물**
- [0539] 본원에서는 본 개시내용의 항-소르틸린 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 약제학적 제형이 제공된다.
- [0540] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 바람직하게는 사용되는 복용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이다. 본원에 기재된 항체는 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 그와 같은 제형의 예는, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사액, 흡입제, 겔, 마이크로구형체, 및 에어로졸을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체는, 목적하는 제형에 따라, 동물 또는 인간 투여용 약제학적 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 비히클인, 목적하는 약제학적으로-허용되는, 비-독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 투명성, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 포함할 수 있다.
- [0541] 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는, 비제한적으로, 아미노산(예를 들어 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 향미생물제; 항산화제(예를 들어 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제(예를 들어 보레이트, 비카보네이트, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 다른 유기산); 증량제(예를 들어 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제(예를 들어 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예를 들어 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물(예를 들어 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린); 단백질(예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예를 들어 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온(예를 들어 나트륨); 보존제(예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예를 들어 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당알코올(예를 들어 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예를 들어 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 예를 들어 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 타이록사팔); 안정성 향상제(예를 들어 수크로오스 또는 소르비톨); 등장성 향상제(tonicity enhancing agent)(예를 들어 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 보조제를 포함한다. 다양한 투여 유형에 적합한 제형의 추가의 예는 하기에서 확인할 수 있다: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press 22nd ed. (2013). 약물 전달 방법에 대한 간단한 검토를 위해, 하기를 참조한다: Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990).
- [0542] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0543] 제형은 뇌 또는 중추신경계에서의 체류 및 안정화를 위해 최적화될 수 있다. 제제가 두개골 구획 내로 투여될 때, 제제는 상기 구획 내에 유지되고, 혈액 뇌 장벽을 확산하거나 가로지르지 않는 것이 바람직하다. 안정화 기술은 분자량 증가를 달성하기 위해 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴아미드, 중성 단백질 담체 등과 같은기에 가교결합, 다량체화 또는 연결하는 것을 포함한다.
- [0544] 체류를 증가시키기 위한 다른 전략은 생분해성 또는 생침식성 임플란트에 본 개시내용의 항-소르틸린 항체와 같은 항체의 포획을 포함한다. 치료적 활성제의 방출 속도는 중합체 매트릭스를 통한 수송 속도, 및 임플란트의

생분해에 의해 제어된다. 임플란트는 입자, 시트, 패치, 플라크, 섬유, 마이크로캡슐 등일 수 있으며, 선택된 삽입 부위와 호환되는 임의의 크기 또는 형상일 수 있다. 사용될 수 있는 생분해성 중합체 조성물은 유기 에스테르 또는 에테르일 수 있으며, 이는 분해될 때 단량체를 포함하여, 생리학적으로 허용되는 분해 생성물을 초래한다. 무수물, 아마이드, 오르토에스테르 등은 그 자체로 또는 다른 단량체와 함께 사용될 수 있다. 중합체는 축합 중합체일 것이다. 중합체는 가교결합되거나 비-가교결합될 수 있다. 하이드록시지방족 카복실산의 중합체 (동중합체 또는 공중합체), 및 다당류가 특히 관심 대상이다. 관심 있는 폴리에스테르 중에는 D-락트산, L-락트산, 라세미 락트산, 글리콜산, 폴리카프로락톤, 및 이들의 조합의 중합체가 포함된다. 관심 있는 다당류 중에는 갈슘 알기네이트, 및 작용화된 셀룰로오스, 특히 수 불용성, 약 5 kD 내지 500 kD의 분자량 등을 특징으로 하는 카복시메틸셀룰로오스 에스테르가 있다. 생분해성 하이드로겔이 또한 본 발명의 임플란트에 사용될 수 있다. 하이드로겔은 전형적으로 액체를 흡수하는 능력을 특징으로 하는 공중합체 물질이다.

[0545] **키트/제조 물품**

[0546] 본원에 기재된 항-소르틸린 항체를 포함하는 제조 물품 (예를 들어, 키트)이 본 명세서에 제공된다. 제조 물품은 본 명세서에 기재된 항체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 컨테이너는, 비제한적으로, 바이알, 보틀, 병, 가요성 포장재 (예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하는 임의의 적합한 포장재일 수 있다. 컨테이너는 유닛 용량, 벌크 팩키지 (예를 들어, 다중-용량 팩키지) 또는 서브-유닛 용량일 수 있다.

[0547] 일부 구현예에서, 키트는 제2 제제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 제2 제제는, 비제한적으로, 예를 들어, 주사용 정균적 멸균수 (BWFI: bacteriostatic water for injection), 포스페이트-완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 약제학적으로-허용되는 완충제 또는 희석제이다.

[0548] 일부 구현예에서, 상기 제2 제제는 약제학적 활성제이다. 제조 물품 중 어느 것의 일부 구현예에서, 제조 물품은 본 개시내용의 방법에 따라 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 지침서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여 용량, 투여 스케줄 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 설명서는 본 개시내용의 임의의 방법에 따라서 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하기 위해 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-소르틸린 항체)를 투여하는 것에 관한 설명을 포함한다: 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머 질환, 고서 질환, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 죽상경화성 혈관 질환, 바람직하지 않은 정상적 노화 증상, 근위축성 측색경화증 (ALS), 장기간 우울증, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 타우병증 질환, 다발성 경화증, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 퇴행성 디스크 질환 (DDD), 크로이츠펠트-야콥 질환, 정상압 수두증, 나수-하코라 질환 (Nasu-Hakola disease), 뇌졸중, 급성 외상, 만성 외상, 낭창, 급성 및 만성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 혼합형 치매, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레거 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경질 퇴행, 급성 과중성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화 질환, 색소성 망막염, 망막 변성, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 및 상처 치유. 일부 구현예에서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 전두측두엽 치매이다. 일부 구현예에서, 상기 설명서는 항-소르틸린 항체 및 제2 제제 (예를 들어, 제2 약제학적 활성제)의 사용을 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 질환, 장애 또는 손상은 전두측두엽 치매이다. 일부 구현예에서, 지침서는 항-소르틸린 항체 및 제2 제제 (예를 들어, 제2 약제학적 활성제)의 용도를 위한 지침서를 포함한다.

[0549] 본 개시내용은 하기의 실시예를 참조로 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 이들은 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 개시내용 전반에 걸친 모든 인용은 참조로 명백하게 인용된다.

[0550] **실시예**

[0551] **실시예 1: 비-인간 영장류에서 항-소르틸린 항체 PK 및 PD**

[0552] 본 실시예에서, 정맥내 (IV) 투여된 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 약동학 (PK) 및 약리학 (PD)은 비-인간 영장류에서 결정하였다.

[0553] **재료 및 방법**

[0554] **단일 용량의 약동학 및 약력학적 연구**

[0555] 단일 용량의 약동학 연구를 위해, 시노몰구스 몽키에게 항-소르틸린 항체를 0일째 (투여 당 n=3 동물) 단일 IV 용량의 5 mg/kg, 20 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 200 mg/kg으로 투여하였다. 혈액 및 CSF는 이후 다수의 시점에서

동물로부터 채취하여 항-소르틸린 항체 약동학의 척도인, 혈장 및 뇌척수액 (CSF)에서 항-소르틸린 항체 농도를 측정하였다. 약력학의 척도인, 백혈구 세포 (WBC) 상에 프로그래놀린 (PGRN) 농도 및 소르틸린 (SORT1)의 수준을 또한 결정하였다.

[0556] 항-소르틸린 항체 농도는 항-소르틸린 항체 특이적 항-이디오타입 항체와 함께 ELISA 검정을 사용하여 검정하였다. PGRN 농도는 시판되는 ELISA 키트를 사용하여 검정하였다. 백혈구 세포 상의 SORT1의 수준은 ELISA 검정을 사용하여 검정하였고, 단백질 농도로 정규화하였다.

[0557] **결과**

[0558] 표 2는 시험된 항-소르틸린 항체 용량 각각에 대한 혈장 평균 C_{최대}, 평균 AUC, 및 t_{1/2}을 제공한다.

[0559] [표 2] 지적된 항-소르틸린 항체 용량에 대한 C_{최대}, 평균 AUC, 및 t_{1/2} (각각의 용량에 대해 n=3).

항체 용량	평균 C _{max} (µg/ml)	평균 AUC (µg x hr/ml)	t _{1/2} 시간
5 mg/kg	156	2,870	4.7
20 mg/kg	697	26,500	13.3
60 mg/kg	2,570	118,000	42
200 mg/kg	7,910	366,000	73.6

[0560]

[0561] 도 1a에 나타난 바와 같이, 말초 백혈구 세포에서 SORT1 발현 수준은 시험된 임의의 항-소르틸린 항체 용량을 사용한 비-인간 영장류의 치료 후 저하되었다. 보다 높은 항-소르틸린 항체 용량 (60 mg/kg, 200 mg/kg)은 보다 낮은 항-소르틸린 항체 용량 (5 mg/kg, 20 mg/kg)과 비교하여 말초 백혈구 세포에서 SORT1 수준의 조기 및 보다 장기간 저하 둘 모두를 초래하였다.

[0562] 비-인간 영장류의 혈장에서 증가된 PGRN의 수준은 시간- 및 용량-의존적 방식으로 항-소르틸린 항체의 단일 IV 주사로 투여하였다 (도 1b). 특히, 혈장 PGRN 수준은 시험된 모든 항-소르틸린 항체 용량에 대해 기준선 수준과 비교하여 C_{최대}에서 3배 내지 4배 증가하였다. 혈장 PGRN 수준은 보다 높은 항체 용량에서 보다 긴 시기 동안 상승된 상태로 남아있다. 추가로, 증가된 혈장 PGRN 수준은 말초 백혈구 세포에서 SORT1의 저하된 발현 수준과 상관관계가 있다.

[0563] CSF에서 PGRN의 수준은 또한 항-소르틸린 항체의 단일 IV 주사를 투여받은 비-인간 영장류에서 증가되었다. 도 1c에 나타난 바와 같이, CSF PGRN 수준은 20 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 200 mg/kg으로 투여된 동물에서 기준선보다 2배 내지 3배 증가하였다. 혈장 PGRN 수준에서 관측된 바와 같이, CSF PGRN 수준은 더 높은 항체 용량 그룹에서 시간 경과에 따라 상승된 상태로 유지되었다.

[0564] 표 3은 비-인간 영장류에서 시험된 항-소르틸린 항체 용량 각각에 대한 CSF 평균 C_{최대}, 평균 AUC, 및 t_{1/2}을 제공한다. 항-소르틸린 항체 CSF 농도는 혈장에서 관찰된 양의 평균 약 0.1%였다.

[0565] [표 3] 비-인간 영장류에서 항-소르틸린 항체 CSF PK 파라미터 및 평가된 반감기.

용량 수준	C _{최대} (µg/mL)	AUC _{전부} (h*µg/mL)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2} 시간 (경과일)
5 mg/kg	20	184	20692	32.3 (1.34)
20 mg/kg	2243	35717	745	23.8 (1)
60 mg/kg	6842	113573	623	38.3 (1.6)
200 mg/kg	4595	349187	1037	72.4 (3.02)

[0566]

[0567] 반복 용량의 약동학 및 약력학적 연구

[0568] 추가의 약동학 및 약력학적 연구는 반복-투여 용법 후 항-소르틸린 항체가 투여된 비-인간 영장류에서 수행하였다. 이들 연구에서, 동물 (수컷 2마리 및 암컷 2마리)에 항-소르틸린 항체를 4주 동안 주당 1회 60 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 이후 다양한 시점에서, 말초 백혈구 세포에서 SORT1 발현 수준을 결정하였다. 추가로, 항-소르틸린 항체의 혈장 및 CSF 수준을 결정하였다.

- [0569] 도 2a에 나타난 바와 같이, 말초 백혈구 세포에서의 SORT1 수준은 연구 기간 전반에 걸쳐 저하된 상태로 유지되었다. 혈장 PGRN 수준은 피크 수준에서 기준선보다 5배 내지 6배 증가하였다 (도 2b). 항-소르틸린 항체의 제 4 및 최종 투여 후 혈장 PGRN의 감소가 관측되었지만; 혈장 PGRN 수준은 기준선보다 2배 상승된 상태로 유지되었다. 추가로, CSF PGRN 수준은 기준선보다 3배 내지 4배 증가하였다 (도 2c).
- [0570] 평균 $C_{최대}$ 및 AUC_{0-168} 에 의해 평가된 전신 항-소르틸린 항체 노출은 1일 째에 2100 $\mu\text{g/mL}$ 및 114,000 $\mu\text{g/mL} \times \text{hr}$ 이고 22일째 3020 $\mu\text{g/mL}$ 및 174,000 $\mu\text{g/mL} \times \text{hr}$ 이었다. 이들 결과는 노출이 1일 째에 비교하여 22일 째에 보다 높음을 보여주었고, 이는 항체의 일부 축적을 지적한다.
- [0571] 이들 동물에서 항-소르틸린 항체의 CSF 농도는 혈장에서 관찰된 것의 0.03% 내지 0.12% 범위이고, CSF에서 다른 항체의 분포와 일치한다 (Pestalozzi 등, (2000) J Clin Oncol 18(11):2349-51; Petereit 등, (2009) Mult Scler 15(2):189-92).
- [0572] **실시예 2: 인간의 건강한 지원자에서 항-소르틸린 항체 PK 및 PD**
- [0573] 본 실시예에서, 인간에서 정맥내 투여된 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 약동학 및 약력학을 조사하였다.
- [0574] 재료 및 방법
- [0575] 인간에서 정맥내 투여된 항-소르틸린 항체의 약동학 및 약력학을 조사하기 위해, 다음 인간 1a 단계 임상 연구가 수행되었다:
- [0576] 18-65세의 건강한 남성 및 여성 지원자 6개의 코호트가 이들 연구에 포함되었고, 항-소르틸린 항체(또는 위약 대조군)의 단일 용량을 약 1시간에 걸쳐 IV 주입으로 투여하였다. 각 코호트에는 항-소르틸린 항체가 투여된 6명 이상의 대상체와 위약 대조군이 투여된 적어도 2명의 대상체와 함께 8명 이상의 건강한 지원자가 포함되었다. 6개 코호트를 위해 사용되는 항체 용량 수준은 2 mg/kg, 6mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg이었다. 2개의 개별 코호트를 60 mg/kg에서 연구하여 하기에 기재된 바와 같이 상이한 투여 후 시점에서 뇌척수액(CSF) 효과를 조사하였다.
- [0577] 혈장 내 항-소르틸린 항체 농도를 얻기 위해 여러 시점에서 인간 대상체로부터 혈액을 채취하고, 백혈구 세포(WBC) 상에서 SORT1 발현 수준을 측정하기 위한 약력학 측정 및 PGRN 농도를 측정하기 위한 약력학의 측정으로서 약동학 측정 둘 모두를 위해 요추 천자를 수행하여 CSF를 수거하였다. CSF 측정을 위해, 요추 천자는 15 mg/kg 이상의 항체 용량을 투여받은 인간 대상체에 대해 수행하였다. 항-소르틸린 항체 농도 (PK) 및 PGRN 농도 (PD)는 CSF 샘플에서 결정하였다.
- [0578] 항-소르틸린 항체 농도는 항-소르틸린 항체 특이적 항-이디오타입 항체와 함께 ELISA 검정을 사용하여 검정하였다. PGRN 농도는 시판되는 ELISA 키트를 사용하여 검정하고 백혈구 상의 SORT1 수준은 ELISA 검정을 사용하여 검정하고 단백질 농도로 정규화하였다.
- [0579] 모든 건강한 지원자 코호트에서 연구 1일에 항-소르틸린 항체 또는 위약을 투여하고, PK 및 PD 결정을 위해 연구 1일, 2일, 3일, 6일, 8일, 13일, 18일, 30일, 43일, 57일, 85일 및 113일에 대상체로부터 혈액 샘플을 채취하였다. CSF 샘플은 3개의 코호트 (15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 코호트)에 대해 연구 1일 (투여 전), 2일 및 13일에 수득하였다. CSF 샘플은 연구 1일 (투여 전), 25일 및 43일에 60 mg/kg을 투여받은 대상체의 제2 코호트로부터 수득하였다.
- [0580] 결과
- [0581] 총 50명의 건강한 지원자에게 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 단일 용량을 투여하였다.
- [0582] 혈장 내 약동학
- [0583] 모든 코호트에 대한 투여 후 데이터의 적어도 30일을 포함하는, 건강한 지원자에서 상승 용량 코호트로부터의 혈장 PK 데이터는 표 4에 제공된다. 건강한 지원자에게 투여된 항-소르틸린 항체는 대략 용량-비례 $C_{최대}$ (즉, 2 mg/kg에서 47.2 $\mu\text{g/mL}$; 60 mg/kg에서 1540 $\mu\text{g/mL}$)를 나타냈다. 상기 결과는 또한 2 mg/kg으로부터 60 mg/kg까지의 항-소르틸린 항체의 증가하는 수준의 투여시, 항체의 혈장 제거율은 저하되고, 혈장 반감기는 증가하고, 총 혈장 노출 (AUC_{0-inf})이 비-선형 양상으로 증가함을 보여주었다. 주지할만하게, 항-소르틸린 항체의 혈장 최종 반감기는 시험된 모든 용량에서 짧았고, 2 mg/kg 용량에서 29.6시간(1.2일)으로부터 60 mg/kg 용량에서 190

시간 (7.9일)까지의 범위이다.

- [0584] [표 4] 단일 용량으로서 투여된 항-소르틸린 항체의 혈장 약동학
- [0585] (각각의 용량 수준에 대해 제공된 평균 값).

용량 수준	C _{최대} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (h*µg/mL)	CL (mL/h)	t _{1/2} 시간 (경과일)
2 mg/kg	47.2	2,700	0.0531	29.6 시간 (1.2일)
6 mg/kg	140	13,200	0.0424	51.2 시간 (2.1일)
15 mg/kg	412	52,400	0.0232	86.4 시간 (3.6일)
30 mg/kg	830	135,000	0.0181	119 시간 (5일)
60 mg/kg #1	1540	307,000	0.0138	190 시간 (7.9일)

C_{최대} = 최대 농도; AUC_{0-inf} = 무한대로 외삽된 시간 0에서 AUC; CL= 제거율; t_{1/2}: 최종 반감기.

- [0586]
- [0587] 표 4에서 혈장 PK 결과의 추가의 분석은 표 5에 제공된다.

- [0588] [표 5] 단일 용량으로서 투여된 항-소르틸린 항체의 혈장 약동학의 추가의 분석
- [0589] (각각의 용량 수준에 대해 제공된 평균 값).

용량 수준 (n)	C _{최대} (µg/mL)	AUC _{inf} (h*µg/mL)	CL (mL/h)	t _{1/2} (경과일)
2 mg/kg(7)	46.8	2,640	51.5	1.2
6 mg/kg(6)	128	12,900	40.6	2.0
15 mg/kg(6)	409	52,100	23.0	3.5
30 mg/kg(6)	819	134,000	18.0	4.8
60 mg/kg(12)	1640	327,000	13.4	6.7

기하학적 수단이 제공된다.

- [0590]
- [0591] 종합해 보면, 이들 결과는 시험된 용량에서, 유사한 부류의 다른 치료학적 항체보다 신속하게 제거됨을 지적하였고, 따라서, 이는 예상치 않게, 항-소르틸린 항체가 유사 부류의 다른 것들과 비교하여 상기 항체의 보다 짧은 반감기를 보여줌을 입증한다 (Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). 항체의 짧은 반감기는 이것이 치료학적으로 유용할 수 없음을 시사하였다.

- [0592] CSF에서 약동학

- [0593] CSF가 수거된 건강한 인간 지원자 코호트의 3개의 단일 상승 용량에 대한 예비 CSF PK 데이터는 하기 표 6에 나타난다.

- [0594] 항-소르틸린 항체의 CSF 농도는 15 mg/kg 및 30 mg/kg 코호트 둘 모두에서 투여 후 30시간으로부터 투여 후 12일까지의 시간 경과에 따른 저하를 보여주었다 (표 6). 이들 결과는 CSF에서 항-소르틸린 항체 농도가 15 mg/kg 또는 30 mg/kg 항체가 투여된 건강한 지원자에서 투여 후 12일 전 시점에 절정에 이르는 것을 지적하였다. 대조적으로, 항-소르틸린 항체의 CSF 농도는 60 mg/kg 코호트에서 투여 후 30시간으로부터 투여 후 12일까지 증가

하였다 (표 6).

[0595] [표 6] 단일 용량으로서 투여된 항-소르틸린 항체 (ng/mL)의 CSF 농도
 [0596] (각각의 수준에 대해 제공된 평균 값).

용량 수준	투여 전	30-시간 투여 후 규정 시간(µg/ml)	12-일 투여 후 규정 시간(µg/ml)
15 mg/kg	0 (N/A)	42.4	35.6
30 mg/kg	0 (N/A)	264	214
60 mg/kg #1	0 (N/A)	587	973

[0597]
 [0598] 추가로, 건강한 지원자의 제2 60 mg/kg 코호트로부터 항체의 CSF 농도는 투여 후 24일 및 42일에 측정하였고, 이는 항-소르틸린 항체가 투여 후 42일 정도로 많이 CSF에 존재함을 밝힌다 (표 7).

[0599] [표 7] 단일 용량으로서 투여된 항-소르틸린 항체 (ng/mL)의 CSF 농도 (각각의 수준에 대해 제공된 평균 값).

용량 수준	투여 전	24-일 투여 후 규정 시간 (µg/ml)	42-일 투여 후 규정 시간 (µg/ml)
60 mg/kg #2	0 (N/A)	243.0	37.8

[0600]
 [0601] 15 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg 용량에 대한 항-소르틸린 항체의 CSF 농도 대 혈장 농도의 백분율 비율을 결정하였고, 상기 결과는 표 8에 제공된다.

