



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0122756
(43) 공개일자 2016년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6869 (2013.01)
C07K 16/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7024160
(22) 출원일자(국제) 2015년02월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/014671
(87) 국제공개번호 WO 2015/120185
국제공개일자 2015년08월13일
(30) 우선권주장
61/936,967 2014년02월07일 미국(US)

(71) 출원인
메디뮨 엘엘씨
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이
아보트 래버터토리즈
미국, 일리노이 60064-6008, 아보트 파크, 아보트 파크 로드 100
(72) 발명자
초두리 파르사
미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
바키 리나
미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 **인간 폐리오스틴을 검출하기 위한 신규 검정법**

(57) 요 약

본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 인간 환자로부터 수득한 시료에서 폐리오스틴 수준을 검출하고 측정하기 위한 강력하고, 민감하고, 특이적인 검정법을 제공한다. 본 개시는 인간 폐리오스틴의 적어도 이소형 1, 2, 3, 4, 7 및 8을 인식하는 신규한 항폐리오스틴 단일클론 항체 및 하나 이상의 이러한 항체를 포함하는 검정 키트를 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07K 2317/33 (2013.01)

G01N 2800/00 (2013.01)

G01N 2800/12 (2013.01)

(72) 발명자

리양 메이나

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

리 엔와

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

슈트라이허 케이티

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

라나드 쿄우스터브

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

그랜트 에단

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

그린리스 리디아

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

야오 이홍

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

파커 멜리사

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

데이비스 제라드

미국 60064 일리노이주 아보트 파크 에이피6에이-1 디377 패턴트 앤드 트레이드마크 디파트먼트 아보트 파크 로드 100 아보트 래버러토리즈 내

장블랑 니콜레트

미국 60064 일리노이주 아보트 파크 에이피6에이-1 디377 패턴트 앤드 트레이드마크 디파트먼트 아보트 파크 로드 100 아보트 래버러토리즈 내

브로피 수잔

미국 60064 일리노이주 아보트 파크 에이피6에이-1 디377 패턴트 앤드 트레이드마크 디파트먼트 아보트 파크 로드 100 아보트 래버러토리즈 내

딜 브루스

미국 60064 일리노이주 아보트 파크 에이피6에이-1 디377 패턴트 앤드 트레이드마크 디파트먼트 아보트 파크 로드 100 아보트 래버러토리즈 내

명세서

청구범위

청구항 1

환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 방법.

청구항 2

IL-13 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 상기 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별되고; 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시료가 상기 환자로부터 수득되고 상기 시료 내 페리오스틴 수준의 측정을 위해 제출되는, 방법.

청구항 4

IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 상기 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계;

(b) 상기 제1 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 상기 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 단계; 및

(b) 사전결정된 임계 수준보다 높은 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 상기 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서,

(c) 상기 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 제2 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및

(d) 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우 상기 환자에게 투여되는 상기 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가하거나 유지하는 단계, 또는 상기 제2 시료 내 상

기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준과 거의 동일하거나 이보다 낮은 경우 상기 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 낮추는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 7

IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서,

- (a) IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득된 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 상기 제1 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계;
- (b) 상기 제1 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준을 초과하거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하는 단계; 및
- (c) 상기 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준을 초과하거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 상기 환자에게 IL-13 길항제를 투여하도록 의료인에게 권고하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

- (d) 상기 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계;
- (e) 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나, 거의 동일하거나, 낮은지를 결정하는 단계; 및
- (f) 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우 상기 환자에게 투여되는 상기 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가하거나 유지하거나, 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 상기 환자에게 투여하는 상기 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소하도록 의료진에게 권고하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 9

IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항제 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법으로서,

- (a) IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계;
- (b) 상기 제1 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하거나, 투여하도록 의료 전문가에 권고하는 단계;
- (c) 상기 환자로부터 수득된 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및
- (d) 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나, 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 나타내는 결과를 얻거나 이를 결정하는 단계를 포함하는 방법으로서,

상기 IL-13 길항제 치료 계획은 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우에 효과적인 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가, 감별 진단 후, 폐질환 또는 장애, 만성 염증성 장 질환 또는 장애, 또는 만성 염증성 피부 질환을 가지는 것으로 진단되고, 상기 감별 진단이 IL-13 매개 질환 또는 장애를 시험하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 감별 진단이 상기 환자의 IgE 수준을 측정하는 단계, 상기 환자의 호산구 수를 측정하는 단계, 증상 분석을 수행하는 단계, 상기 환자의 배출된 산화 질소 분율(FE_{NO})을 결정하는 단계, 및 상기 환자의 호산구/림프구 및 호산구/호중구(ELEN) 인덱스를 결정하는 단계 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 폐질환 또는 장애가 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 알레르기성 비염, 만성 축농증, 또는 이의 두 가지 이상의 조합이거나, 상기 염증성 장 질환이 궤양성 대장염(UC)인 방법.

청구항 13

폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전 결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.

청구항 14

폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 상기 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 폐리오스틴 수준에 비해 상승한 폐리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로서 식별되고; 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 방법.

청구항 15

폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서,

(a) 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인, 단계;

(b) 상기 제1 시료 내 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서,

(a) 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및

(b) 사전결정된 임계 수준보다 높은 상기 제1 시료 내 폐리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 폐리오스틴 수준에 비해 상승한 폐리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경

우 IL-13 길항제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.

청구항 18

환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법으로서, 상기 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 상기 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별되고; 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.

청구항 19

만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법으로서,

- (a) 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계;
- (b) 상기 제1 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법으로서,

- (a) 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및
- (b) 사전결정된 임계 수준보다 높은 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제15항, 제16항, 제19항, 또는 제20항에 있어서,

- (c) 상기 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 상기 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 상기 환자의 제2 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및
- (d) 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높거나 거의 동일한 경우 상기 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하는 단계, 또는 상기 제2 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 상기 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮은 경우 상기 환자에게 투여되는 상기 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 22

폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법으로서,

- (a) 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 상기 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및
- (b) 상기 제1 시료 내 상기 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항제 치료 계획으로 상기 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 23

제13항 내지 제16항, 제18항, 제21항, 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐질환 또는 장애가 천식, IPF, COPD, 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증인 방법.

청구항 24

만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료할지 여부를 결정하는 방법으로서,

(a) 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 폐리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및

(b) 상기 환자의 상기 제1 시료 내 상기 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항제 치료 계획으로 상기 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 만성 염증성 피부 질환 또는 장애가 아토피성 피부염인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-13 길항제가 항-IL-13 항체 또는 이의 항원 결합 단편, IL-13 돌연변이 단백질(mutein), IL-4 돌연변이 단백질, 항-IL-13R α 1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 27

제13항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 IL-13 길항제의 투여 전, 투여 중, 또는 이후에 하나 이상의 추가적인 약제로 치료받는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 약제가 스테로이드, 기관지 확장제, 또는 이의 조합을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 스테로이드가 플루티카손(fluticasone) 또는 부데소니드(budesonide)이고 상기 기관지 확장제가 살부타몰(salbutamol)인 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 약제가 흡입, 경구 투여, 주사, 또는 이의 조합에 의해 투여되는 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 IL-13 길항제가 항-IL13 항체, 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편이 트랄로키누맙(tralokinumab)과 동일한 IL-13 에피토프에 결합하거나 IL-13에 대한 트랄로키누맙의 결합을 경쟁적으로 저해하거나, 둘 다인 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편이 트랄로키누맙 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

청구항 34

대상체로부터 수득된 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 방법으로서 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 상기 시료를 검정하는 단계를 포함하되, 상기 항페리오스틴 항체가 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection, ATCC)에 기탁 번호 PTA-120210 하에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하는 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체이되, 상기 단리된 항체 또는 이의 단편의 상기 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일 클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 것인 방법.

청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체인 방법.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편이 이에 융합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 이종 폴리펩티드는 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합인 방법.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편이 이종 모이어티에 접합되는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 이종 모이어티가 웹티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한

표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 이종 모이어티가 비오틴, 루테늄 킬레이트, 또는 아크리디늄을 포함하는 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자로부터 얻은 상기 시료가 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 비용종 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 하나 이상의 대조군 시료는 정상의 건강한 개체; 천식, COPD, IPF, 아토피성 피부염, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자; 사전 결정된 표준량의 단리된 폐리오스틴; 또는 이의 조합으로부터 수득되는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 정상의 건강한 개체 또는 천식, COPD, IPF, 아토피성 피부염, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자로부터 수득한 상기 하나 이상의 시료는 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 이의 조합 중 하나 이상을 포함하되, 상기 대조군 시료가 상기 환자로부터 얻은 상기 시료에 매칭되는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역검정법이 고체 지지체에 부착된 제1 항폐리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항폐리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 샌드위치 면역검정법을 포함하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 면역검정법이,

- (a) 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착시키는 단계;
- (b) 폐리오스틴이, 만일 상기 시료 내 존재한다면, 상기 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 상기 환자 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계;
- (c) 상기 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 폐리오스틴에 대한 결합을 허용하기에 충분한 조건 하에 상기 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및
- (d) 폐리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 검출 항체 또는 이의 단편이 검출가능한 표지를 더 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 비오틴인 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 루테늄 킬레이트인 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 상기 검출가능한 표지는 아크리디늄을 포함하는 방법.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포획 항체가 3C11.G5 또는 7B5.C4인 방법.

청구항 54

제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출 항체가 4B4.B11 또는 7B5.C4인 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 포획 항체가 7B5.C4이고 상기 검출 항체가 4B4.B11인 방법.