[0602] 표 8에 나타난 바와 같이, 투여 후 12일 째에 CSF에서 항-소르틸린 항체 농도는 15 mg/kg 용량에서 혈장에서 관찰된 것의 0.09%, 30 mg/kg 용량에서 혈장에서 관찰된 것의 0.12% 및 60 mg/kg 용량에서 혈장에서 관찰된 것의 0.26%이다. 이들 결과는 항-소르틸린 항체의 보다 높은 중추 신경계 퍼센트가 증가된 용량과 함께 관찰됨을 지적하였다.

[0603] [표 8] 단일 용량으로서 투여된 항-소르틸린 항체의 CSF 농도 대 혈장 농도의 백분율 (각각의 수준에 대해 제공된 평균 값).

용량 수준	30-시간 투여 후 규정 시간	12-일 투여 후 규정 시간
15 mg/kg	0.01%	0.09%
30 mg/kg	0.04%	0.12%
60 mg/kg #1	0.05%	0.26%

[0604]
 [0605] 15 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg 용량에 대한 항-소르틸린 항체의 CSF 농도 대 혈장 농도의 백분율의 추가의 분석은 표 9에 제공된다.

[0606] [표 9] 단일 용량으로서 투여된 항-소르틸린 항체의 CSF 농도 대 혈장 농도의 백분율의 추가 분석(각각의 수준에 대해 제공된 평균 값).

용량 수준	2일	13일
15 mg/kg	0.01	0.07
30 mg/kg	0.04	0.12
60 mg/kg	0.05	0.27

[0607]
 [0608] 종합해 보면, 이들 결과는 항-소르틸린 항체가 다른 IgG 항체와 유사한 비율로 CSF에 진입함을 지적하였고, CSF

PK 대 혈장 PK %가 다른 치료학적 모노클로날 항체와 일치함을 나타낸다.

- [0609] *혈중 약력학*
- [0610] 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 수준에 대해 및 혈장 PGRN 농도 수준에 대한 항-소르틸린 항체의 효과를 결정하였다. 이들 연구에서, SORT1 및 PGRN 수준은 5명의 건강한 지원자 코호트 (2 mg/kg, 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg)로부터 결정하였다.
- [0611] **도 3a**에 나타난 바와 같이 (점선), 항-소르틸린 항체의 인간 대상체로의 투여는 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 발현 수준에서 저하를 유도하였다.
- [0612] 예를 들어, 2 mg/kg의 항-소르틸린 항체 용량이 투여된 대상체는 항체 투여 후 5 내지 7일에 기준선 수준으로부터 대략 50%의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 발현 수준에서 최대 저하를 보여주었다. 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 항-소르틸린 항체 용량이 투여된 대상체는 항체 투여 후 12 내지 17일에 기준선 수준으로부터 대략 70%의 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 발현 수준에서 최대 저하를 보여주었다. 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 발현 수준에서의 저하는 각각의 증가된 용량의 항-소르틸린 항체와 함께 항체 투여 후 보다 긴 시기 동안 지속되었다. SORT1 발현 수준에서 가장 긴 지속적인 저하는 60 mg/kg 그룹에서 항체 투여 후 40일 초과에서 일어났다.
- [0613] 항-소르틸린 항체의 인간 대상체로의 투여 후 말초 백혈구 세포 상의 SORT1 발현 수준의 추가의 분석은 **도 3b**에 제공된다.
- [0614] 추가로, **도 3a**에 나타난 바와 같이 (실선), 항-소르틸린 항체의 인간 대상체로의 투여는 혈장 PGRN 수준에서의 증가를 유도하였다.
- [0615] 예를 들어, 증가된 혈장 PGRN 농도 수준은 단일 IV 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 모든 인간 대상체에서 관찰되었다. **도 3a**에 나타난 바와 같이, 증가된 혈장 PGRN 농도 수준은 모든 항-소르틸린 항체 용량에서 대상체에서 관찰되었다. 혈장 PGRN의 최대 농도는 항체 투여 후 5 내지 12일 째에 나타났다. 기준선 수준으로부터 퍼센트 변화에서의 최대 증가는 5개 코호트 각각에 대한 풀링된 위약 샘플과 비교하여 통계학적으로 유의적이었고; 혈장 PGRN 농도 수준의 증가는 기준선 보다 1.29 내지 2.14배 범위였다 (기준선으로부터 1배 증가는 기준선으로부터 100% 증가에 상응한다). 혈장 PGRN 수준은 용량 의존적 방식으로 항-소르틸린 항체 투여 후 점점 더 오랜 기간 동안 상승된 상태를 유지하였다. 증가된 혈장 PGRN 수준의 기간은 30 mg/kg 및 60 mg/kg의 항-소르틸린 항체 용량에서 40일에서 42일 이상의 범위였으며, 이는 관찰된 혈장 PGRN 수준에서의 증가가 최고 항체 용량 수준에서 더 지속되었음을 지적한다.
- [0616] 항-소르틸린 항체의 인간 대상체로의 투여 후 혈장 PGRN 수준의 추가의 분석은 **도 3c**에 제공된다.
- [0617] *CSF에서 약력학*
- [0618] CSF에서 PGRN 농도 수준에 대한 항-소르틸린 항체의 효과도 결정되었다. CSF PGRN 농도 수준에 대한 약력학적 데이터는 15 mg/kg, 30 mg/kg, 또는 60 mg/kg으로 투여된 건강한 지원자의 4개의 코호트로부터 획득하였다. 코호트 중 3개 (15 mg/kg, 30 mg/kg 및 60 mg/kg)에 대해, CSF 샘플은 투여 전, 및 이어서 항체 투여 (13일째) 후 대략 30시간 (2일째) 및 12일 째에 인간 대상체로부터 수거하였다. 이들 3개의 코호트에서 6명의 대상체는 위약을 받았고 위약 투여 후 대략 30시간 및 12일 째에 이들로부터 CSF 샘플을 획득하였다. 4번째 코호트는 60 mg/kg으로 투여받았고 CSF 샘플을 투여 전과 25일 및 43일 째에 이들 대상체로부터 획득하였다. 4번째 코호트에서 2명의 대상체에는 위약이 투여되었고 CSF 샘플을 투여 전과 25일 및 43일 째에 이들로부터 획득하였다. CSF PGRN 농도 수준에 대한 항-소르틸린 항체의 효과 기간을 추가로 평가하기 위해 60 mg/kg의 추가 코호트를 연구에 추가하였다.
- [0619] **도 4a**에 나타난 바와 같이, CSF PGRN 농도 수준에서의 통계학적으로 유의적인 증가 (기준선에서 관찰된 PGRN 농도 수준과 비교하여)는 첫번째 3개의 코호트에 대해 조사된 투여 후 시점 (30시간 및 12일) 둘 모두에서 나타났다. CSF PGRN 수준의 최대 증가는 항-소르틸린 항체 투여 후 12일 째에 관찰되었다. 항-소르틸린 항체 투여 후 12일 째에 CSF PGRN 농도 수준은 기준선과 비교하여 15 mg/kg 용량의 경우 0.57배, 30 mg/kg 용량의 경우 0.84배, 60 mg/kg 용량의 경우 1.13배 증가하였다 (기준선으로부터 1배 증가는 기준선으로부터 100% 증가에 상응한다). 15 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg 코호트에 대한 CSF PGRN 수준의 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 보여주는 막대 그래프는 **도 4b**에 제공된다.
- [0620] 상기 언급한 바와 같이, CSF 샘플은 투여 전 및 25일 및 43일째 (즉, 항체 투여 후 24일 및 42일째)에 제4 코호

트 (60 mg/kg)의 대상체로부터 획득하였다. 기준선과 비교하여 CSF PGRN 농도 수준의 평균 0.83배 및 0.23배 증가는 각각 25일 및 43일 췌에 관찰되었다. 이들 결과는 60 mg/kg 용량 및 위약에 대해 25일 및 43일 췌에 기준선으로부터 퍼센트 변화로서 도 4a에 나타낸다.

[0621] 추가로, PGRN 수준은 투여 전부터 투여 후 42일까지 60 mg/kg 코호트 둘 모두에서 대상체로부터 획득된 CSF 샘플에서 분석되었다. 이들 결과는 기준선으로부터 퍼센트 변화로서 도 4c에 나타낸다.

[0622] 이들 결과는 항-소르틸린 항체 투여가 인간에서 CSF PGRN의 농도 수준을 증가시켰고 CSF PGRN의 증가된 농도 수준이 60 mg/kg에서 항-소르틸린 항체의 단일 IV 투여 후 적어도 24일 동안 지속되었음을 보여주었다.

[0623] 요약하면, 혈장에서 반감기가 짧음에도 불구하고, S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여는 백혈구 세포 상에 SORT1 발현 감소 및 혈장 및 CSF 내 PGRN 수준 증가와 같은 인간에서 유망한 약리학 효과를 보여주었다. 예상외로 이러한 치료 효과는 인간 대상에서 장기간 지속되었다. 따라서, 인간에서 항체의 추가의 연구를 추구하였다.

[0624] 안전성 요약

[0625] 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS는 일반적으로 모든 투여 용량에서 안전하고 내약성이 우수하였다. 용량-제한 부작용, 약물-관련 심각한 부작용 (SAE) 또는 용량 제한 독성 (DLT)은 관찰되지 않았다. 치료 긴급 부작용 (TEAE)의 대부분은 경증 또는 중등도였다. 이상 반응에서 명백한 용량 의존적 경향이 없었다. 가장 통상적인 TEAE는 요추 천자 후 증후군 (요추 천자는 15 mg/kg 용량 수준에서 개시하여 수행되었다), 천자 부위 통증, 두통, 빈혈 및 구토였다. 표 10은 단계 1 연구에서 관찰된 이상 반응을 나타낸다.

[0626] [표 10] 표시된 용량으로 투여된 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 안전성 분석.

	위약 n (%) [E]	2 mg/kg n (%) [E]	6 mg/kg n (%) [E]	15 mg/kg n (%) [E]	30 mg/kg n (%) [E]	60 mg/kg n (%) [E]
노출된 건강한 지원자	12	7	6	6	6	13
임의의 TEAE	8 (66.7) [18]	2 (28.6) [5]	5 (83.3) [9]	4 (66.7) [7]	5 (83.3) [16]	8 (61.5) [15]
임의의 치료 관련된 TEAE	1 (8.3) [1]	0	0	0	1 (16.7) [1]	0
TEAE의 중증도						
경증 (WHO 등급 1)	0 [4]	0 [1]	2 (33.3) [4]	1 (16.7) [4]	0 [6]	3 (23.1) [4]
중등도 (WHO 등급 2)	7 (58.3) [13]	2 (28.6) [4]	3 (50.0) [5]	3 (50.0) [3]	5 (83.3) [10]	4 (30.8) [10]
중증 (WHO 등급 3)	0	0	0	0	0	0
생명 위협 (WHO 등급 4)	1 (8.3) [1]	0	0	0	0	1 (7.7) [1]
가장 통상적인 TEAE						
요추 천자 후 증후군*	2 (16.7) [4]	0	0	1 (16.7) [1]	3 (50.0) [3]	3 (23.1) [3]
천자 부위 통증	2 (16.7) [2]	0	0	0	0	3 (23.1) [3]
두통	0	0	0	0	3 (50.0) [3]	1 (7.7) [1]
빈혈	1 (8.3) [1]	0	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	0
구토	0	1 (14.3) [1]	0	0	1 (16.7) [1]	1 (7.7) [1]

[0627]

- [0628] 단계 1b 연구
- [0629] 진행 중인 공개 라벨 단계 1b 연구에서, 무증상 그래눌린 돌연변이 (aFTD-GRN) 보인자에게 60 mg/kg의 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 단일 용량으로 투여하였다. CSF는 투여 전 및 투여 후 12일 및 24일째 (연구 1일(투여 전) 및 연구 13 및 25일)에 샘플링되었다. 그래눌린 돌연변이 (FTD-GRN)의 증상이 있는 보인자에게 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 30 mg/kg, q2w (2주마다)의 3회 용량으로 투여하였다. CSF는 투여 전 및 투여 후 56일 (연구 1일(투여 전) 및 연구 57일), 또는 마지막 투여 약 4주 후에 샘플링되었다. PGRN 수준을 분석하기 위해 연구 동안 여러 시점에서 혈장 샘플을 수득하였다. 이러한 연구의 목적은 그래눌린 돌연변이 보인자와 그래눌린 돌연변이 FTD 환자의 안전성과 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하는 것이었다. 이 연구의 탐색 목적에는 바이오마커 분석이 포함되었다.
- [0630] 결과
- [0631] 연구 대상체
- [0632] 3명의 aFTD-GRN 대상체에게 60 mg/kg의 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 단일 IV 용량을 투여하였다.
- [0633] 6명의 FTD-GRN 환자에게 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 30 mg/kg, q2w (2주마다)로 3개의 IV 용량을 투여하였다.
- [0634] 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS는 GRN 담체에서 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다.
- [0635] 혈장 PGRN 수준
- [0636] 투여 후 표시된 날짜에서 혈장 PGRN 수준의 퍼센트 변화는 1명의 aFTD-GRN 대상체 및 3명의 FTD-GRN 환자에 대해 **도 5a**에 제공된다.
- [0637] CSF PGRN 수준
- [0638] 1명의 aFTD-GRN 대상체 (연구 13일) 및 3명의 FTD-GRN 환자 (연구 57일)에서 CSF PGRN 수준의 퍼센트 변화는 **도 5b**에 제공된다.
- [0639] **도 5c**는 정상의 건강한 지원자로부터 및 투여 전 및 연구 57일 상에 3명의 FTD-GRN 환자로부터 CSF (ng/mL)에서 PGRN의 농도를 제공한다.
- [0640] 결론
- [0641] 현재까지 진행 중인 단계 1b 연구의 결과는 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS가 일반적으로 안전하고 60 mg/kg의 최고 용량 수준까지 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 또한, 결과는 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS가 GRN 돌연변이 보인자의 혈장 및 CSF 둘 모두에서 PGRN 수준의 용량 의존적이고 장기간 지속 증가를 야기함을 보여준다 (**도 5a-5b**). 더욱이, 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS는 FTD-GRN 환자의 CSF에서 PGRN 수준을 정상의 건강한 지원자가 나타내는 정상 범위와 유사한 수준으로 회복시켰다 (**도 5c**).
- [0642] **실시예 3: 전두측두엽 치매를 유발하는 그래눌린 또는 C9orf72 돌연변이의 이형접합성 보인자에서 항-소르틸린 항체를 평가하기 위한 단계 2 연구.**
- [0643] 본 실시예는 전측두엽 치매 (FTD)를 유발하는 그래눌린 또는 C9orf72 돌연변이의 이형접합성 보인자에서 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 단계 2, 다기관, 공개 표지 연구를 기재한다.
- [0644] 연구 목적
- [0645] 1차 목적
- [0646] 본 연구의 1차 목적은 FTD의 원인이 되는 GRN 돌연변이의 무증상 및 증상이 있는 보인자와 FTD의 원인이 되는 C9orf72 돌연변이의 증상이 있는 보인자에서 최대 48주까지 항-소르틸린 항체의 정맥내(IV) 투여의 안전성과 내약성을 평가하는 것이다.
- [0647] 2차 목적
- [0648] 본 연구의 2차 목적은 FTD의 원인이 되는 GRN 돌연변이의 무증상 및 증상이 있는 보인자와 FTD의 원인이 되는

C9orf72 돌연변이의 증상이 있는 보인자에서 최대 48주까지 항-소르틸린 항체의 IV 투여의 효과를 하기를 기준으로 평가하는 것이다.

[0649]

- 약동학 (PK).

[0650]

- 역력학 (PD) 바이오마커:

[0651]

- o 세로 혈장 및 CSF PGRN 농도 수준.

[0652]

- o 백혈구 세포 (WBC)상에서 SORT1의 세로 수준 및 CSF에서 가용성 SORT1(sSORT1) 수준.

[0653]

탐색 목적

[0654]

본 연구의 탐색 목적은 FTD의 원인이 되는 GRN 돌연변이의 무증상 및 증상이 있는 보인자와 FTD의 원인이 되는 C9orf72 돌연변이의 증상이 있는 보인자에서 최대 48주까지 항-소르틸린 항체의 IV 투여의 효과를 하기를 기준으로 평가하는 것이다.

[0655]

- PD 바이오마커:

[0656]

- o 신경변성, 리소좀 기능 및 소교세포 활성의 탐색 바이오마커의 세로 혈액, 혈장 및 CSF 농도 수준.

[0657]

- o 자기 공명 이미지화(MRI)는 뇌의 변화를 평가하기 위해 측정한다.

[0658]

- o 뇌 소교세포 활성화.

[0659]

- o 탐색 유체 PD 바이오마커, 이미지화 PD 측정 및 임상 결과 평가 (COA) 간의 상관 관계.

[0660]

본 연구의 탐색 임상 목적은 COA에 의해 측정된 바와 같은 임상 진행이다.

[0661]

연구 참여자

[0662]

이 연구에는 2개의 코호트에서 대략 32명의 참가자가 등록되어 있다:

[0663]

- 다음을 포함하는, GRN 코호트 (최대 24명의 무증상 및 증상이 있는 참여자; 구체적으로 약 6명의 무증상 참여자 및 약 18명의 증상이 있는 참여자):

[0664]

- o 건강한 지원자 및 이형접합성 GRN 돌연변이 보인자에서 항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구 (이하 "항-소르틸린 항체의 단계 1 연구"로서 언급되는)에서 무증상 및 증상이 있는 참여자.

[0665]

- o 새로운 증상 GRN 돌연변이 보인자.

[0666]

- C9orf72 코호트 (최대 8명의 증상 환자).

[0667]

참여자들은 이들이 포함 기준 전부를 충족하고, 제외 기준은 충족하지 않는 경우에만 연구 치료에 할당된다.

[0668]

포함 기준

[0669]

각각의 참여자는 본 연구에 가입된 하기의 기준 모두를 충족한다:

[0670]

주요 포함 기준

[0671]

참여자 카테고리 1: 항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구로부터 증상이 있는 GRN 돌연변이 보인자:

[0672]

- 환자는 57일 방문을 통해 항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구를 완료하였고, 조사자들은 본 연구에서 연구자들이 고려하기에 본 연구에 안전한 참여를 방해하는 부작용 (AE)을 경험하지 못하였다.

[0673]

- o 항-소르틸린 항체에 대한 이전 단계 1 연구로부터의 모든 환자는 제스크리닝하고, 본 연구에 적용될 수 있는 모든 포함/제외 기준을 충족한다.

[0674]

- o 환자가 가능한 거동 변이체 FTD(bvFTD) 또는 가능한 bvFTD (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477) 또는 원발성 진행성 실어증 (PPA) (Gorno 등, (2011) Neurology 76(11):1006-1014)에 대한 진단 기준을 충족한다. 일상 생활의 활동에 큰 영향을 미치지 않는 경증의 증상 (예: 경증 인지 장애, 경증 거동 장애)가 있는 환자, 가능한 bvFTD 진단에 필요한 6가지 거동/인지 증상 중 1개 이상을 갖는 경우의 bvFTD 환자 (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477). 운동 뉴런 질환을 동반한 bvFTD 또는 PPA 환자.

[0675]

참여자 카테고리 2: 항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구로부터 무증상인 GRN 돌연변이 보인자:

- [0676] · 참여자는 43일 방문을 통해 항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구를 완료하였고, 조사자들은 본 연구에서 연구자들이 고려하기에 본 연구에 안전한 참여를 방해하는 AE를 경험하지 못하였다.
- [0677] ○ 항-소르틸린 항체에 대한 이전 단계 1 연구로부터의 모든 참여자는 재스크리닝하고, 본 연구에 적용될 수 있는 모든 포함/제외 기준을 충족한다.
- [0678] 참여자 카테고리 3: 증상이 있는 새로운 GRN 돌연변이 보인자:
- [0679] · 환자는 FTD-GRN의 원인이 되는 기능 상실 GRN 돌연변이의 보인자이고 이들의 돌연변이 상태를 알고 있다.
- [0680] · 환자가 가능한 bvFTD 또는 가능한 bvFTD (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477) 또는 PPA (Gorno 등, (2011) Neurology 76(11):1006-1014)에 대한 진단 기준을 충족한다. 일상 생활의 활동에 큰 영향을 미치지 않는 경증의 증상 (예를 들어, 경증 인지 장애, 경증 거동 장애)가 있는 환자, 가능한 bvFTD 진단에 필요한 6가지 거동/인지 증상 중 1개 이상을 갖는 경우의 bvFTD 환자 (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477). 운동 뉴런 질환을 동반한 bvFTD 또는 PPA 환자.
- [0681] · 환자는 하기에 의해 정의된 바와 같이 경증의 중증도를 갖는다:
- [0682] ○ 1 이하의 임상 치매 평가 척도(CDR) 전체 스코어, 및
- [0683] ○ 전두측두엽 치매 임상 평가 척도(FCRS)의 언어 영역과 거동, 태도 및 성격 영역 모두에서 1 이하의 박스 스코어.
- [0684] 참여자 카테고리 4: 증상이 있는 새로운 C9orf72 돌연변이 보인자
- [0685] · 환자는 FTD-C9orf72의 원인이 되는 헥사뉴클레오타이드 반복체 확장 C9orf72 돌연변이의 보인자이고, 이들의 돌연변이 상태를 알고 있다.
- [0686] · 환자가 가능한 bvFTD 또는 가능한 bvFTD (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477) 또는 PPA (Gorno 등, (2011) Neurology 76(11):1006-1014)에 대한 진단 기준을 충족한다. 일상 생활의 활동에 큰 영향을 미치지 않는 경증의 증상 (예를 들어, 경증 인지 장애, 경증 거동 장애)가 있는 환자, 가능한 bvFTD 진단에 필요한 6가지 거동/인지 증상 중 1개 이상을 갖는 경우의 bvFTD 환자 (Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477). 운동 뉴런 질환을 동반한 bvFTD 또는 PPA 환자.
- [0687] · 환자는 하기에 의해 정의된 바와 같이 경증의 중증도를 갖는다:
- [0688] ○ 1 이하의 CDR 전체 스코어, 및
- [0689] ○ FCRS의 언어 영역과 거동, 태도 및 성격 영역 모두에서 1 이하의 박스 스코어.
- [0690] 일반 포함 기준
- [0691] 각각의 참여자는 또한 본 연구에 가입된 하기의 기준 모두를 충족한다:
- [0692] · 참여자는 스크리닝 시 18세에서 80세이다.
- [0693] · 스크리닝 시 여성 참여자는 임신 및 수유 중이 아니며 다음 조건 중 하나 이상을 적용한다.
- [0694] ○ 참여자는 가임 여성 (WOCBP)이 아니다.
- [0695] ○ 참여자는 WOCBP이고 스크리닝으로부터 후속 방문 후 90일까지 허용되는 피임법을 사용한다.
- [0696] ○ WOCBP는 스크리닝시 수행되는 혈청 임신 시험을 갖는다.
- [0697] · 남성 참여자는 수술로 불임화되지 않은 경우 허용되는 피임법을 사용하고 후속 방문 후 1일부터 90일까지 정자를 기증하지 않는 데 동의한다.
- [0698] · 참여자는 병력, 신체 검사 (PE), 실험실 검사, 심전도 (ECG) 및 활력 징후에서 임상적으로 유의적인 결과가 없다는 것에 기초하여 양호한 신체 건강 상태에 있다.
- [0699] · 참여자는 연구 프로토콜을 준수할 의지와 능력이 있다.
- [0700] · 참여자는 환자와 빈번하고 충분한 접촉 (예를 들어, 주당 10시간 이상 직접 대면 접촉)을 하고 참여자의 인지 및 기능적 능력에 관한 정확한 정보를 제공할 수 있는 사람 ("연구 파트너")을 이용할 수 있고 COA 완료

위해 파트너 입력이 필요한 현장 방문 정보를 제공하는데 동의하고 필요한 동의 양식에 서명한다.

- [0701] 제외 기준
- [0702] 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 참여자는 연구로부터 제외된다.
- [0703]
 - 참여자는 키메라, 인간 또는 인간화된 항체 또는 융합 단백질에 대한 중증 알레르기, 아나필락시스 또는 기타 과민성 반응의 공지된 병력을 갖는다.
- [0704]
 - 참여자는 지난 2년 이내에 알코올 또는 물질 사용 장애의 병력을 갖는다 (DSM-5, 미국 정신의학 협회, 2013년에 따라).
- [0705]
 - o 니코틴 사용이 허용된다.
- [0706]
 - 참여자는 1일차 이전 30일 이내에 100 mL 이상의 혈액을 기증하거나 상실하였다.
- [0707]
 - 참여자는 스크리닝 전 30일 이내에 수혈을 받았다.
- [0708]
 - 참여자는 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 약물 투여 전 5일 이내에 임상적으로 유의적 및/또는 급성 질환을 앓았다.
- [0709]
 - 참여자는 스크리닝 전 30일 동안 수술, 입원 또는 경구 또는 IV 항생제를 필요로 하는 임상적으로 유의적인 감염을 가졌다.
- [0710]
 - 참여자는 연구 평가를 수행하는 능력을 방해하는 연구 동안 절차 또는 수술을 계획하였다.
- [0711]
 - 참여자는 소아 열성 발작을 제외하고 발작의 과거 병력을 갖는다.
- [0712]
 - 참여자는 면역 억제 약물의 지속적인 효과 때문에 임상적으로 유의적인 전신 면역손상된 병태를 갖는다.
- [0713]
 - 참여자는 주요 우울 장애 (관해가 없고 등록 시 및 연구 전반에 걸쳐 치료되지 않는 한) 또는 정신분열증, 분열정동 장애 또는 양극성 장애의 병력(현재 또는 과거 치료에 관계없이)을 갖는다.
- [0714]
 - 참여자는 다음을 제외하고 암의 병력을 갖는다:
- [0715]
 - o 임상적으로 치유된 경우.
- [0716]
 - o 항암 치료요법 또는 방사선 치료요법을 적극적으로 받지 않고 있으며 향후 3년 동안 치료가 필요할 것 같지 않음.
- [0717]
 - o 재발 가능성이 낮은 것으로 고려됨.
- [0718]
 - 참여자는 임상적으로 관련이 있는 두개내 종양(예를 들어, 신경교종, 뇌 전이)의 병력 또는 존재를 갖는다.
- [0719]
 - 참여자는 연구에 참여자의 안전한 참여 및 완료를 방해하는 임의의 임상적으로 유의적인 의학적 병태 또는 실험 이상을 갖는다.
- [0720]
 - 참여자는 B형 간염 표면 항원, C형 간염 바이러스 항체, 또는 인간 면역결핍 바이러스-1 및 -2 항체 또는 항원에 대해 양성이거나, CNS의 스피로케탈 (spirochetal) 감염 (예를 들어, 매독 또는 보렐리아증)의 병력을 갖는다.
- [0721]
 - 참여자는 콕크로프트-가울트 (Cockcroft-Gault) 공식을 사용하여 중앙 실험실에서 계산한 바와 같이 < 30 mL/min의 크레아티닌 제거율 결과에 대한 스크리닝에 표시된 바와 같이 유의적인 콩팥 질환을 갖고 재검사 시 < 30 mL/min으로 유지된다.
- [0722]
 - 참여자는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)에 대한 스크리닝에 의해 지적된 바와 같이 손상된 간 기능을 갖고, 결과가 $\geq 2 \times$ 정상 상한(ULN) 또는 총 빌리루빈 $\geq 1.5 \times$ ULN 이고 재시험시 이들 한계 중 어느 하나 초과로 유지되고; 합성 기능에서 기타 이상이 임상적으로 유의적이다.
- [0723]
 - 참여자는 지난 2년 이내에 불안정하거나 임상적으로 유의적인 심혈관 질환 (예를 들어, 심근경색, 협심증, 뉴욕 심장 연합 부류 III 또는 그 이상의 심부전)을 가졌다.
- [0724]
 - 참여자는 조절되지 않는 고혈압(예를 들어, 일반적으로 혈압 (BP) >140 mmHg 수축기 또는 >90 mmHg 이완기)을 갖는다.

- [0725] · 참여자는 완전한 좌측 번들 분지 차단, 2도 또는 3도 심장 차단 또는 이전 심근경색의 증거를 포함하여 임상적으로 유의적인 비정상적인 ECG의 병력 또는 존재를 갖는다.
- [0726] · 참여자는 프리데리시아 (Fridericia) 공식 (QTcF)을 사용하여 보정된 QT 간격을 갖고, 이는 남성 참여자의 경우 >450 ms이고, 여성 참가자의 경우 >470 ms이며, 5분 간격으로 적어도 2개의 ECG에 의해 입증되었다.
- [0727] · 참여자는 심실 부정맥의 병력 또는 구조적 심장 질환 (예를 들어, 중증의 좌심실 수축기 기능부전, 좌심실 비대), 관상동맥 심장 질환(증상이 있거나 진단 검사에 의해 입증된 허혈), 임상적으로 유의한 전해질 이상(예를 들어, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증)과 같은 심실 부정맥에 대한 위험 인자, 또는 원인 불명의 돌연사 또는 긴 QT 증후군의 가족력을 갖는다.
- [0728] · 참여자는 응고병증, 수반되는 항응고제 (아스피린과 같은 혈소판 억제제 제외), 혈소판 감소증 또는 안전한 요추 천자를 방해하는 기타 인자를 포함하여 요추 경막 천자에 대한 금기 사항을 갖는다.
- [0729] · 참여자는 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 루이소체 치매, 헌팅턴 질환 또는 혈관성 치매를 포함하지만 이에 제한되지 않는 FTD 이외의 병태로 인한 치매 또는 경증의 증상 증후군(예를 들어, 경증 인지 장애, 경증 거동 장애 또는 경증 운동 장애)을 갖는다.
- [0730] · 참여자는 인지 기능에 영향을 미칠 가능성을 갖는 잠재적으로 뇌에 영향을 미치는 임상적으로 명백한 혈관 질환 (예를 들어, 임상적으로 유의적인 경동맥 또는 척추 동맥 협착증 또는 플라크, 대동맥류, 두개내 동맥류, 뇌출혈, 동정맥 기형)의 병력 또는 존재를 갖는다.
- [0731] · 참여자는 지난 2년 이내에 증상이 있는 뇌허혈의 병력 또는 존재를 갖거나, 일시적인 허혈 발작과 일치하는 급성 사건의 지난 6개월 이내에 기록된 병력을 갖는다.
- [0732] · 참여자는 중증의 임상적으로 유의적인 (지속적인 신경학적 결손 또는 구조적 뇌 손상) CNS 외상 (예를 들어, 뇌 타박상)의 병력을 갖는다.
- [0733] · 참여자는 참여자를 특별한 위험에 처하게 하고 참여자의 임상적 또는 정신적 상태에 대한 평가를 유의적인 정도로 편향시킬 수 있는 정도로 진행, 재발 또는 변화할 것으로 예상될 수 있는 임의의 다른 중증의 불안정한 의학적 병태를 갖고 있고, 연구 평가를 완료하는 참여자의 능력을 방해하거나 기관 또는 병원 치료와 동등한 것을 요구한다.
- [0734] · 참여자는 MRI 절차를 견딜 수 없거나 MRI 스캔을 금지하는 심장 박동기, 동맥류 클립, 인공 심장 판막, 귀 임플란트 또는 눈, 피부 또는 신체 내 이물질이 있는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 MRI에 금기 사항 또는 MRI와 함께 잠재적인 위험을 제기하는 임의의 기타 임상 병력 또는 검사 결과를 갖는다.
- [0735] 약물 관련 기준
- [0736] 하기의 약물은 지적된 대로 연구 시작 전 미리 특정된 기간 동안 및 연구 참여 전체 기간 동안 금지된다 (연구 동안 이러한 약물 치료를 개시한 참여자는 연구 치료에서 철회됨):
- [0737] · 의료 모니터의 승인을 받아 의학적 상태를 치료하는 데 필요한 약물 치료가 아닌 한 의식 또는 인지 기능을 손상시키는 것으로 공지된 약물의 지속적인 사용. 이러한 약물 치료의 간헐적 또는 단기적 사용 (1주 미만)이 허용될 수 있지만 윈터라이트 연구소 스피치 평가 (Winterlight Lab Speech Assessment)(WLA), 또는 서머라이트 연구소 스피치 평가 (Summerlight Lab Speech Assessment)(SLA)를 제외하고 인지 또는 거동 평가 전에 2일 또는 5개 반감기 중 어느 것이 길든 상관 없이 중단되어야 한다. 칸나비노이드의 사용은 WLA 또는 SLA를 제외하고 인지 또는 거동 평가 전 24시간 이내에 금지된다.
- [0738] · 인지 저하를 예방하거나 지연하기 위해 평가 중인 임의의 조사 활성 면역요법(백신).
- [0739] · 스크리닝 후 1년 이내에 인지 저하를 예방하거나 지연하기 위해 평가 중인 임의의 수동 면역치료요법 (면역 글로불린) 또는 기타 지속성 생물학적 제제. 위에서 논의된 항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구에 참여하는 것은 이 기준에 적용되지 않는다.
- [0740] · 상기 연구 (1일차)에서 약물 투여 전 30일 이내의 임상 시험 (항-소르틸린 항체의 이전 단계 1 연구 제외)로부터의 약물; 30일 이내 또는 제1일 이전의 5개 반감기 중 어느 것이 보다 크지에 상관 없이 임의의 실험적 경구 치료요법의 사용; 12주 이내 또는 제1일 전 5개 반감기 중 어느 것이 보다 크지에 상관 없이 임의의 생물학적 치료요법의 사용; 또는 5개의 반감기 또는 스크리닝 후 3개월 중 어느 것이 더 긴지에 상관 없이 임의의 다른

조사 치료. 백신과 같이 반감기가 없는 실험 치료요법을 받은 참여자는 제1일 전 적어도 12주에 해당 치료요법을 완료하였다.

- [0741] · 비정신과적 징후 (예를 들어, 구토)에 대한 단기 치료를 제외하고 스크리닝 후 6개월 이내에 전형적인 항정신병 약물 또는 신경이완 약물.
- [0742] · 스크리닝 후 3개월 이내에 항응고제 (쿠마딘, 헤파리노이드, 아픽사반) 약물.
- [0743] ○ 항-혈소판 치료제 (예를 들어, 아스피린, 디피리다몰)가 허용된다.
- [0744] · 전신 면역억제 치료요법 또는 연구 동안 필요할 것으로 예상되는 치료요법.
- [0745] ○ 등록 전 최소 3개월 동안 안정적이고 헤모글로빈이 >9 g/dL이고, 백혈구 수가 >3000/mm³이고, 절대 호중구 수가 >1500/mm³이고, 혈소판 수가 >100,000/mm³인 경우, 10 mg/일 이하의 프레드니손 또는 이에 상응하는 코르티코스테로이드의 사용이 허용된다.
- [0746] · 스크리닝 후 3개월 이내에 오피오이드 또는 오피오이드(지속성 오피오이드 약물치료 포함)의 만성 사용.
- [0747] ○ 통증에 대한 속효성 오피오이드 약물의 간헐적 단기 사용 (1주 미만)은 임의의 신경인지 평가 전 2일 또는 5개 반감기 (둘 중 어느 것이 길든 상관 없이)를 제외하고 허용된다.
- [0748] · 임의의 자극제 약물 (암페타민, 메틸페니데이트 제제 또는 모다피닐)는 스크리닝 후 1개월 이내 및 연구 전 반에 걸쳐.
- [0749] · 스크리닝 3개월 전부터 만성 바르비투레이트 또는 수면제 사용.
- [0750] ○ 수면 또는 근심에 대한 부스피론 또는 속효성 최면 약물의 간헐적 단기 (1주 미만) 사용은 임의의 신경인지 평가 전 2일 또는 5개 반감기 (둘 중 어느 것이 길든 상관 없이)를 제외하고 허용된다.

[0751] **연구 디자인**

[0752] 상기 단계 2, 멀티센터, 개방 표지 연구는 FTD의 원인이 되는 기능 상실 GRN 돌연변이에 대해 이형접합성인 무증상 보인자와 증상이 있는 환자에서 및 FTD의 원인이 되는 C9orf72 핵사뉴클레오타이드 반복 확장 돌연변이를 갖는 증상이 있는 환자에서 항-소르틸린 항체의 안전성, 내약성, PK, PD 및 COA에 대한 효과를 평가한다.

[0753] 도 6에 도시된 바와 같이. 연구는 스크리닝 기간 (1일 전 6주 이내), 치료 기간 (48주) 및 61주 (연구 완료)에 후속 방문과 함께 후속 기간 (항-소르틸린 항체의 마지막 투여 후 12주)을 포함한다.

[0754] **연구 치료 및 후속처리**

[0755] 등록된 모든 참여자는 자기 공명 이미지화 (MRI), 선택적 TSPO-PET 이미지화, PD 바이오마커 측정을 위한 생체유체 샘플링, CSF 수거를 위한 요추 천자, 안전성 평가 및 여러 COA를 사용하여 기준선 평가를 진행한다.

[0756] GRN 코호트 및 C9orf72 코호트 (위의 "연구 참가자" 섹션 참조)의 환자는 1일 쯤에 60 mg/kg의 용량으로 및 그 후 4주마다 (q4w) 총 최대 49주차를 포함하여 13회 투여 (48주 치료 기간) 동안 항-소르틸린 항체를 정맥내 투여한다. 항-소르틸린 항체는 대략 60분에 걸쳐 IV 투여한다. 참여자는 IV 주입이 종료되고 해당 방문일에 예정된 모든 활동이 완료된 후 최소 60분 동안 추적된다. 투여 용액 제조 지침은 약국 매뉴얼에 별도로 제공된다.

[0757] 참여자 및 연구 파트너를 포함한 인지 및 기능 시험은 스크리닝 동안, 기준선 평가 후 12주마다 (즉, 13, 25, 37주), 61주차 연구 완료 방문(또는 조기 종료 방문)에서 수행된다.

[0758] 이미지화는 스크리닝 동안, 13주차, 25주차에, 그리고 61주차에 연구 완료 방문 (또는 조기 종료 방문)에서 수행된다. CSF 수거를 위한 요추 천자는 25주차 스크리닝 및 61주차 연구 완료 방문 시에 수행된다.

[0759] 참여자는 연구 참여에 대한 동의를 철회한 참여자를 제외하고 48주 치료 기간 종료 후 및 마지막 투여 후 12주 (61주차)에 후속 평가 방문을 완료해야한다. AE로 인해 참여자가 중단된 경우, 문제가 해결될 때까지 이벤트를 추적한다. 추가로, 연구 동안에 어느 시점에 발생하는 연구 약물 또는 방사성추적자와 관련하여 고려되는 중증의 AE (SAE)는 해결, 참여자의 동의 철회, 추적 관찰 상실 또는 사망 중 어느 것이 적용될 수 있는지에 상관 없이 해당될때까지 보고된다.

[0760] MRI 평가, 선택적 TSPO-PET 이미지화, PD 바이오마커 측정을 위한 생체유체 샘플링, CSF 수거를 위한 요추 천자

및 여러 COA는 치료 및 추적 기간 동안 발생한다.

[0761] 선택적 TSPO-PET 이미지화 평가

[0762] 항-소르틸린 항체를 IV 투여한 후 뇌 미세아교세포 활성화의 변화를 평가하기 위해 TSPO-PET 이미지화에 의해 측정된 바와 같이 뇌 미세아교세포 활성화를 평가하기 위한 선택적 탐색 평가가 수행된다. 기준선 TSPO-PET 스캔은 환자가 13주차에 다른 모든 스크리닝 평가를 완료하고 61주차에 연구 완료 방문을 기반으로 연구 참여에 대한 적격성을 입증한 후에만 항-소르틸린 항체 투여 전에 수행된다.

[0763] 연구 약물

[0764] 항-소르틸린 항체 (연구 약물)는 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCL, 7.5% (w/v) 슈크로스 및 0.02 (w/v) 폴리소르베이트-80 중에 pH 5.5에서 항-소르틸린 항체를 함유하는 수용액 중에서 50 mg/mL의 농도로 제형화된 액체 용액으로서 제공된다.

[0765] 동시 및 사전 치료요법

[0766] 연구 과정 동안 참여자는 연구 포함 및 제외 기준에 따라 스크리닝 절차 중에 확인된 승인된 처방 약물을 계속 사용한다. 참여자는 새로운 약물이 응급 사용을 위해 필요한 경우가 아니면 연구자와 상의 없이 처방되거나 일반 의약품으로 복용하지 않을 것이 권고된다.

[0767] 연구 동안 참여자의 복지를 위해 필요하다고 간주되는 모든 병용 약물은 조사자의 재량에 따라 주어진다.

[0768] 연구 포함 및 제외 기준에 의해 요구되는 대로 모든 제한된 약물이 중단되고; 연구 동안 이러한 약물을 개시하는 참여자는 후원자의 의료 모니터의 재량에 따라 연구 치료에서 철회된다.

[0769] 환자 철회

[0770] 계속하는 것이 참여자에게 최선의 이익이 아닌 경우 참여자는 언제든지 연구 약물 또는 연구 치료제를 중단한다. 다음은 연구 약물 또는 연구 치료제 중단에 대한 가능한 이유의 목록이다:

- [0771] · 참여자가 프로토콜을 준수하지 않는다.
- [0772] · 참여자가 후속 조치를 받지 않는다.
- [0773] · 참여자가 동의를 철회한다.
- [0774] · 참여자는 조사자의 의견에 따라 연구 치료를 중단해야 하는 중증의 또는 참을 수 없는 AE를 갖는다.
- [0775] · 조사자의 의견으로는 임상 상태 또는 안전성 평가에 상당한 정도로 영향을 미치는 병발 질병의 발생.
- [0776] · 허용되지 않은 병용 약물의 사용.
- [0777] · 임신.
- [0778] · 조사자의 재량.
- [0779] · 사망

[0780] AE 또는 SAE로 인해 참여자가 중단된 경우, 문제가 해결될 때까지 이벤트를 추적한다.

[0781] 연구에서 철회된 참여자는 조사자와 협의하에 교체된다.

[0782] 연구 평가

[0783] 연구 평가변수

[0784] 1차 안전성 평가변수

[0785] 항-소르틸린 항체의 안전성 프로파일에 대한 누적 노출의 잠재적 영향을 평가하기 위해, 투여받은 실제 용량(중량으로 정규화됨)의 3분위수를 사용하는 것과 같이 용량별로 다음을 평가한다:

- [0786] · AE 및 SAE의 발생, 특성 및 중증도.
- [0787] · AE로 인한 치료 중단 및 연구 중단의 발생률.
- [0788] · 신체 검사 이상.

- [0789] · 신경학적 검사 이상.
- [0790] · 시간 경과에 따른 기준선으로부터 활력 징후의 변화.
- [0791] · 시간 경과에 따라 기준선으로부터 ECG의 변화.
- [0792] · 기준선에 상대적으로 투여 후 MRI 이상.
- [0793] · 시간 경과에 따라 기준선으로부터 임상 실험실 시험의 변화.
- [0794] · 쉬한 (Sheehan) 자살성 추적 척도 (쉬한-STIS).
- [0795] · 항-소르틸린 항체에 대한 ADA의 발생률.
- [0796] 2차 PK 평가변수
- [0797] 본 연구의 2차 PK 평가변수는 다음과 같다:
- [0798] · 특정 시점에서 항-소르틸린 항체의 혈청 농도.
- [0799] · 항-소르틸린 항체 PK 파라미터.
- [0800] · $C_{최대}$.
- [0801] · $C_{트로프}$.
- [0802] · AUC_{SS} .
- [0803] 본 연구의 2차 PD 바이오마커 평가변수는 다음과 같다:
- [0804] · CSF에서 PGRN의 기준선으로부터 전체 변화.
- [0805] · 혈장에서 PGRN의 기준선으로부터 전체 변화.
- [0806] · WBC 상의 SORT1 및 CSF에서 sSORT1 기준선으로부터의 전체 변화.
- [0807] 본 연구의 탐색적 PD 바이오마커 평가변수는 다음과 같다:
- [0808] · 신경변성, 리소좀 기능 및 혈액, 혈장 및 CSF에서 미세아교세포 활성화에 대한 탐색적 바이오마커의 기준선으로부터의 전체 변화.
- [0809] · 전반적인 및 지역적 뇌 MRI 위축 측정.
- [0810] · TSPO-PET에 의해 평가된 신경염증 (선택적 이미지화 평가에만 참여하는 데 동의한 참여자의 경우).
- [0811] · 탐색 유체 바이오마커, 이미지화 측정 및 COA 간의 상관 관계.
- [0812] 본 연구의 탐색적 임상 평가변수는 다음과 같다:
- [0813] · COA에서 장비 스코어에 대한 기준선으로부터 전체 변화.
- [0814] · FTD 임상 평가 척도 (FCRS).
- [0815] · 전두측두엽 치매 평가 척도 (FRS).
- [0816] · 임상주의 전반적인 인상-개선 (CGI-I).
- [0817] · 신경정신과 목록 (NPI).
- [0818] · 컬러 트레일 시험 (CTT) 파트 2.
- [0819] · 신경 심리학적 상태 평가를 위한 반복 가능한 배터리 (RBANS).
- [0820] · 델리스-카플란 (Delis-Kaplan) 집행 기능 시스템(D-KEFS, 색상-단어 간섭만 해당).
- [0821] · 대인 관계 반응성 지수.
- [0822] · 윈터라이트 (Winterlight) 및 서머라이트 (Summerlight) 랩 스피치 평가(WLA 및 SLA, 이러한 선택적 평가에 참여하는 데 동의한 참가자만 해당).

- [0823] 분석 집단
- [0824] 등록된 집단: 등록된 집단은 서면 동의서에 서명하고 연구에 참여할 자격이 있는 모든 참여자로 구성된다. 등록된 집단은 연구 집단 및 COA 개요를 위해 사용된다.
- [0825] 안전성 분석 집단: 안전성 분석 집단은 적어도 1회 용량의 항-소르틸린 항체를 투여받은 모든 참여자로 이루어진다. 안전성 분석 집단은 안전성 개요를 위해 사용된다.
- [0826] PK 분석 집단: PK 분석 집단에는 최소 1개의 PK 파라미터를 결정하기 위한 적절한 평가를 받은 안전성 집단의 모든 참여자를 포함한다. PK 분석 집단은 PK 개요를 위해 사용된다.
- [0827] PD 분석 집단: PD 분석 집단에는 기준선과 적어도 1회의 투여 후 PD 평가가 모두 있는 안전성 분석 집단에서 모든 참여자가 포함된다. PD 분석 집단은 PD 활동 개요를 위해 사용된다.
- [0828] 바이오마커 집단: 바이오마커 집단은 적어도 1개의 PD 바이오마커 파라미터에 대해 기준선 및 적어도 1회의 투여 후 측정 모두가 있는 안전성 집단에서 모든 참여자로 이루어진다. PD 바이오마커 집단은 탐색적 PD 바이오마커 개요를 위해 사용된다.
- [0829] 기재 통계는 임상적으로 유의적인 관련 발견 (예를 들어, 연구 약물 중단으로 이어지는 연구 약물 관련 AE 또는 연구 약물 관련 SAE)을 평가하는 데 사용된다.
- [0830] 안전성 평가변수를 제외하고, 위에 명시된 다른 모든 연구 평가변수는 GRN 돌연변이 캐리어 대 C9orf72 돌연변이 캐리어로 요약된다.
- [0831] 통계학적 분석 방법
- [0832] 통계학적 분석은 SAS 소프트웨어 버전 9.4 이상 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)을 사용하여 수행된다. 카테고리 변수의 경우 빈도와 퍼센트가 제공된다. 연속 변수는 기재 통계 (참여자 수, 평균, 표준편차[SD], 메디안, 최소값, 최대값 및 해당되는 경우 95% 신뢰 구간[CI])를 사용하여 요약된다. 모든 CI는 90% CI와 기하 평균이 사용되는 PK 파라미터를 제외하고 5% 유의성 수준을 사용하여 양측으로 수행된다.
- [0833] 모든 개요는 서브타입의 크기가 적어도 2명의 참여자인 경우 기준선에서 참여자 상태 및 치매 유형 (aFTD-GRN 대 FTD-GRN bvFTD 대 FTD-GRN PPA 대 FTD-C9orf72 bvFTD 대 FTD-C9orf72 PPA)에 의해 제공된다.
- [0834] 기준선은 첫 번째 연구 약물 투여를 시작하기 전에 반복 및 예정되지 않은 측정을 포함하여 마지막으로 누락되지 않은 평가로서 정의된다.
- [0835] 참여자 인구 통계, 병력 및 기준선 특징
- [0836] 인구 통계 정보는 스크리닝시 기록한다.
- [0837] 현재 질환의 병력, 기타 관련 병력 및 기저 질환에 관한 정보를 포함하는 모든 관련 병력은 연구 약물 투여 전에 스크리닝 시에 기록된다. 진단학적 특징 분석 형태는 증상이 있는 참여자에 대한 스크리닝시에만 완료된다. 연구 과정 동안에 증상이 나타나는 모든 무증상 참여자에 대해 진단 특징 분석 형태도 완료되고; 이러한 참여자의 경우, 진단학적 특징분석 형태는 이들이 임상 증상을 나타내는 첫 번째 방문에서만 완료된다.
- [0838] 인구 통계(연령, 성별 및 인종을 포함하되 이에 제한되지 않음)와 기준선 및 배경 특징을 요약 표에 나타낸다. 정성적 데이터(예를 들어, 병력, 진단 특징)는 분할 표에 요약되어 있다. 정량적 데이터(예를 들어, 연령)는 정성적 기재 통계를 사용하여 요약된다. 모든 유전자형 데이터는 요약표에 제공된다.
- [0839] 연구 약물 및 사전/병용 약물처방
- [0840] 연구 약물 투여 데이터는 투여받은 용량의 수 및 투여받은 총 용량에 의해 요약된다. 전체 치료 순응도는 투여 간섭/중단을 기준으로 계산된다.
- [0841] 사전 및 병용 약물 처방은 2019년 3월 또는 이후 WHO-DD를 사용하여 암호화된다. 모든 사전 및 병용 약물처방 데이터는 해부학적 치료 화학 물질 분류 및 일반명으로 요약된다. 별도의 개요는 사전 및 병용 약물처방을 위해 제공된다.
- [0842] 안전성 평가
- [0843] 모든 안전성 개요는 안전성 분석 집단을 사용하여 제공된다.

- [0844] 연구 약물, 방사성 추적자(¹⁸F-PBR06 또는 ¹¹C-PBR28) 또는 TSPO-PET 선택적 평가 절차에 대한 관계와 상관 없이 부작용이 기록된다. AE는 MedDRA, 버전 21.1 이상에 따라 시스템 기관 분류 및 선호 용어로 암호화된다. 다음 AE 개요는 기준선에서 시스템 기관 부류, 선호 용어, 참여자 상태 및 치매 유형별로 보고된다.
- [0845] · 치료 응급 AE (TEAE).
- [0846] · 치료 관련된 TEAE.
- [0847] · 연구 약물과의 관계에 의한 TEAE.
- [0848] · 중증도에 의한 TEAE.
- [0849] · SAE.
- [0850] · 연구 약물 중단을 유도하는 TEAE.
- [0851] · 연구 중단을 유도하는 TEAE.
- [0852] 안전성 보고를 위해, 기준선과 비교하여 투여 후 MRI에서 임상적으로 유의적인 변화는 조사자가 평가하고 AE로 포함된다. MRI를 통해 동정된 AE의 별도의 분석은 수행하지 않는다.
- [0853] 신체 및 신경학적 검사
- [0854] 의식, 방향, 뇌신경, 운동 및 감각 시스템, 협응 및 보행, 반사 등의 평가를 포함한 완전한 신경학적 검사가 수행된다. 기준선 이상으로부터의 변화 및 이전 신경학적 검사로부터의 변화는 각각의 후속 신경학적 검사에서 기록된다. 임상적으로 유의적인 것으로 간주되는 경우 신규 또는 악화된 이상이 AE로서 기록된다.
- [0855] 머리, 눈, 귀, 코, 목, 심혈관, 피부, 근골격계, 호흡기계, 위장계에 대한 평가를 포함한 완전한 신체 검사(PE)가 수행된다. 제한된 증상 지향적 검사는 연구 약물 투여 전 (해당되는 경우) 또는 임상적으로 지시된 대로 다른 모든 특정 시점에서 수행된다. 모든 다른 방문에서 새롭거나 악화된 임상적으로 유의적인 이상 뿐만 아니라 기준선에서 관찰된 이상은 기록된다. 새로운 비정상적인 PE 발견은 다음 스케줄 방문시 수행된다. 임상적으로 유의적인 것으로 간주되는 경우 신규 또는 악화된 이상이 AE로서 기록된다. 신장 (cm)은 스크리닝시 측정된다.
- [0856] 신체 및 신경학적 검사를 위한 별도의 환산 표는 결과의 발견의 카테고리 해석에 의해 생성되고 신체 시스템에 의해 제공된다.
- [0857] 양와위 수축기 및 이완기 혈압(BP), 맥박, 체온 및 호흡수는 참여자가 양와위 자세에서 5분 이상 휴식을 취한 후 기록된다. 이후 체온과 호흡수가 측정된다. 기준선에서 관찰된 이상 및 후속 방문에서 새로운 또는 악화된 임상적으로 유의적인 이상이 기록된다. 임상적으로 유의적인 것으로 간주되는 경우 신규 또는 악화된 이상이 AE로서 기록된다. 체중 (kg)은 활력 징후를 측정한 동일한 방문에서 수집된다.
- [0858] 활력 징후 및 체중에 대한 기준선으로부터의 실제 값 및 변화는 기제 통계를 사용하여 각 시점에서 요약된다.
- [0859] 환자가 5분 이상 양와위 자세를 유지한 후 3회 12-리드 ECG를 취득한다. 모든 ECG는 임상 안전성 기반에서 분석된다 (집중적인 QT 분석 없이). ECG 변화의 임상적 중요성은 참여자의 병력, PE 및 병용 약물과 관련하여 ECG 보고서를 검토한 후 조사자가 결정된다.
- [0860] 정량적 ECG 결과에 대한 기준선으로부터의 실제 값 및 변화는 기제 통계를 사용하여 각 시점에서 요약된다. 환산 표는 ECG의 카테고리 해석을 위해 생성된다. 임의의 3등급 이상의 QTcF 연장이 나열된다.
- [0861] 임상 연구 분석
- [0862] 혈액 및 뇨 샘플은 임상적 안전성 실험실 시험 (화학, 응고, 혈액학, 소변 검사, 혈청학 및 임신 테스트)를 위해 수거한다.
- [0863] 임상적 연구 시험을 위해 기준선으로부터의 실제 값 및 변화는 기제 통계학을 사용하여 각 시점에서 요약된다. 환산 표는 임상적 연구 시험 결과에 대해 생성된다.
- [0864] 자살 추적 척도
- [0865] 위험 자살 추적 척도는 시간 경과에 따라 자살의 핵심 현상을 평가하고 모니터링하도록 설계된 간단한

척도이다. 조사자가 평가를 하고 자살 생각이나 행동이 있다고 간주하는 경우 AE가 기록된다.

[0866] 위한-STIS 총 스코어에 대한 요약 표는 기술 통계를 사용하여 시점별로 제공된다.

[0867] 면역원성 분석

[0868] 혈액 혈청 샘플은 항-약물 항체 (ADA)의 결정을 위해 수거한다. 추가의 ADA 샘플은 주입 관련 반응의 징후 및 증상을 갖는 참여자에서 수거한다. 상응하는 추가의 PK 샘플은 동일한 시점에서 수득하고 혈장 샘플은 사이토킨 분석을 위해 수거한다.

[0869] 항-소르틸린 항체에 대한 ADA에 대한 면역원성 시험 결과는 시점별로 요약한다.

[0870] 약동학 및 약력학 평가

[0871] 샘플 수거

[0872] 항-소르틸린 항체의 혈청 농도 평가를 위해 혈액 혈청 샘플을 수거한다. 모든 PK 샘플은 연구 약물 투여 당일 주입에 사용되지 않은 팔에서 수거한다.

[0873] 혈액 PGRN 혈장 샘플은 PGRN의 수준의 평가를 위해 수거한다.

[0874] 전혈 샘플은 WBC 상의 SORT1의 수준의 평가 및 다른 분석물의 평가를 위해 수거한다.

[0875] 뇌척수액 샘플은 항-소르틸린 항체의 농도를 위해 평가한다. 뇌척수액 샘플은 또한 PGRN 및 sSORT1 수준에 대해 평가한다. PK, PD 및 탐색적 PD 바이오마커 측정을 평가하기 위해 스크리닝, 25주 및 연구 완료/조기 종료 시에 연구 약물 투여 (해당되는 경우) 전에 요추 천자를 통해 뇌척수액 샘플을 수거한다. 25주 요추 천자는 탐색적 PD 바이오마커의 검토를 기준으로 조정한다.

[0876] 탐색적 전혈, 혈장 및 CSF PD 바이오마커 샘플은 신경변성 (즉, 신경섬유-광[Nf1], tau, pTau), 리소좀 기능 (즉, 카텡신) 및 미세아교세포 활성화 (즉, YKL-40, 인터루킨-6), 말초 세포에서의 전령 리보핵산 (mRNA) 발현의 평가를 위해 및 잠재적으로 질환 생물학 및 항-소르틸린 항체에 대한 반응과 관련된 다른 분석물의 수준을 평가하기 위해 수거한다.

[0877] 2차 약동학 평가변수의 분석

[0878] 모든 PK 개요는 PK 분석 집단을 사용하여 제공된다.

[0879] 개별 및 평균 혈청 항-소르틸린 항체 농도-시간 데이터는 표로 작성되고, 연구일 및 돌연변이 보인자에 의해 플롯팅된다. 적용 가능한 경우, 항-소르틸린 항체의 혈청 PK는 연구일 및 코호트에 의한 항-소르틸린 항체의 다중 투여 후 수득된 결과를 기준으로 최대 관찰 농도 ($C_{최대}$), 트로프 농도 ($C_{트로프}$) 및 농도-시간 곡선 이하 면적 (AUCss)의 추정에 의해 요약된다.

[0880] 항-소르틸린 항체에 대한 개별 혈청 농도 대 실제 시간 데이터는 Phoenix® WinNonlin® (Certara USA Inc., Princeton, NJ, USA) 버전 6.4 이상을 사용하는 표준 비구획 방법에 의해 PK 파라미터를 유도하는 데 사용된다. 개별 PK 파라미터는 목록으로 나타낸다. PK 파라미터는 n, 산술 평균, SD, 변동 계수 (CV), 기하 평균, 기하 평균 CV, 최소값, 메디안 및 최대값과 같은 기재 통계를 사용하여 표에 요약되어 있다. 기하학적 평균 및 기하학적 평균, 90% CI 및 CV는 단지 $C_{최대}$, $C_{트로프}$ 및 AUCss에 대해 포함된다.

[0881] 데이터가 허용하는 한 인구 통계학, 안전성(QT 변경 포함) 및 PD 측정과 관련된 PK 파라미터의 잠재적 상관 관계를 탐구한다. 이러한 상관 관계를 특징 분석하기 위해 집단 PK 분석을 포함한 추가 모델링이 수행된다.

[0882] 2차 및 탐색 약력학 평가변수의 분석

[0883] 모든 PD 개요는 PD 분석 집단을 사용하여 제공된다.

[0884] PD 평가변수는 각각의 PD 평가변수에 대한 기준선으로부터의 변화 퍼센트 뿐만 아니라 기준선 및 지정된 각 시점에서의 연구 날짜 및 돌연변이 보인자에 의해 기재되고 요약된다. 혈장 및 CSF 샘플에서 평가된 약력학적 평가변수는 PGRN, SORT1, sSORT1 및 Nf1을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0885] PD 평가변수에 대한 요약 통계 및 기준선으로부터의 해당 변화 (즉, 기준선으로부터 퍼센트 변화)는 연구 날짜 및 코호트 별로 표로 작성한다. PD 평가변수의 시간 경과를 관찰된 값과 기준선 값으로부터의 퍼센트 변화 모두에 대해 그래프적으로 제공된다. 또한 반복 측정의 혼합 모델 (MMRM)을 사용하여 95% CI로 기준선으로부터 PD

평가변수의 평균 퍼센트 변화를 요약한다. PD 평가변수와 임상 반응 간의 연관성도 조사된다.

- [0886] PK-PD 관계는 비선형 혼합 효과 모델링을 사용하여 집단 PK/PD 모델에 의해 모델링된다. 기준선 탐색적 PD 바이오마커는 기준선 혈청 또는 CSF PGRN 수준 및 PGRN 유전자형 분류를 포함하는, 항-소르틸린 항체에 대한 반응의 잠재적인 예측 인자로도 탐색된다.
- [0887] *탐색적 약력학적 바이오마커 평가변수의 분석*
- [0888] 모든 탐색적 PD 바이오마커 요약은 바이오마커 집단을 사용하여 제시된다.
- [0889] 유체 PD 바이오마커 수준, 이미지화 PD 측정 및 임상 결과 측정 간의 상관관계가 평가된다.
- [0890] *자기 공명 이미지화 (MRI)*
- [0891] 뇌의 MRI 스캔을 수행하고 증양에서 안전성 평가, 전반적이고 지역 뇌 용적, 백질 고강도 용적, 뇌 관류 (동맥 스핀 표지화 MRI로 측정), 부분 이방성, 평균 확산도, 축 확산도 및 방사형 확산도 (확산 텐서 이미지화에 의해 측정) 및 기능적 뇌 활동 (기능적 MRI에 의해 측정)을 위해 검토된다.
- [0892] 정량적 MRI 파라미터에 대한 기준 값으로부터 실제 결과 및 퍼센트 변화는 기재 통계를 사용하여 방문에 의해 요약된다. 기준선 값, + 또는 - SD로부터의 평균 퍼센트 변화는 또한 플롯에 제공된다.
- [0893] *전위 단백질 양전자 방출 단층촬영(TSPO-PET)*
- [0894] 위치 147의 아미노산에 영향을 미치는 TSPO에서 다형성 (rs6971)으로 인해, 집단의 약 10%는 TSPO 미토콘드리아 단백질에 대한 TSPO 방사성 리간드의 낮은 친화성 결합을 나타낸다. 스크리닝 방문의 일부로서 그리고 이미지화 부위로 이동하기 전에, 참여자가 동의하고 동의를 제공하면, 참여자는 선택적 TSPO-PET 이미지화 평가를 위해 사전 스크리닝한다. 선택적 혈액 샘플은 임상 현장에서 수거하여 rs6971 TSPO 다형성을 유전자형 분류하여 이들이 고친화성 결합제 (위치 147에서 Ala/Ala 아미노산), 중간 친화성 결합제 (Ala/Thr) 또는 저친화성 결합제 (Thr/Thr)인지를 결정한다. 저친화성 결합제 (Thr/Thr)인 모든 개체는 선택적 TSPO-PET 이미지화 평가 참여에서 제외된다. 고친화성 및 중친화성 결합제는 선택적 TSPO-PET 이미지화 평가에 참여할 자격이 있다.
- [0895] 선택적 TSPO-PET 이미지화의 참여자는 항-소르틸린 항체 투여 전과 13주차 및 연구 완료 방문 (61주차)에 TSPO-PET 이미지화를 진행한다. 기준선 선택적 TSPO-PET 이미지화는 모든 스크리닝 평가의 완료를 기반으로 참가자가 연구 참여에 대한 적격성을 입증한 후에만 항-소르틸린 항체 투여 전에 수행된다.
- [0896] TSPO-PET 분석의 전반적인 목표는 항-소르틸린 항체를 사용한 치료 후 연구 환자의 뇌에서 미세아교세포 활성화의 방사성추적자 약력학(PD) 바이오마커로서 [¹¹C]PBR28 및 [¹⁸F]PBR06을 평가하는 것이다.
- [0897] 또한, 항-소르틸린 항체를 IV 투여한 후 뇌 미세아교세포 활성화에서의 변화를 평가하기 위해 TSPO-PET 분석을 수행한다. TSPO-PET 분석 동안에 MRI 및 [¹¹C]PBR28 및 [¹⁸F]PBR06 PET 이미지는 지역적 [¹¹C]PBR28 및 [¹⁸F]PBR06 결합/취득의 분석을 위한 관심 영역(ROI)의 해부학 기반 정의를 위해 함께 정렬된다. 해부학적 템플릿은 MRI와 PET 스캔 모두에서 뇌 하부 구조를 정의하는 데 사용된다.
- [0898] *다른 탐색적 약력학 바이오마커*
- [0899] 탐색적 PD 바이오마커 파라미터에 대한 기준선 값으로부터 실제 결과 및 변화는 기재 통계를 사용하여 방문에 의해 요약된다. 기준선 값 + 또는 - SD로부터의 평균 퍼센트 변화는 또한 플롯에 제공된다.
- [0900] 탐색적 임상 결과 평가 변수의 분석
- [0901] 다음과 같은 신경인지 및 기능 시험이 수행된다. 신경인지 및 기능 시험은 연구 약물 투여 (해당되는 경우) 및 스트레스가 많은 임의의 절차(예를 들어, 혈액 수거, 이미지화) 전에 수행된다.
- [0902] • 전두측두엽 치매 임상 평가 척도 (FCRS).
- [0903] • 전두측두엽 치매 평가 척도 (FRS).
- [0904] • 임상의 전반적인 인상-개선 (CGI-I).
- [0905] • 신경정신과 목록 (NPI).
- [0906] • 컬러 트레일 시험 (CTT) 파트 2.

- [0907] · 신경 심리학적 상태 평가를 위한 반복 가능한 배터리 (RBANS).
- [0908] · 델리스-카플란(Delis-Kaplan) 집행 기능 시스템, 색상-단어 간섭 시험.
- [0909] · 대인 관계 반응성 지수.
- [0910] · 윈터라이트 랩 스피치 평가 (Winterlight Lab Speech Assessment) (WLA) 및 서머라이트 랩 스피치 평가 (Summerlight Lab Speech Assessment) (SLA) (영어에 능숙하고 선택적 평가에만 참여할 자격이 있고 동의하는 미국, 영국 및 캐나다인 참여자).
- [0911] 모든 임상 결과 평가 (COA) 요약은 등록된 집단을 사용하여 제공된다. COA에 대한 분석의 전체 세부사항은 총 스코어 및 하위 척도 스코어를 포함한다.
- [0912] 실제 결과 및 COA 총 스코어 및/또는 하위 척도 스코어에 대한 기준 값으로부터의 변화는 기재 통계를 사용한 방문에 의해 요약된다. 기준선 값 + 또는 - SD로부터의 평균 변화는 또한 플롯에 제공된다.
- [0913] COA 평가변수는 MMRM 방법을 사용하여 평가된다. 종속 변수는 기준선 스코어로부터 각각의 기준선 후 방문 평가로의 변화이다. 고정된 효과는 참여자 돌연변이형과 치매형을 포함하고, 시점은 반복 측정이다. 기준선 PGRN 수준, 성별 및 연령을 포함하지만 이에 국한되지 않는 공변량을 조사한다.
- [0914] 약리개념학적 평가
- [0915] DNA 추출을 위한 스크리닝에서 혈액 샘플을 수거하여 연구 약물에 대한 반응을 예측하거나 더 중증의 질환 상태로의 진행과 관련이 있거나, AE 발병에 대한 감수성과 관련이 있거나, 질환 생물학에 대한 지식과 이해를 증가시킬 수 있는 일반적이고 희귀한 유전학적 변이체를 동정하기 위한 전체 게놈 서열분석을 통한 분석을 가능하게 한다.
- [0916] **실시예 4: 근위축성 측삭 경화증(ALS)에서 항-소르틸린 항체를 평가하기 위한 단계 2 임상 연구.**
- [0917] 본 실시예는 ALS 환자에서 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 단계 2 연구를 기재한다.
- [0918] **연구 목적**
- [0919] 1차 목적
- [0920] 이 연구의 1차 목적은 항-소르틸린 항체를 사용한 치료가 ALS의 병태생리에 영향을 미치고 임상적 이득을 발휘하는지 여부를 결정하는 것이다.
- [0921] 2차 목적
- [0922] 본 연구의 2차 목적은 다음과 같다:
- [0923] · ALS 환자에서 항-소르틸린 항체의 안전성과 내약성을 평가한다.
- [0924] · ALS 환자에서 항-소르틸린 항체의 약동학 및 약력학을 평가한다.
- [0925] **연구 집단**
- [0926] 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 환자가 본 연구에 포함된다.
- [0927] · TDP-43 또는 다른 TDP-43 관련 병리의 축적을 나타내는 가족성 또는 산발성 ALS 환자.
- [0928] · TDP-43 돌연변이가 있는 가족성 또는 산발성 ALS 환자.
- [0929] · C9orf72 핵사뉴클레오티드 반복 확장이 있는 가족성 또는 산발성 ALS 환자.
- [0930] **연구 치료**
- [0931] ALS 환자는 1일차에 60 mg/kg의 용량으로 항-소르틸린 항체를 정맥내 투여하고 그 후 4주마다 (q4w) 투여한다. 항-소르틸린 항체는 대략 60분에 걸쳐 IV 투여한다. 투여 용액 제조 지침은 약국 매뉴얼에 별도로 제공된다.
- [0932] **연구 평가**
- [0933] 약동학 평가

- [0934] 혈액 내 표적 개입은 면역검정을 사용하여 백혈구 세포에서 유리된 SORT1 수준을 측정함에 의해 평가된다.
- [0935] *약리학 평가*
- [0936] 하기의 약리학 마커는 혈청 및 CSF 둘 모두에서 측정된다:
- [0937] · 프로그래놀린 (아디포젠 면역검정).
- [0938] · 신경변성 마커, 예를 들어 신경섬유 경쇄(Quanterix 또는 Roche Diagnostics).
- [0939] · 신경교 활성화 마커, 예를 들어, YKL-40(CHI3L), IL-6, GFAP (Roche Diagnostics).
- [0940] · TDP-43 병리의 마커.
- [0941] 또한 MRI 연구는 뇌 위축(구조적 MRI), 연결성 및 유리수/염증(DTI)에 대한 항-소르틸린 항체의 효과를 평가하는 데 사용된다.
- [0942] **실시예 5: 무증상 GRN 돌연변이 보인자 (aFTD-GRN)에서 항-소르틸린 항체의 단일 정맥내 용량 및 FTD-GRN 환자에서 항-소르틸린 항체의 다중 정맥내 용량의 효과를 평가하기 위한 단계 1B 연구.**
- [0943] 본 실시예는 30 mg/kg, q2w (2주 마다)에서 항-소르틸린 S-60-15.1[N33T] LALAPS의 3회 용량을 투여받은 그레놀린 돌연변이 (FTD-GRN 환자)의 증상이 있는 보인자 뿐만 아니라 60 mg/kg으로 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 단일 용량을 투여받은 그레놀린 돌연변이 (aFTD-GRN)의 무증상 보인자를 평가한 실시예 2에 기재된 개방 표지 연구의 결과를 제공한다.
- [0944] *결과*
- [0945] *안전성 결과*
- [0946] 어떠한 중증의 부작용 (SAE)가 관찰되지 않았다. 모든 부작용은 경미하였다. 어떠한 약물 또는 연구 중단이 일어나지 않았다.
- [0947] *혈장 PGRN 수준*
- [0948] 도 7에 나타낸 바와 같이, 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여는 aFTD-GRN 보인자 (원형) 및 FTD-GRN 환자 (사각형)에서 혈장 PGRN 농도를 증가시켰다. 건강한 지원자 (HV) 및 FTD 환자의 메디안 혈장 PGRN 농도는 도 7에 제공된다. FTD-GRN 환자에서, PGRN 수준은 연구 전반에 걸쳐 증가하여 FTD-GRN 환자에서 관찰된 메디안 기준선 보다 최대 3배 더 높았고 건강한 지원자와 유사한 수준을 성취하였다. 상기 효과는 투여 후 56일까지 (마지막 투여 후 약 4주) 지속되었다. 유사한 결과는 aFTD-GRN 보인자에서 관찰되었고, PGRN의 피크 수준은 메디안 기준선 수준 보다 높은 4배에 도달하였다.
- [0949] *CSF PGRN 수준*
- [0950] 도 8에 나타낸 바와 같이, CSF에서 PGRN의 농도는 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 FTD-GRN 환자 (증상이 있는) 또는 aFTD-GRN 보인자 (무증상)의 투여 후 증가하였다. 예를 들어, FTD-GRN 환자에게 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 투여한 후 56일째에 CSF에서 메디안 PGRN 농도 (ng/ml)는 기준선 (투여 전) PGRN 수준 보다 약 2배 높았다. 유사하게, 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 aFTD-GRN 보인자에게 투여한 후 12일째에, CSF에서 메디안 PGRN 농도는 기준선 (투여 전) PGRN 수준 보다 약 2배 높았다. 건강한 지원자 (HV)에서 PGRN의 농도는 비교를 위해 도 8에 제공된다.
- [0951] *FTD-GRN 환자에서 질환 단백질 시그니처*
- [0952] SOMASCAN 압타머-기반 프로테믹 검정 (참조, 예를 들어, Candia 등 (2017) Sci Rep 7, 14248)을 사용하여 FTD-GRN 환자의 CSF로부터 단백질 시그니처 프로필을 생성하였다. 상기 검정에서 FTD-GRN 환자의 CSF에서 1,000개 이상의 단백질의 상대적 풍부함을 S-60-15.1 [N33T] LALAPS로 치료 (57일째) 전후에 분석하여 관련 바이오마커를 동정하였다. 도 9는 4차 방식 복구 플롯을 사용한 결과를 보여주고, 각각의 데이터 포인트는 개별 단백질을 나타낸다. 최고 수평선 초과와 모든 데이터 포인트는 FTD에서 상향조절되는 단백질이다. 최저 수평선 미만의 모든 데이터 포인트는 FTD에서 하향조절되는 단백질이다. 폐쇄된 화살표에 의해 지적된 수직선의 우측에 대한 모든 데이터 포인트는 S-60-15.1 [N33T] LALAPS에 의해 상향조절되는 단백질이다. 개방된 화살표에 의해 지적된 수직선의 좌측에 대한 모든 데이터 포인트는 S-60-15.1 [N33T] LALAPS에 의해 하향조절되는 단백질이다. 따라서, 보다 낮은 우측 사분면은 S-60-15.1 [N33T] LALAPS가 FTD에서 하향조절되는 단백질을 상향조절함을 보여

주고, 보다 높은 좌측 사분면은 S-60-15.1 [N33T] LALAPS가 FTD에서 상향조절되는 단백질을 하향조절함을 보여준다. 따라서 S-60-15.1 [N33T] LALAPS는 이들 사분면에 지적된 바와 같은 질병 상태의 단백질 시그니처에 대응하며, 이 효과는 보다 높은 우측 및 보다 낮은 좌측 사분면에서 보다 낮은 양의 데이터 포인트 (단백질)의 관점에서 고도로 통계학적으로 유의적이다.

[0953] 보다 낮은 우측 사분면에서 단백질은 S-60-15.1 [N33T] LALAPS에 의해 상향조절되고, 그레놀린 및 카텡신 B (CTSB)를 포함하는, FTD에서 하향조절되는 리소좀 단백질을 포함한다. 보다 높은 좌측 사분면에서 단백질은 S-60-15.1 [N33T] LALAPS에 의해 하향조절되고, 오스테오폰틴 (SPP1)과 같이, FTD에서 상향조절되는 염증성 단백질을 포함한다. 따라서, 질환 단백질 시그니처의 역전은 이러한 단백질이 정상 상태에서 수행할 기능과 일치한다. **도 11a-11b**는 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 사용한 치료 전후 (57일째) 건강한 지원자 및 FTD-GRN 환자의 뇌척수액 (CSF)에서 CTSB 및 SPP1 단백질의 수준을 상세히 보여준다. **도 11a**가 보여주는 바와 같이, SPP1은 건강한 지원자 ("HV-0일")에 상대적으로 비처리된 FTD 환자 ("FTD-0일 치료 전")에서 상향조절되고, S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 사용한 치료는 FTD 환자 ("FTD - 57일 치료 후")에서 SPP1 수준을 유의적으로 저하시켰다. 역으로, **도 11b**가 보여주는 바와 같이, CTSB는 건강한 지원자 ("HV-0일")에 상대적으로 비처리된 FTD 환자 ("FTD-0일 치료 전")에서 하향조절되고, S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 사용한 치료는 FTD 환자 ("FTD - 57일 치료 후")에서 CTSB 수준을 유의적으로 증가시켰다.

[0954] **도 9**에 도시된 4방식 복원 플롯의 보다 높은 좌측 사분면에서 추가의 단백질이 동정되었고, 다음과 같은 염증성 단백질을 포함한다: YWHAЕ (14-3-3 단백질 앵실론), 동종이식편 염증성 인자 1 (AIF1), 콜로니 자극 인자 1 (CSF1), 키티나제 1 (CHIT1), 림프구 항원 86 (LY86), 및 CD86. 이들 결과는 FTD에서 상향조절되는 특정 염증성 단백질이 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여 후 하향조절되거나 정규화됨을 보여주었다.

[0955] **도 9**에 나타낸 4방식 복원 플롯의 보다 낮은 우측 사분면에서 추가의 단백질이 N-아세틸글루코사민 키나제 (NAGK)로서 동정되었다: NAGK는 FTD에서 하향조절되는 리소좀 단백질이다. 이들 결과는 FTD에서 하향조절되는 특정 리소좀 단백질이 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 투여 후 상향조절되거나 정규화됨을 보여주었다.

[0956] 신경섬유 경쇄 (NfL) 수준

[0957] 신경섬유 경쇄 (NfL)는 FTD를 포함하는 신경변성 질환에 대한 바이오마커이다. NfL 수준은 대조군과 비교하여 FTD-GRN 환자에서 5배 내지 7배 상승된다 (Meeter 등 (2016) Ann. Clin. Transl. Neurol. 3(8):623-636). 역으로, NfL 수준은 다른 신경변성 장애에 효과적인 약물을 사용한 치료 ~6개월 후 저하되는 것으로 나타났다 (Kuhle 등 (Mar 2019) Neurology 92 (10) e1007-e1015); Olsson 등 (2019) Journal of Neurology 266:2129-2136.). 따라서, 혈장 NfL 수준은 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 사용한 치료 후 FTD-GRN 환자에서 조사되었다.

[0958] **도 10a**는 이에 대한 혈액 샘플이 85일 까지 또는 제1 투여 후 약 3개월 까지 가용한 5명의 환자로부터의 예비 데이터를 보여준다. NfL 혈장 수준은 Quinterix에 의한 SIMOA Nf-경쇄 이점 검정을 사용하여 측정하였다. **도 10a**에서, NfL 혈장 수준은 5명 환자 각각에 대한 기준선 수준과의 비율로서 다양한 시점에서 지적된다. **도 10b**는 **도 10a**의 데이터의 기하 평균을 보여주고, 혈장 NfL 수준에서 약 14% 저하의 초기 경향을 시사한다.

[0959] 결론

[0960] 현재까지 진행 중인 단계 1b 연구의 결과는 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS가 일반적으로 안전하고 60 mg/kg의 최고 용량 수준까지 내약성이 우수함을 보여준다. 추가로, 상기 결과는 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS가 aFTD-GRN 돌연변이 보유자 및 FTD-GRN 환자의 혈장 및 CSF에서 PGRN 수준을 증가시켜, 건강한 지원자에서 관찰되는 정상 범위 내까지 수준을 복구시킴을 보여주었다. 추가로, 항-소르틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 FTD-GRN 환자로의 투여는 CSF에서 단백질 시그니처의 정규화를 유도하였다.

[0961] [표 11] 항-SORT1 항체의 중쇄 HVR H1 서열

Ab(들)	HVR H1	서열번호
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	YSISSGYWVG	1

[0962]

[0963] [표 12] 항-SORT1 항체의 중쇄 HVR H2 서열

Ab(들)	HVR H2	서열번호
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	TIYHSGSTYYNPSL KS	2
S-60-13; S-60-14	TIYHSGSTYYNPSL ES	3
화학식 I	TIYHSGSTYYNPSL X ₁ S X ₁ 은 K 또는 E이다	4

[0964]

[0965] [표 13] 항-SORT1 항체의 중쇄 HVR H3 서열

Ab(들)	HVR H3	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-19	ARQGSIQQGYGM DV	5
S-60; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	ARQGSIKQGYGM DV	6
화학식 II	ARQGSIX ₁ QGYGM DV X ₁ 은 Q 또는 K이다	7

[0966]

[0967] [표 14] 항-SORT1 항체의 경쇄 HVR L1 서열

Ab(들)	HVRL1	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-16; S-60-18	RSSQSLLRNGYNY LD	8
S-60-15.1 [N33T]	RSSQSLLRSTGYNYL D	9
S-60-15.2 [N33S]	RSSQSLLRSSGYNYL D	10
S-60-15.3 [N33G]	RSSQSLLRSGGYNY LD	11
S-60-15.4 [N33R]	RSSQSLLRSRGYNY LD	12
S-60-15.5 [N33D]	RSSQSLLRSDGYNY LD	13
S-60-15.6 [N33H]	RSSQSLLRSHGYNY LD	14
S-60-15.7 [N33K]	RSSQSLLRSKGYNY LD	15
S-60-15.8 [N33Q]	RSSQSLLRSQGYNY LD	16
S-60-15.9 [N33Y]	RSSQSLLRSYGYNY LD	17
S-60-15.10 [N33E]	RSSQSLLRSEGYNYL D	18
S-60-15.11 [N33W]	RSSQSLLRSWGYNY LD	19
S-60-15.12 [N33F]	RSSQSLLRSFGYNYL D	20
S-60-15.13 [N33I]	RSSQSLLRSIGYNYL D	21
S-60-15.14 [N33V]	RSSQSLLRSVGYNY LD	22
S-60-15.15 [N33A]	RSSQSLLRSAGYNY LD	23
S-60-15.16 [N33M]	RSSQSLLRSMGYNY LD	24
S-60-15.17 [N33L]	RSSQSLLRSLGYNYL D	25
S-60; S-60-19	RSSQSLLHSNGYNY LD	26
S-60-24	RSSQGLLRNGYNY LD	27
화학식 III	RSSQX ₁ LLX ₂ SX ₃ GYN YLD X ₁ 은 S 또는 G이다 X ₂ 는 R 또는 H이다 X ₃ 은 N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M, 또는 L이다	28

[0968]

[0969] [표 15] 항-SORT1 항체의 경쇄 HVR L2 서열

Ab(들)	HVRL2	서열번호
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	LGSNRAS	29
S-60-12	LGSNRVS	30
화학식 IV	LGSNRX ₁ S X ₁ 은 A 또는 V이다	31

[0970]

[0971] [표 16] 항-SORT1 항체의 경쇄 HVR L3 서열

Ab(들)	HVR L3	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-24	MQQQEAPLT	32
S-60; S-60-12; S-60-18; S-60-19	MQQQETPLT	33
화합식 V	MQQQEX ₁ PLT X ₁ 은 A 또는 T이다	34

[0972]

[0973] [표 17] 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 1 서열

Ab(들)	VH FR1	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	QVQLQESGPGLVKPS SETLSLTCAVSG	35

[0974]

[0975] [표 18] 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 2 서열

Ab(들)	VH FR2	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WIRQPPGKGLEWIG	36

[0976]

[0977] [표 19] 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 3 서열

Ab(들)	VH FR3	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-19	QVTISVDTSKNQFSL ELSSVTAADTAVYY C	37
S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C	38
화합식 VI	X ₁ VTISVDTSKNQFS LX ₂ LSSVTAADTAVY YC X ₁ 은 Q 또는 R이다 X ₂ 는 E 또는 K이다	39

[0978]

[0979] [표 20] 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 4 서열

Ab(들)	VH FR4	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WGQGTTVTVSS	40

[0980]

[0981] [표 21] 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 1 서열

Ab(들)	VL FR1	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISC	41
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTP GGPASISC	42
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTP GESASISC	43
화학식 VII	DIVMTQSPLSLPVTP GX ₁ X ₂ ASISC X ₁ 은 E 또는 G이다 X ₂ 는 P 또는 S이다	44

[0982]

[0983] [표 22] 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 2 서열

Ab(들)	VL FR2	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WYLQKPGQSPQLLI Y	45
S-60-12	WYLQKPGQPPQLLI Y	46
화학식 VIII	WYLQKPGQX ₁ PQLLI Y X ₁ 은 S 또는 P이다	47

[0984]

[0985] [표 23] 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 3 서열

Ab(들)	VL FR3	서열번호
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRRAEAEDVGV YYC	48
S-60-11; S-60-12; S-60-14; S-60-19; S-60-24	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYC	49
S-60-16	GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGA YYC	50
S-60-18	GVPDRLSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYC	51
화학식 IX	GVPDRX ₁ SGSGSGTD FTLKISRX ₂ EAEDVG X ₃ YYC X ₁ is F 또는 L이다 X ₂ 은 A 또는 V이다 X ₃ 은 V 또는 A이다	52

[0986]

[0987] [표 24] 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 4 서열

Ab(들)	VL FR4	서열번호
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	FGGGTKVEIK	53

[0988]

[0989] [표 25] 항-SORT1 항체의 중쇄 가변 영역 서열

Ab(들)	HCVR	서열번호
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG YSISSGYYWGWRQPPGKGLEWIGTIY HSGSTYYNPSLKSQVTISVDTSKNQFS LELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGY YGMDVWGQGTTVTVSS	54
S-30-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG YSISSGYYWGWRQPPGKGLEWIGTIY HSGSTYYNPSLESRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGY YGMDVWGQGTTVTVSS	55
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSG YSISSGYYWGWRQPPGKGLEWIGTIY HSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGY YGMDVWGQGTTVTVSS	56

[0990]

[0991] [표 26] 항-SORT1 항체의 경쇄 가변 영역 서열

Ab(들)	LCVR	서열번호
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	57
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RVEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	58
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRNGYNYLDWYLQKPGQPPQLLIY LGSNRVSGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RVEAEDVGVIYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	59
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSTGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	60
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	61
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSGGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	62
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSRGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	63
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	64
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSHGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	65
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS LLRSKGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDFRFSGSGSGTDFLTKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	66
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQS	67

[0992]

	LLRSQGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSYGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	68
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSEGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	69
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSWGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIK	70
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSFGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	71
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSIGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	72
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSVGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	73
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSAGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	74
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSMGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	75
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSLGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	76
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGAIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	77

[0993]

S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTGGPAPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRLSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	78
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQS LLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	79
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTGPESASISCRSSQG LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVIYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	80

[0994]

[0995] [표 27] 소르틸린 아미노산 서열

기재사항	서열	서열번호
인간 소르틸린	10 20 30 40 50 MERFWGAADG LSRWPHGLGL LLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPFW 60 70 80 90 100 SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT 110 120 130 140 150 HQHVFDLRLG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY 160 170 180 190 200 GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS 210 220 230 240 250 SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE 260 270 280 290 300 EIHKA V CLAK WGSNDTIFTF TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG 310 320 330 340 350 VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGD T WSMA QLPSV G QEQF 360 370 380 390 400 YS ILAA N DDM VFMHVDEPGD TGF G TIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG 410 420 430 440 450 ETDFT N VTS L RGVYITSVLS EDNSIQ T MIT FDQGG R WTHL RKPENSECDA 460 470 480 490 500 TAKN K NECSL HIHASYSISQ KLNVPMA P LS EPN A VGIVIA HGSV G DAISV 510 520 530 540 550 MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHY Y TILDS GGI I V A IEHS SRP I N V IKFS 560 570 580 590 600 TDEG Q CWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWG F TE SELTSQ W VSY 610 620 630 640 650 TIDFK I LER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLR K SSV 660 670 680 690 700 CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGY RENDSKC V E QPELKG H DLE 710 720 730 740 750 FCLYGR E HL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLK K CS TSNFLS P EKQ 760 770 780 790 800 NSKNSVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQ Q HAE 810 820 830 ANGV D GDAL DTASHTN K SG YHDDSD E DLLE	81
마우스 소르틸린	MERPRGAADG LLRWPLG L LL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVG D STG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSE D YGK NFKDITN L IN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQ T DL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIF F TTH VNGSCKADLG ALELWRTSD L GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVST D QGDTWSMAQL PSV G QEQFYS ILAANEDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTT G GET DFTN V TSLRG VYITSLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLR K PENSKC D ATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMA P LSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIV A IEHSNR PINVIK F STD EGQCWQSYVF TQEPIYFTGL ASEPGARSMN ISIWG F TESF ITRQWVSYTV DFKDILERN C EEDDYTTWLA HSTDPG D YKD GCILGYKEQF LRLR K SSVCQ NGRDYVVAQK PSVCPCSLED FLCDFGYFRP ENASEC V EQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGRYKIPGDK CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPTKQNS KSNSVPIIA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQ Q HAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE	82

[0996]

랫 소르틸린	MERPRGAADG LLRWPLG L LL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVG D STG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSE D YGK NFKDITN L IN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQ T DL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIF F TTH VNGSCKADLG ALELWRTSD L GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVST D QGDTWSMAQL PSV G QEQFYS ILAANDDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTT G GET DFTN V TSLRG VYITSLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLQ K PENSKC D ATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMA P LSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIV A IEHSNR PINVIK F STD EGQCWQSYVF SQEPVYFTGL ASEPGARSMN ISIWG F TESF LTRQWVSYTI DFKDILERN C EENDYTTWLA HSTDPG D YKD GCILGYKEQF LRLR K SSVCQ NGRDYVVAQK PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASEC V EQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGRYKIPGDR CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSSVPIIA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQ Q HAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE	83
--------	---	----

[0997]

[0998] [표 28] Fc 도메인 아미노산 서열

기재사항	서열	서열번호
huIgG1 C-말단 라이신을 갖는 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTP VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	84
huIgG1 C-말단 라이신이 없는 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTP VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG	85

[0999]

[1000] [표 29] 전장 중쇄 아미노산 서열

기재사항	서열	서열번호
C-말단 라이신을 갖는 Fc LALAPS와 함께 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGITIHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTS KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	86
C-말단 라이신 부재의 Fc LALAPS와 함께 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGITIHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTS KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	87
C-말단 라이신을 갖는 Fc LALAPS와 함께 S-60-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGITIHSGSTYYNPSLESRTISVDTSK NQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	88
C-말단 라이신 부재의 Fc LALAPS와 함께 S-60-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGITIHSGSTYYNPSLESRTISVDTSK NQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK	89

[1001]

	<p>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH YTKQKLSLSPG</p>	
<p>C-말단 라이신을 갖는 Fc <u>LALAPS와 함께</u> S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24</p>	<p>QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH YTKQKLSLSPGK</p>	<p>90</p>
<p>C-말단 라이신 부재의 Fc <u>LALAPS와 함께</u> S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24</p>	<p>QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH YTKQKLSLSPG</p>	<p>91</p>

[1002]

[1003] [표 30] 전장 경쇄 아미노산 서열

기재사항	서열	서열번호
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPA SIS CRSSQSLLRNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISR AEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSLTLSK ADYKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	92
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPA SIS CRSSQSLLRNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISR VEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSLTLSK ADYKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	93
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPA SIS CRSSQSLLRNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRVSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISR VEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSLTLSK ADYKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	94
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPA SIS CRSSQSLLRSTGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISR AEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSLTLSK ADYKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	95
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPA SIS CRSSQSLLRSSGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISR AEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD	96

[1004]

	EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSGGNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRAEA EDVGVVYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	97
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSGGNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRAEA EDVGVVYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	98
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSDGNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRAEA EDVGVVYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	99
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSHGNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRAEA EDVGVVYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	100
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSGGNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRAEA EDVGVVYCMQQQEAPLTFGG	101

[1005]

	GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAIS CRSSQSLRSQGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSDFTLTKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	102
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAIS CRSSQSLRSYGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSDFTLTKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	103
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAIS CRSSQSLRSEGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSDFTLTKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	104
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAIS CRSSQSLRSWGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSDFTLTKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	105
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAIS CRSSQSLRSFGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSDFTLTKISRAEA	106

[1006]

	EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGEPASIS CRSSQLLRSIGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRAEAE DVG VYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSITLTKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	107
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGEPASIS CRSSQLLRSVGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	108
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGEPASIS CRSSQLLRSAGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	109
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTGEPASIS CRSSQLLRSMGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	110
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTGEPASIS CRSSQLLRSLGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV	111

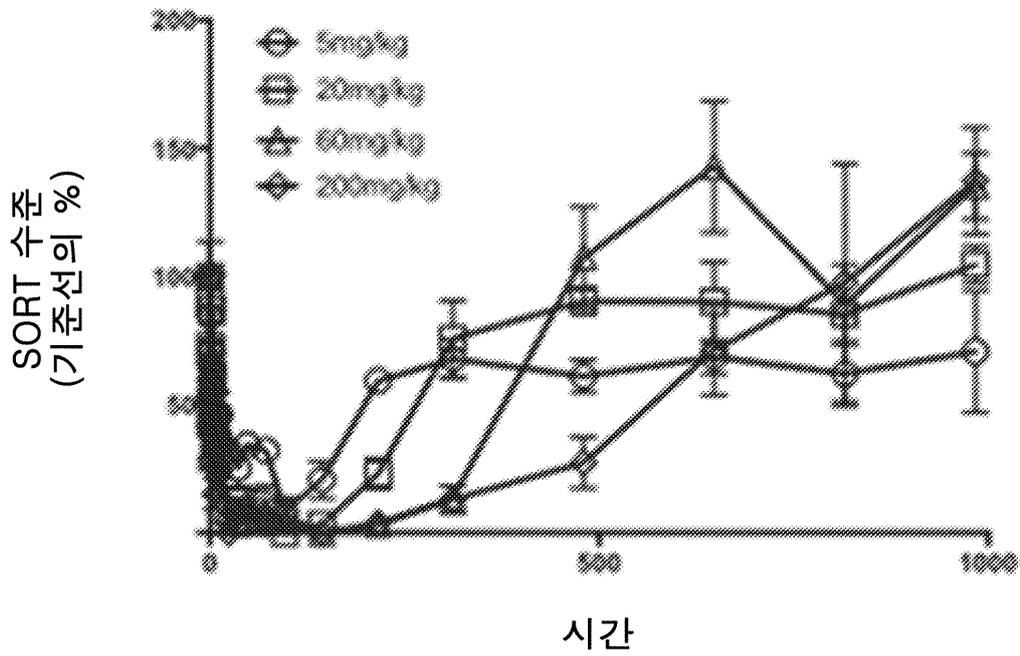
[1007]

	PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTGPESIS CRSSQSLLRNNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGAYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	112
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTGGPESIS CRSSQSLLRNNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRLSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	113
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTGPESIS CRSSQSLLRNNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	114
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTGPESIS CRSSQGLLRNNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	115

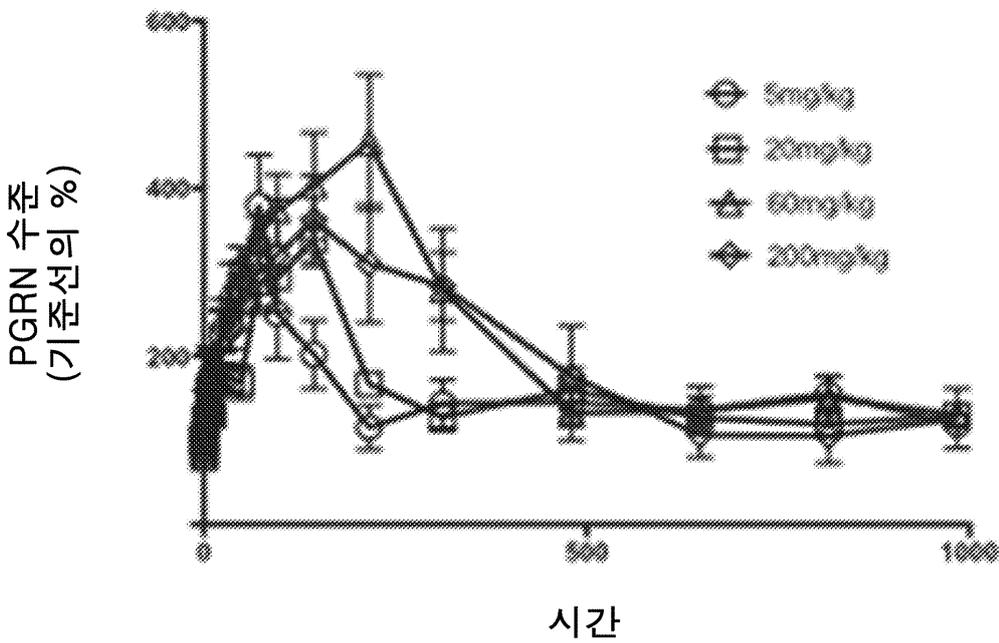
[1008]

도면

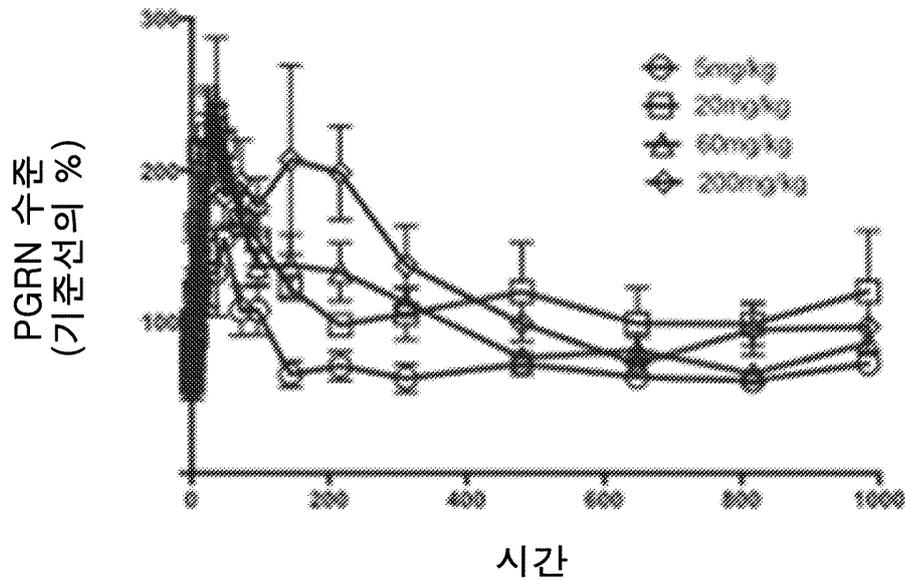
도면1a



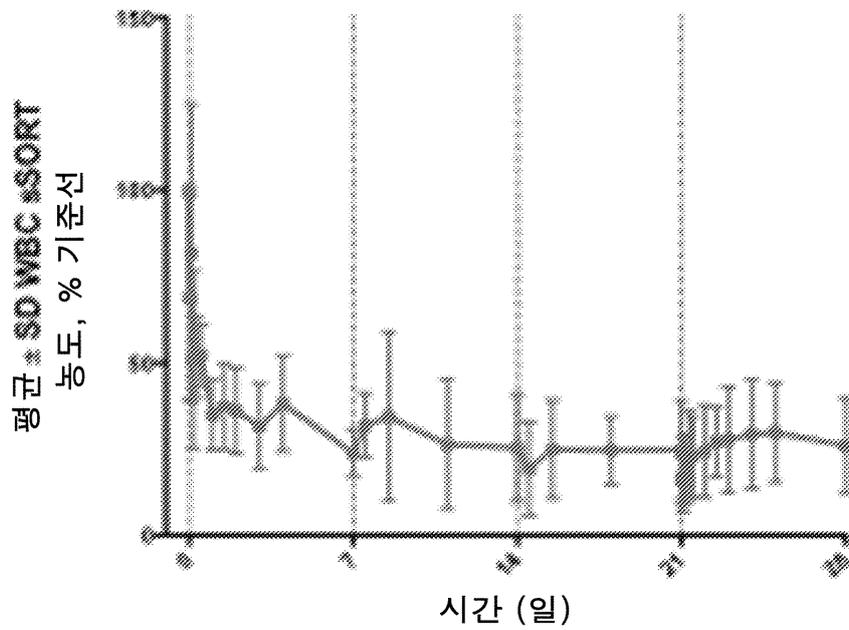
도면1b



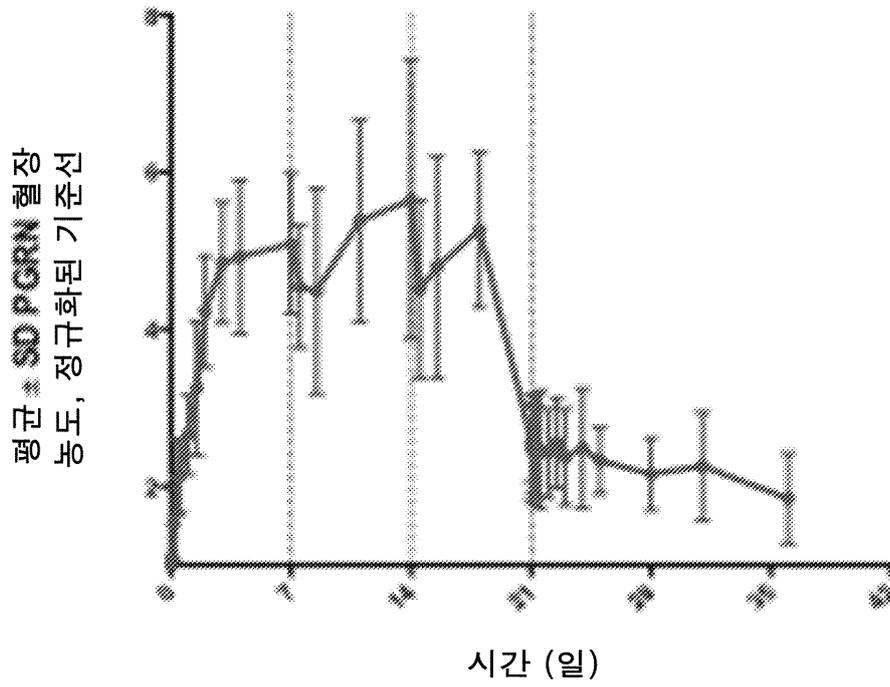
도면1c



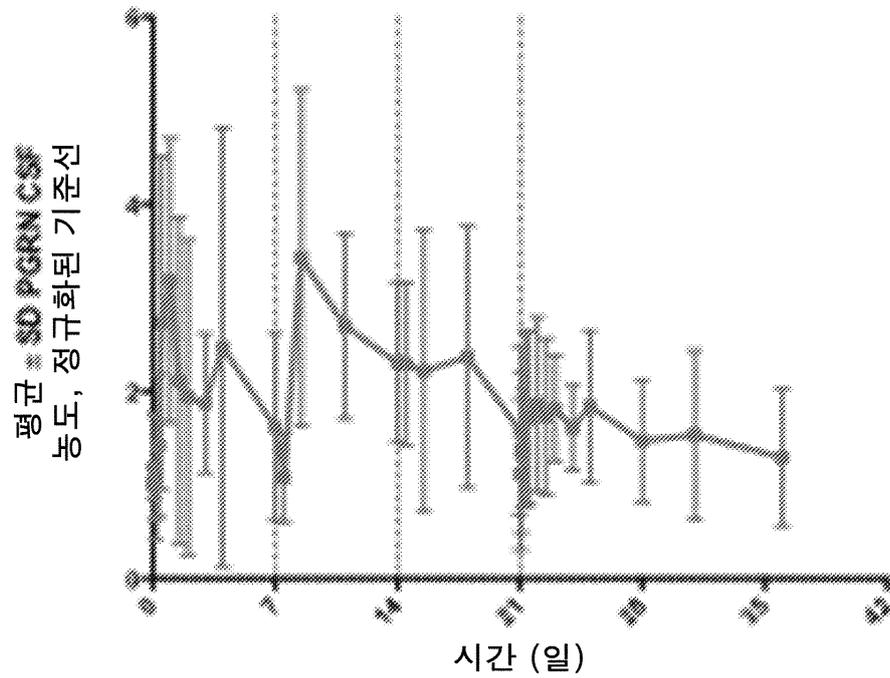
도면2a



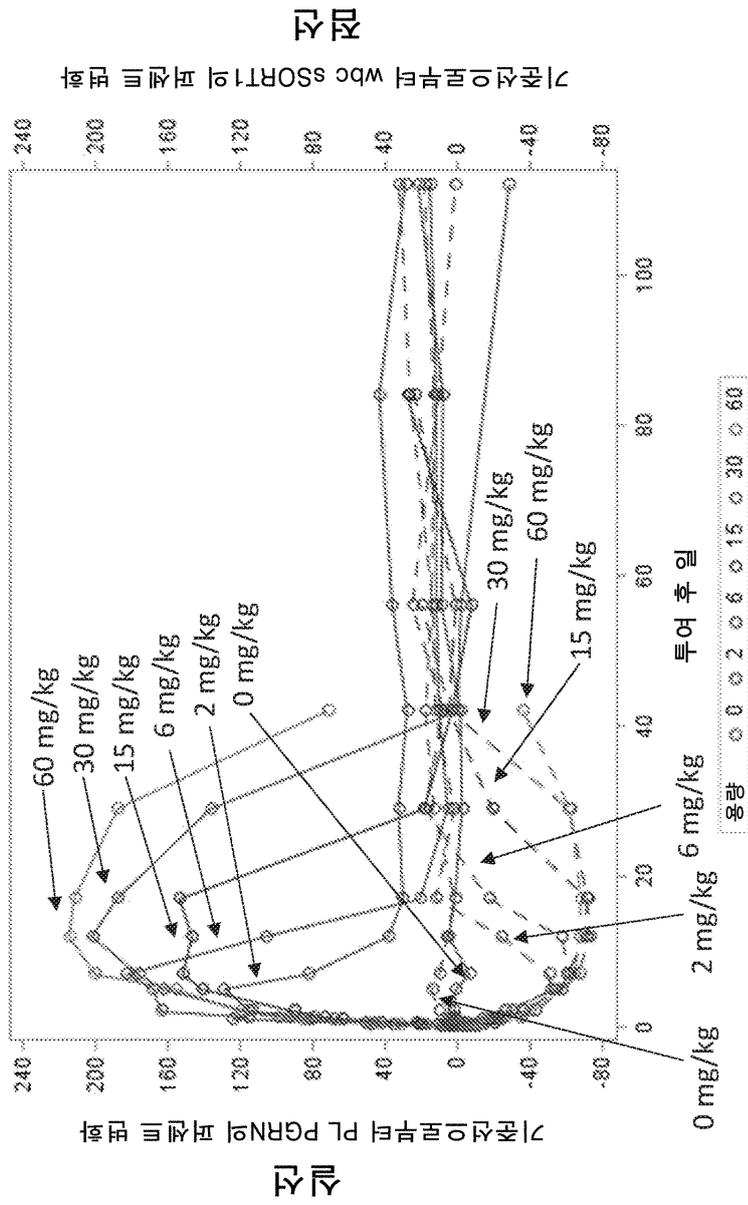
도면2b



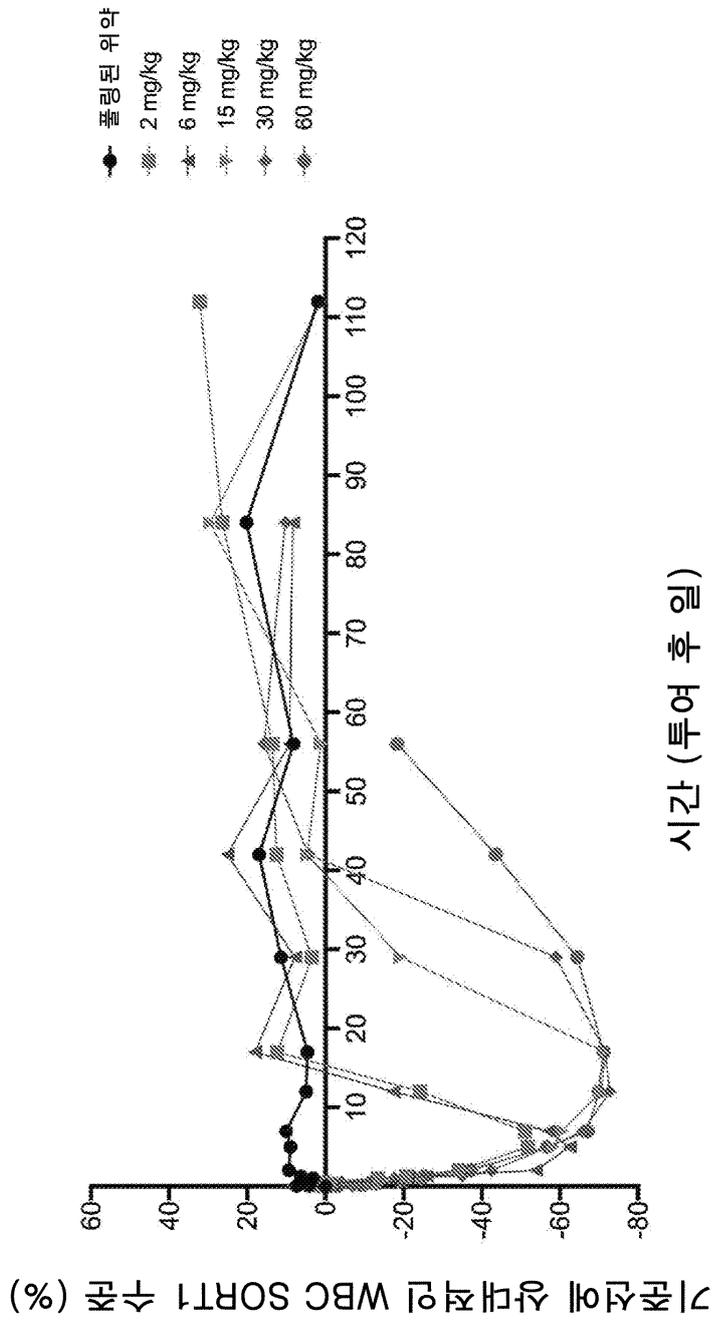
도면2c



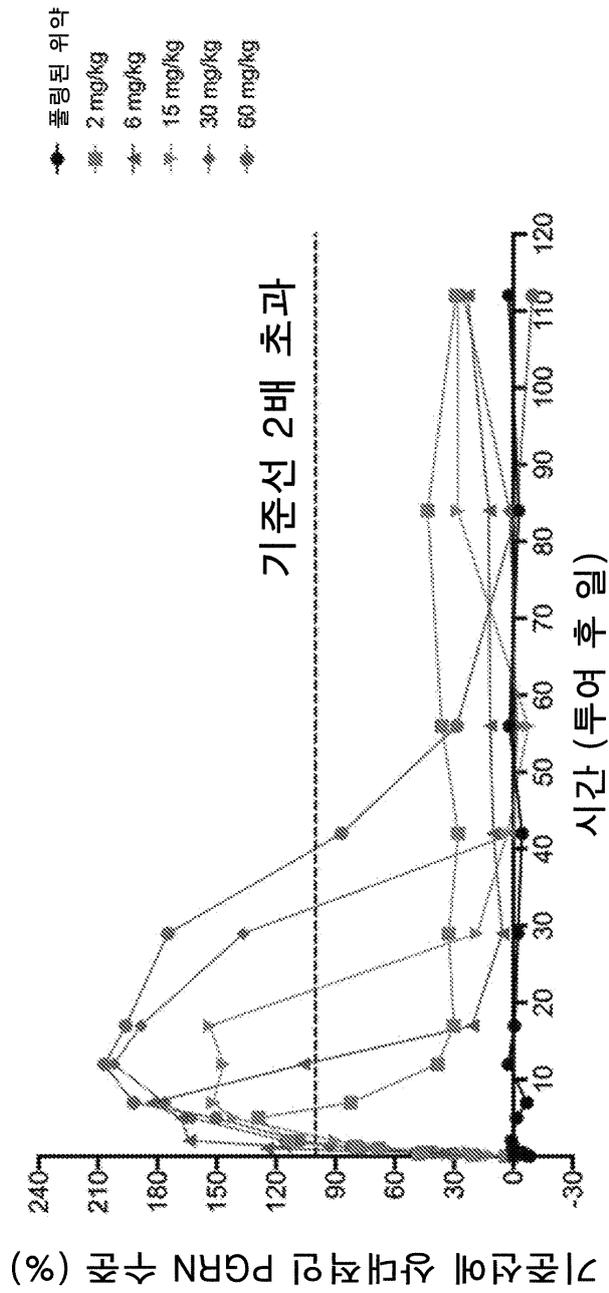
도면3a



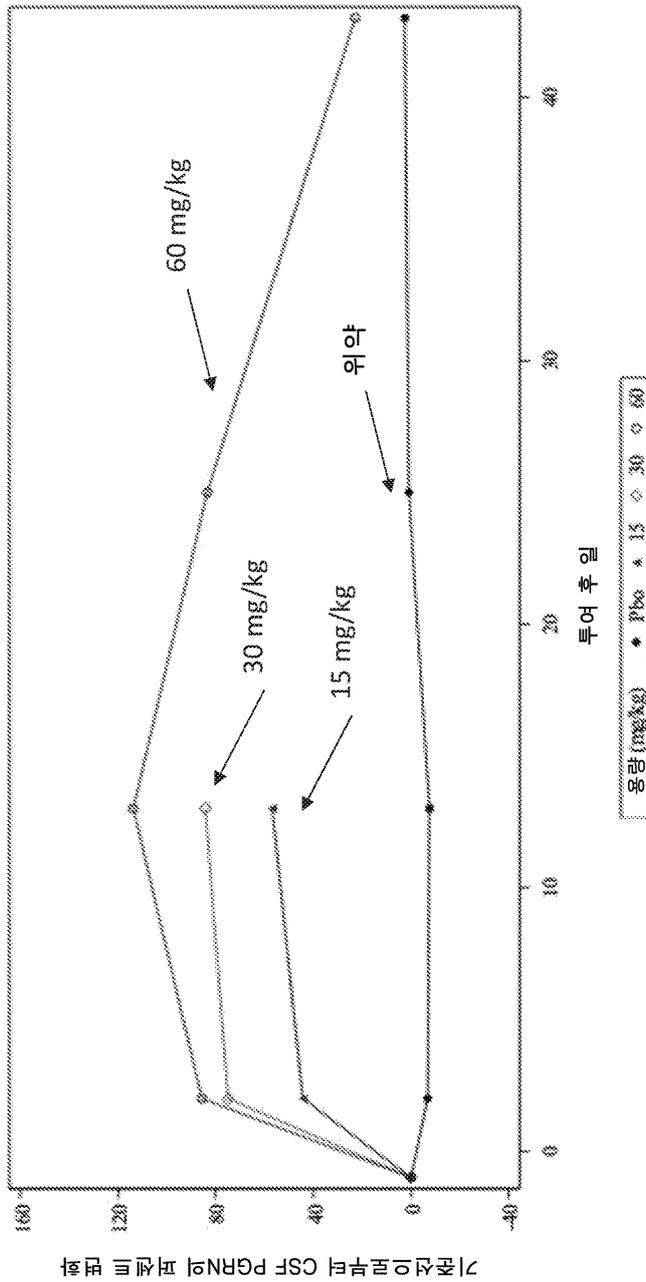
도면3b



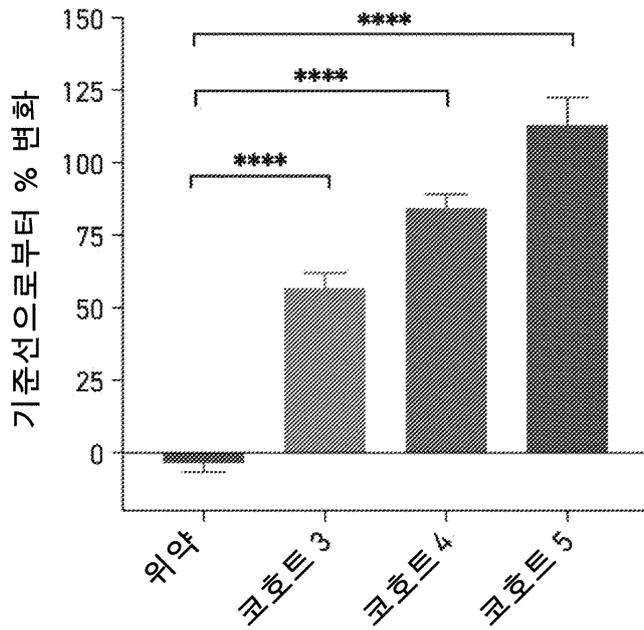
도면3c



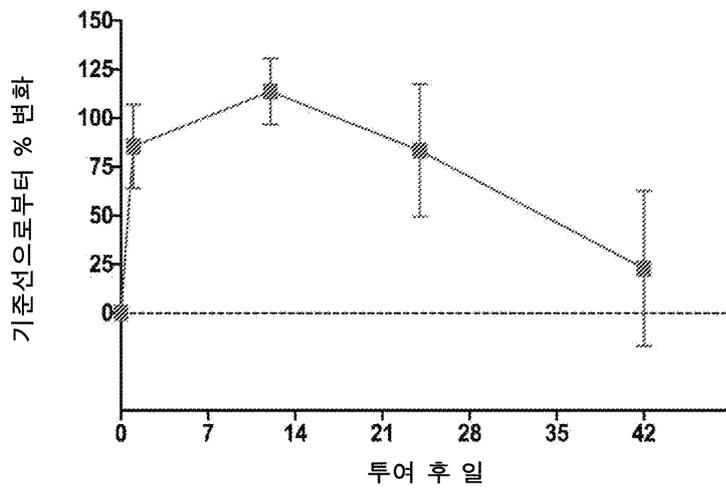
도면4a



도면4b

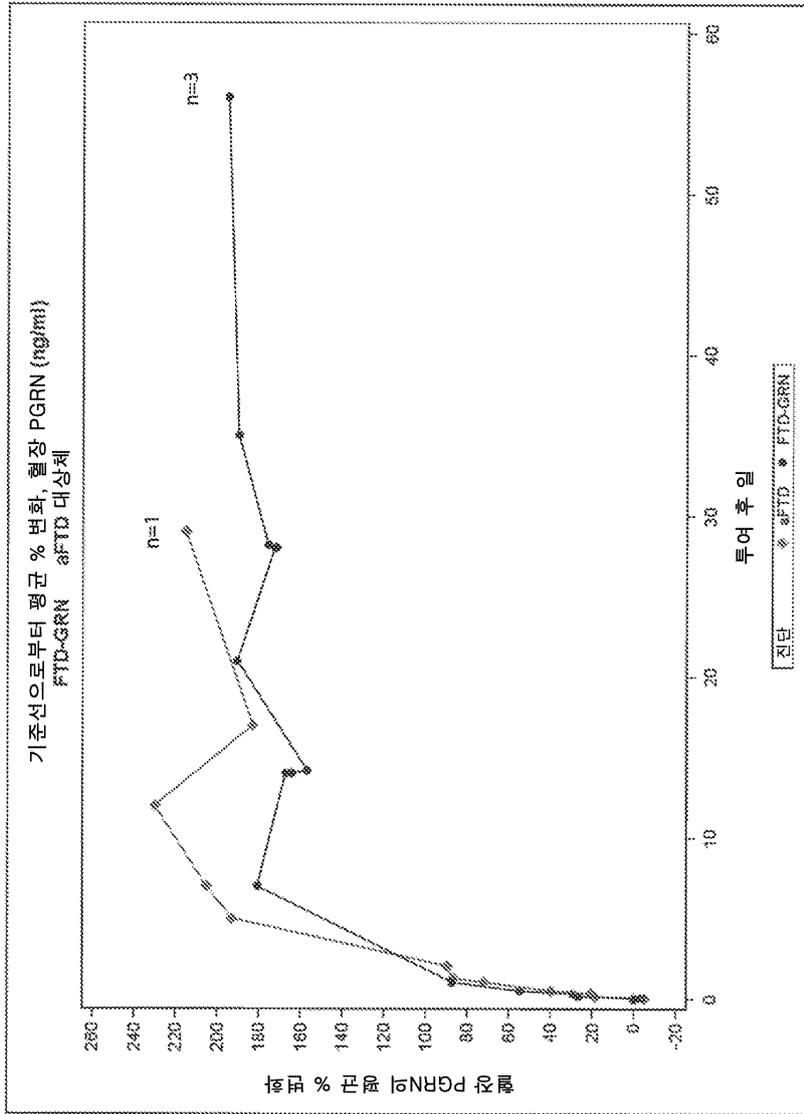


도면4c



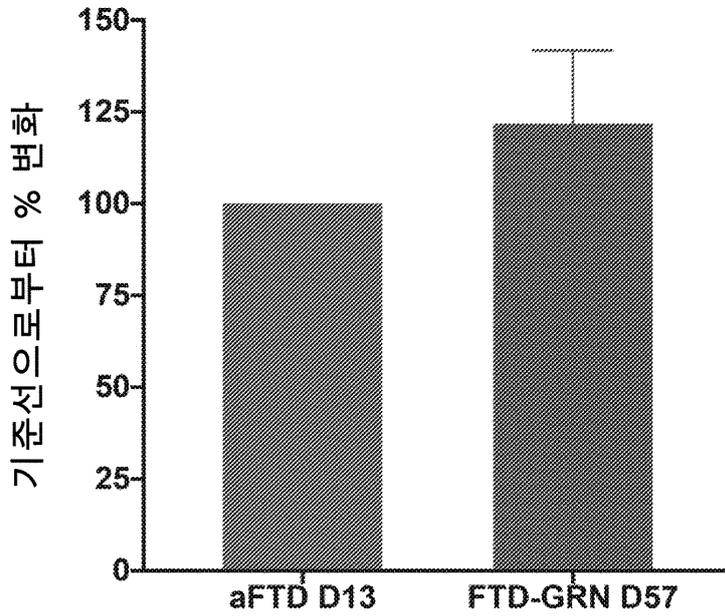
조합된 코호트 5 (60 mg/kg) 및 6 (60 mg/kg)으로부터의 데이터

도면5a

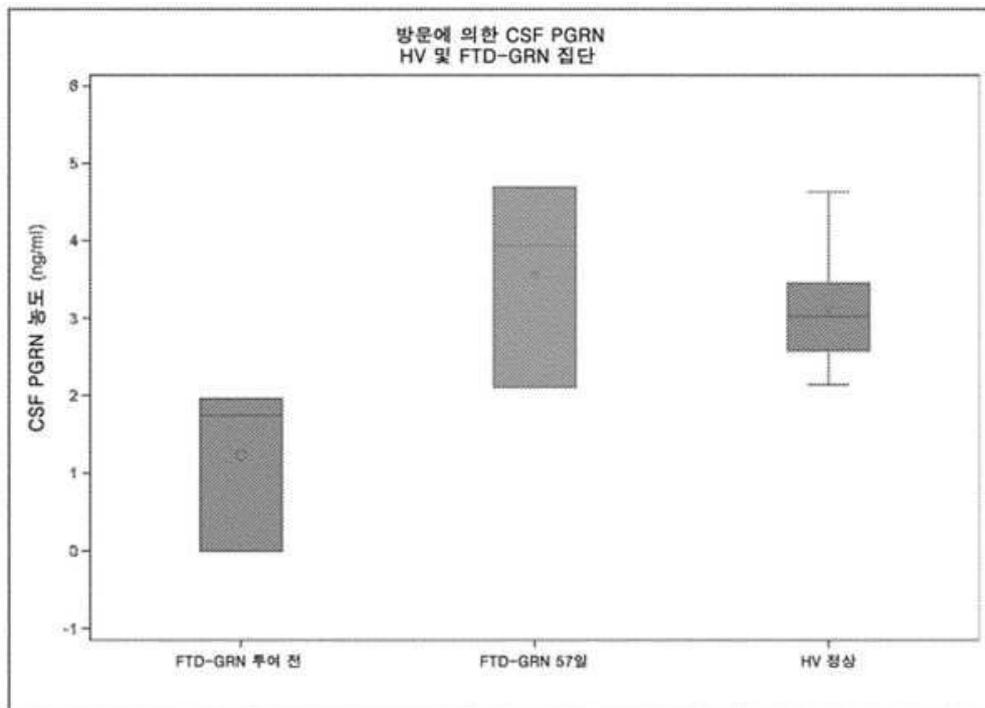


도면5b

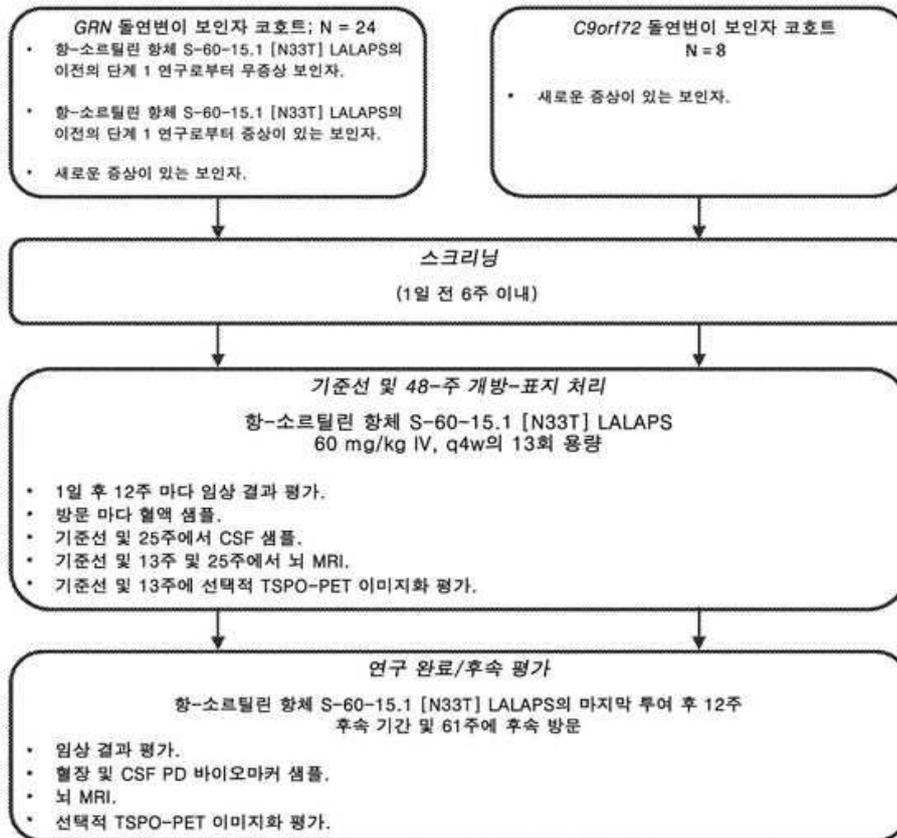
aFTD 및 FTD-GRN에 대한 CSF PGRN에서 평균 % 변화



도면5c

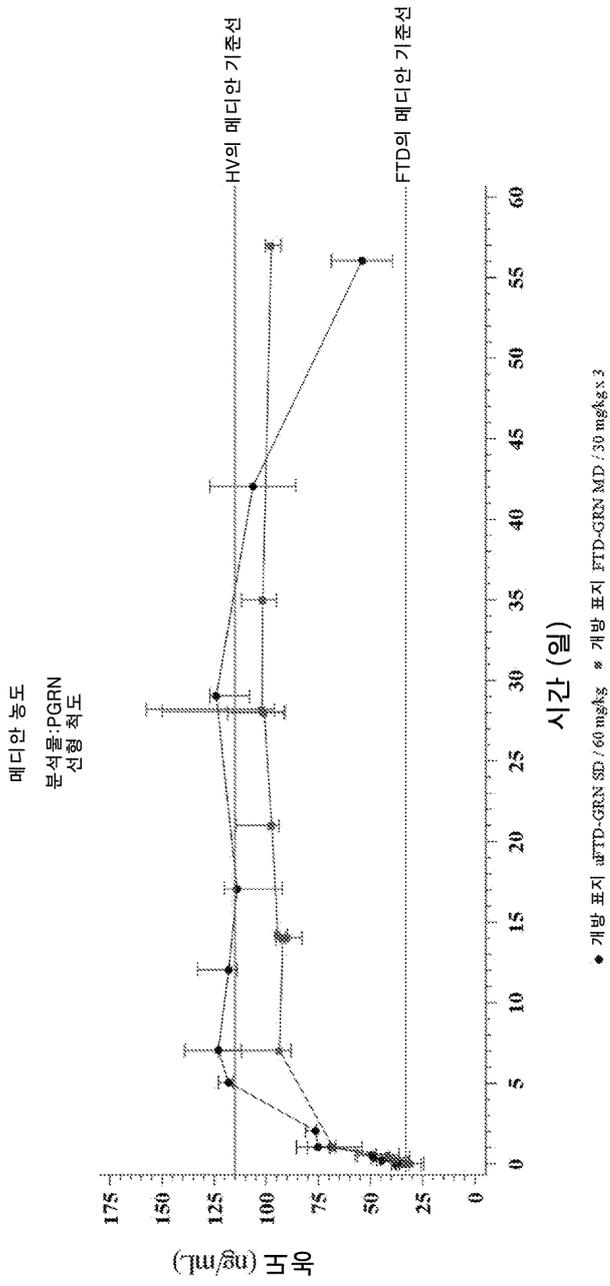


도면6



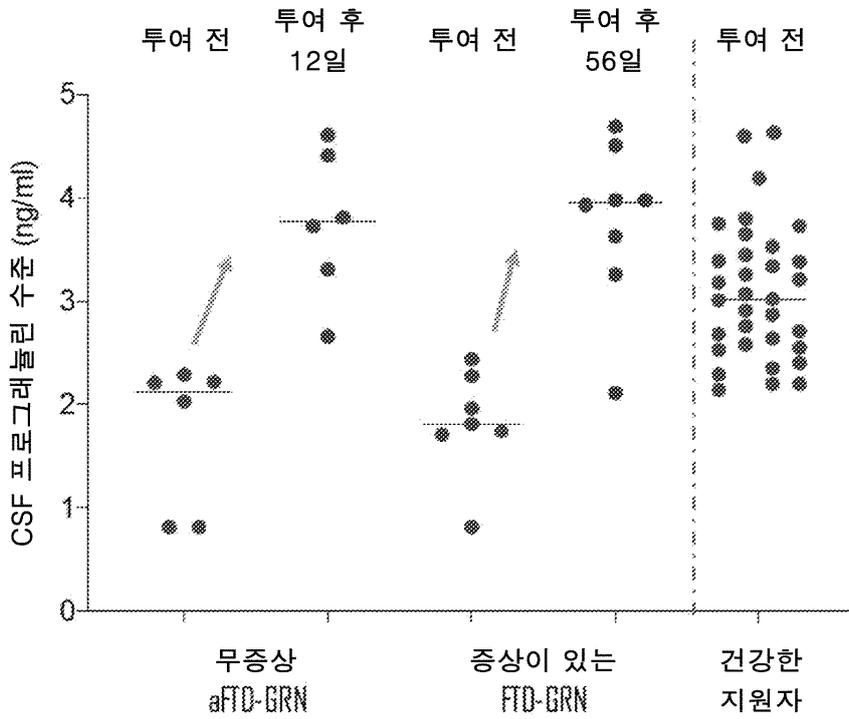
도면7

aFTD-GRN (n=5) 및 FTD-GRN 환자 (n=8)에 대한 혈장 PGRN 수준
메디안 농도



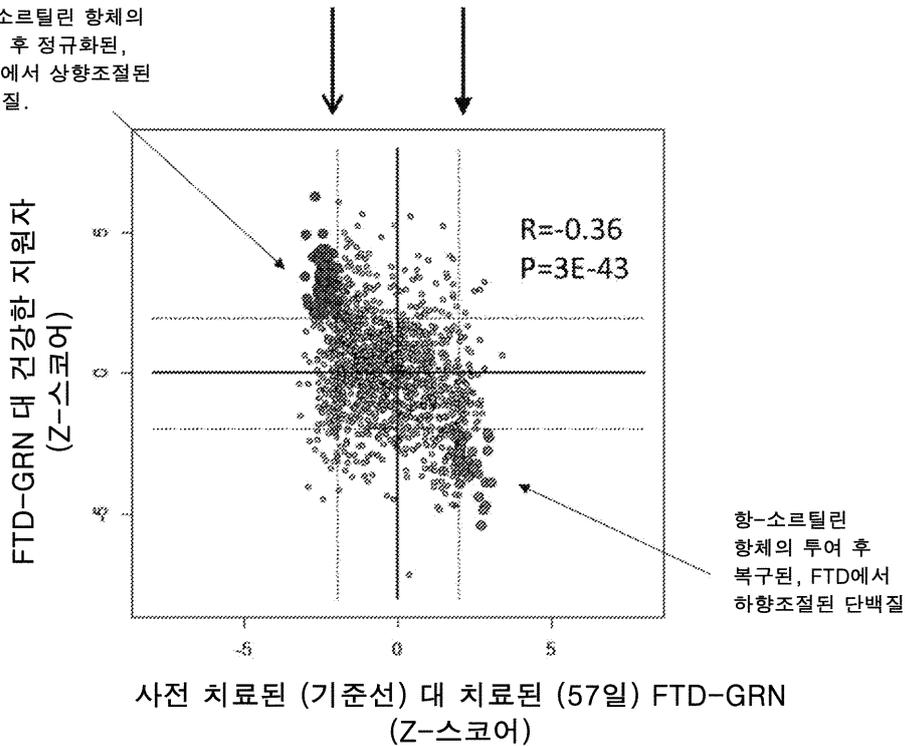
도면8

CSF PGRN에서 지속적 증가

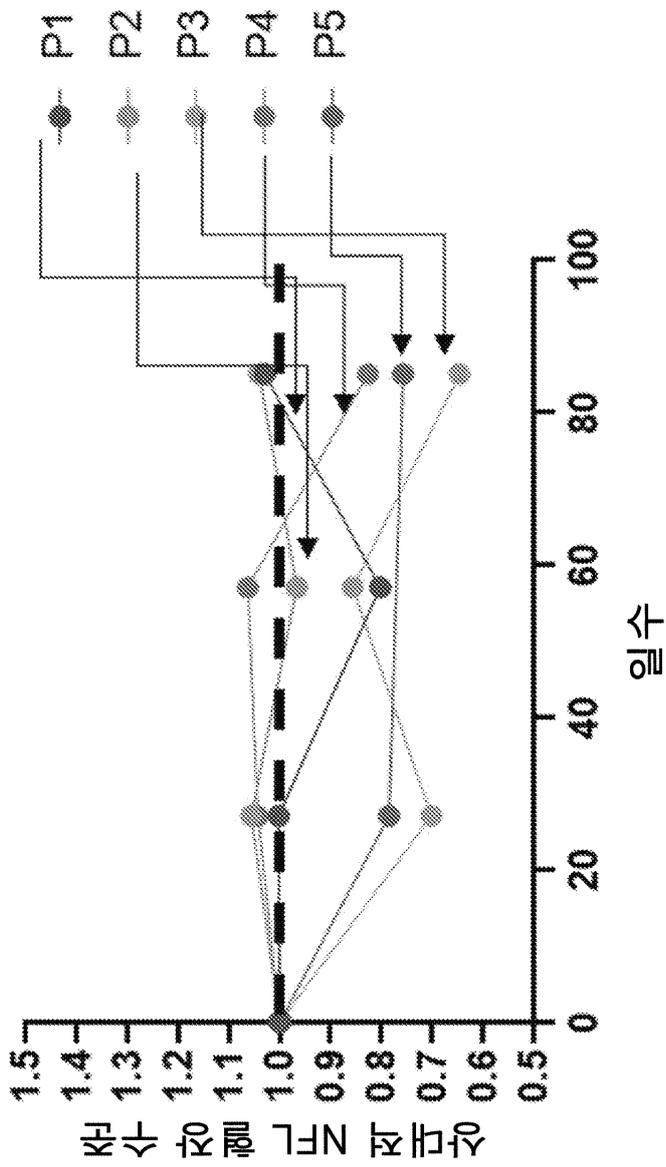


도면9

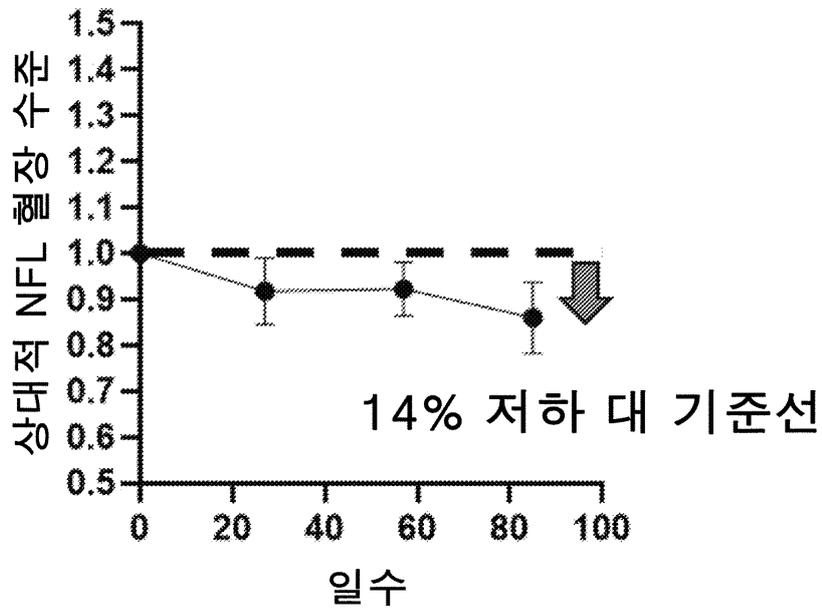
항-소르틸린 항체의 투여 후 정규화된, FT-GRN에서 상향조절된 단백질.



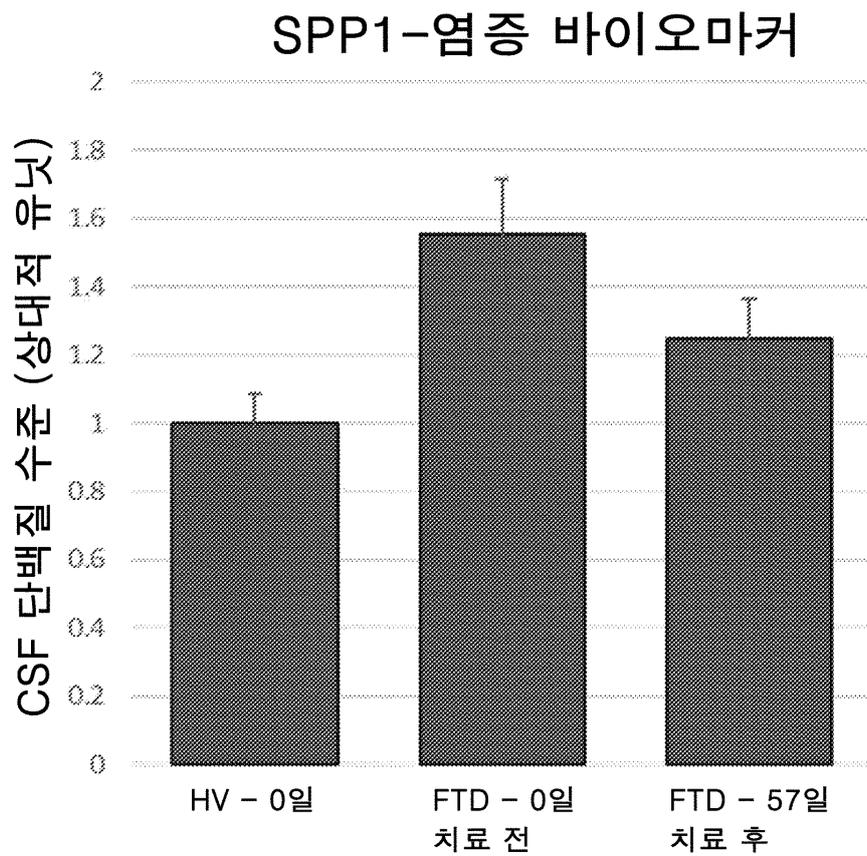
도면10a



도면10b

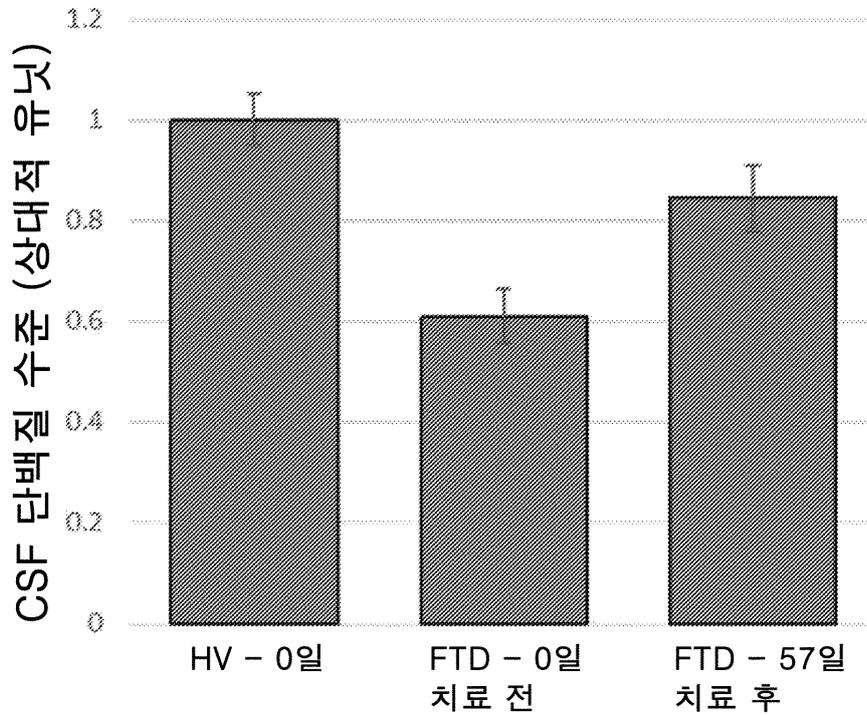


도면11a



도면11b

CTSB-리소좀 단백질 바이오마커



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Alector LLC

<120> METHODS OF USE OF ANTI-SORTILIN ANTIBODIES

<130> 73502-20030.40

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/961,591

<151> 2020-01-15

<150> US 62/947,503

<151> 2019-12-12

<150> US 62/874,475

<151> 2019-07-15

<150> US 62/868,850

<151> 2019-06-28

<150> US 62/860,207

<151> 2019-06-11

<160> 115

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa = Lys or Glu

<400> 4

Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa Ser

1 5 10 15

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

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

1 5 10 15

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = Gln or Lys

<400> 7

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Xaa Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 18

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 19

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 20

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 21

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 22

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 23

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 24

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 25

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 27

Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = Ser or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = Arg or His

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = Asn, Thr, Ser, Gly, Arg, Asp, His, Lys, Gln, Tyr, Glu,
Trp, Phe, Ile, Val, Ala, Met, or Leu

<400> 28

Arg Ser Ser Gln Xaa Leu Leu Xaa Ser Xaa Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1

5

10

15

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 29

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1

5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 30

Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser

1

5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Ala or Val

<400> 31

Leu Gly Ser Asn Arg Xaa Ser

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

Met Gln Gln Gln Glu Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

Met Gln Gln Gln Glu Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Ala or Thr

<400> 34

Met Gln Gln Gln Glu Xaa Pro Leu Thr

1 5

<210> 35

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly

20 25

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 36

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 37

Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 38

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 38

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Gln or Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa = Glu or Lys

<400> 39

Xaa Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Xaa

1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 40

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 41

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 41

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 42

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 42

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 43

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 43

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 44

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 17

<223> Xaa = Glu or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> 18

<223> Xaa = Pro or Ser

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 45

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 46

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = Ser or Pro

<400> 47

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Xaa Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 48

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 48

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 49

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 49

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 50

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 50

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 51

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 51

Gly Val Pro Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 52

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Phe or Leu

<220>

<221> VARIANT

<222> 22

<223> Xaa = Ala or Val

<220>

<221> VARIANT

<222> 29

<223> Xaa = Val or Ala

<400> 52

Gly Val Pro Asp Arg Xaa Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Xaa Glu Ala Glu Asp Val Gly Xaa Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 54

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 54

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 55

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 55

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

1 5 10 15

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 56

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

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

<210> 57

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 59

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 59

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 60

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 60

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30

Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 61

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 61

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30

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

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 62

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 65

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30
 Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30

Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 69

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 69

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 70

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 71

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 71

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 72

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 72

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 73

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 73

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 74

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 74

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 75

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 75

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 77

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 77

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 78

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 78

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 79

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 79

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 80

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 81

<211> 831

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Glu Arg Pro Trp Gly Ala Ala Asp Gly Leu Ser Arg Trp Pro His
 1 5 10 15
 Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ser Thr Leu
 20 25 30
 Ser Gln Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Leu Pro
 35 40 45
 Arg Trp Ser Gly Pro Ile Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala
 50 55 60

 Ala Gly Gly Ala Phe Pro Arg Gly Gly Arg Trp Arg Arg Ser Ala Pro
 65 70 75 80
 Gly Glu Asp Glu Glu Cys Gly Arg Val Arg Asp Phe Val Ala Lys Leu
 85 90 95
 Ala Asn Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Arg Gly Ser Val
 100 105 110
 Ser Leu Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr
 115 120 125

 Thr Phe His Val Pro Leu Val Ile Met Thr Phe Gly Gln Ser Lys Leu
 130 135 140
 Tyr Arg Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asp Leu
 145 150 155 160
 Ile Asn Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro
 165 170 175
 Glu Asn Ser Gly Lys Val Val Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser
 180 185 190

 Arg Gly Gly Arg Ile Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val
 195 200 205
 Gln Thr Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro
 210 215 220
 Gln Asn Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp

225 230 235 240
 Val Ser Lys Asn Phe Gly Gly Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val
 245 250 255

 Cys Leu Ala Lys Trp Gly Ser Asp Asn Thr Ile Phe Phe Thr Thr Tyr
 260 265 270
 Ala Asn Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg
 275 280 285
 Thr Ser Asp Leu Gly Lys Ser Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr
 290 295 300
 Ser Phe Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp
 305 310 315 320

 Lys Asp Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr
 325 330 335
 Trp Ser Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser
 340 345 350
 Ile Leu Ala Ala Asn Asp Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro
 355 360 365
 Gly Asp Thr Gly Phe Gly Thr Ile Phe Thr Ser Asp Asp Arg Gly Ile
 370 375 380

 Val Tyr Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly
 385 390 395 400
 Glu Thr Asp Phe Thr Asn Val Thr Ser Leu Arg Gly Val Tyr Ile Thr
 405 410 415
 Ser Val Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Thr Met Ile Thr Phe Asp
 420 425 430
 Gln Gly Gly Arg Trp Thr His Leu Arg Lys Pro Glu Asn Ser Glu Cys
 435 440 445

 Asp Ala Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala
 450 455 460
 Ser Tyr Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser
 465 470 475 480

Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr Thr Phe
 115 120 125
 Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
 130 135 140
 Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
 145 150 155 160
 Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro Glu Asn
 165 170 175
 Ser Gly Lys Val Ile Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser Arg Gly
 180 185 190
 Gly Arg Val Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val Gln Thr
 195 200 205
 Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro Gln Asn
 210 215 220
 Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp Val Ser
 225 230 235 240
 Lys Asn Phe Gly Glu Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val Cys Leu
 245 250 255
 Ala Lys Trp Gly Pro Asn Asn Ile Ile Phe Phe Thr Thr His Val Asn
 260 265 270
 Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg Thr Ser
 275 280 285
 Asp Leu Gly Lys Thr Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr Ser Phe
 290 295 300
 Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp Lys Asp
 305 310 315 320
 Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr Trp Ser
 325 330 335
 Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser Ile Leu
 340 345 350
 Ala Ala Asn Glu Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro Gly Asp

Asn Cys Glu Glu Asp Asp Tyr Thr Thr Trp Leu Ala His Ser Thr Asp
 610 615 620
 Pro Gly Asp Tyr Lys Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu Gln Phe

 625 630 635 640
 Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
 645 650 655
 Val Ala Lys Gln Pro Ser Val Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
 660 665 670
 Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
 675 680 685
 Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys

 690 695 700
 Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Lys
 705 710 715 720
 Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
 725 730 735
 Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Thr Lys Gln Asn Ser Lys Ser
 740 745 750
 Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr

 755 760 765
 Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
 770 775 780
 Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
 785 790 795 800
 Gly Val Glu Ala Leu Asp Ser Thr Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
 805 810 815
 Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
 820 825

<210> 83

<211> 825

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 83

Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
 20 25 30
 Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp
 35 40 45
 Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly

 50 55 60
 Gly Pro Val Pro Arg Ala Gly Arg Trp Arg Arg Gly Ala Pro Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Gln Asp Cys Gly Arg Leu Pro Asp Phe Ile Ala Lys Leu Thr Asn
 85 90 95
 Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Ser Gly Ser Val Ser Leu
 100 105 110
 Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr Thr Phe

 115 120 125
 Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
 130 135 140
 Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
 145 150 155 160
 Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro Glu Asn
 165 170 175
 Ser Gly Lys Val Ile Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser Arg Gly

 180 185 190
 Gly Arg Val Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val Gln Thr
 195 200 205
 Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro Gln Asn
 210 215 220
 Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp Val Ser
 225 230 235 240

Lys Asn Phe Gly Glu Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val Cys Leu

245 250 255

Ala Lys Trp Gly Pro Asn Asn Ile Ile Phe Phe Thr Thr His Val Asn

260 265 270

Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg Thr Ser

275 280 285

Asp Leu Gly Lys Thr Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr Ser Phe

290 295 300

Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp Lys Asp

305 310 315 320

Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr Trp Ser

325 330 335

Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser Ile Leu

340 345 350

Ala Ala Asn Asp Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro Gly Asp

355 360 365

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

370 375 380

Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly Glu Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Ser Met Ile Thr Phe Asp Gln Gly

420 425 430

Gly Arg Trp Glu His Leu Gln Lys Pro Glu Asn Ser Lys Cys Asp Ala

435 440 445

Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala Ser Tyr

450 455 460

Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser Glu Pro

465 470 475 480

Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp Ala Ile

Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Lys Lys Gln Asn Ser Lys Ser
 740 745 750
 Ser Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr
 755 760 765
 Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
 770 775 780
 Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
 785 790 795 800
 Gly Val Glu Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
 805 810 815
 Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
 820 825

<210> 84

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 84

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330
 <210> 85
 <211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

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

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 87

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

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

405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 90

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 90

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

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

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser

325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445
 Ser Pro Gly Lys

450

<210> 91

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 91

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 92

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 95

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 95

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 96
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 96

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30

Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 98
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 98

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 101

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 101

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30

Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 102

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 102

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

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

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 104
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 104
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 105

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 105

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 106
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 106
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 109

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 109

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

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

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

 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 110

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 110

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 111

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 111

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 114

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

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

 85 90 95
 Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215