청구항 56

다음 중 하나 이상을 포함하는 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위한 키트:

(a) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체;

(b) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체;

(c) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 (a) 또는 (b)에 언급된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체로서, 상기 단리된 항체 또는 이의 단편의 상기 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 것인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체;

(d) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL에 동일한 VH 및 VL을 포함하는, (a) 또는 (c)에 언급된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체;

(e) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마에 의해 생성된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체;

(f) (a) 내지 (e)에 언급된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체로서, 상기 항체 단편이 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fv 단편, 또는 단쇄 항체 분자인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체;

(g) 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체에 융합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는, (a) 내지 (f) 중 어느 하나에 언급된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; 및

(h) 웨პ티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상을 포함하는 이종 모이어티에 접합된 (a) 내지 (g) 중 어느 하나에 언급된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체.

청구항 57

제56항에 있어서, 고체 지지체 및 검출 시약을 더 포함하는 키트.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 포획 항체 또는 이의 단편 및 검출 항체 또는 이의 단편을 포함하는 키트.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포획 항체가 7B5.C4 또는 이의 항원 결합 단편이고 상기 검출 항체가 4B4.B11 또는 이의 항원 결합 단편인 키트.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 검출 항체가 검출가능한 표지를 포함하는 키트.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 아크리디늄을 포함하는 키트.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 비오틴이고 상기 검출 시약이 스트렙트아비딘-호스 래디쉬 페록시다제(HRP) 접합체 및 HRP에 대한 발색 기질을 포함하는 키트.

청구항 63

제60항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 루테늄 퀼레이트인 키트.

청구항 64

하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함하는 하나 이상의 시료에서 페리오스틴 수준을 검출하기 위한 면역검정법으로서, 상기 하나 이상의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 것인 면역검정법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 면역검정법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 면역검정법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3를 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하되, 상기 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 면역검정법.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL에 동일한 VH 및 VL을 포함하는 면

역검정법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 검정법이 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 샌드위치 면역검정법인 면역검정법.

청구항 70

제69항에 있어서,

- (a) 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착하는 단계;
- (b) 페리오스틴이, 만일 상기 시료 내에 존재한다면, 상기 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 상기 시험 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계;
- (c) 상기 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 상기 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및
- (d) 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함하는 면역검정법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 검출가능한 표지를 더 포함하는 면역검정법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 비오틴인 면역검정법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 검출가능한 표지가 루테늄 킬레이트 또는 아크리디늄인 면역검정법.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포획 항체가 3C11.G5 또는 7B5.C4인 면역검정법.

청구항 75

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출 항체가 4B4.B11 또는 7B5.C4인 면역검정법.

청구항 76

제69항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포획 항체가 7B5.C4이고 상기 검출 항체가 4B4.B11이나 상기 포획 항체가 4B4.B11이고 상기 검출 항체가 7B5.C4인 면역검정법.

청구항 77

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 천식 환자이되, 환자로부터 얻은 상기 시료가 혈청을 포함하고, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 15 ng/mL인 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 15 ng/mL 내지 약 25 ng/mL의 범위 내인 방법.

청구항 79

제77항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 25 ng/mL인 방법.

청구항 80

제77항 또는 제78항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 16.44 ng/mL인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 IPF 환자이되, 환자로부터 얻은 상기 시료는 혈청을 포함하고 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 40 ng/mL인 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL의 범위 내인 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 60 ng/mL인 방법.

청구항 84

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 IPF 환자이되, 상기 환자로부터 얻은 상기 시료가 폐 조직 추출물을 포함하고 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 5 pg/mg 총 단백질인 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 5 pg/mg 총 단백질 내지 약 25 mg/총 단백질(pg)의 범위 내인 방법.

청구항 86

제84항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 15 pg/mg 총 단백질 또는 적어도 약 25 pg/mg 총 단백질인 방법.

청구항 87

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 UC 환자이되, 환자로부터 얻은 상기 시료가 혈청을 포함하고, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 20 ng/mL인 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 20 ng/mL 내지 약 40 ng/mL의 범위 내인 방법.

청구항 89

제87항에 있어서, 상기 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 40 ng/mL인 방법.

청구항 90

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 아토피성 피부염 환자이되, 환자로부터 얻은 상기 시료는 혈청인 방법.

청구항 91

시험 시료에서 페리오스틴 수준을 결정하는 방법으로서,

(a) 상기 시험 시료를 적어도 하나의 포획 항체에 접촉시키는 단계로서, 상기 포획 항체가 페리오스틴 또는 페리오스틴의 단편 상의 에피토프에 결합하여 포획 항체-페리오스틴 항원 복합체를 형성하는 단계;

(b) 상기 포획 항체-페리오스틴 항원 복합체와 검출가능한 표지를 포함하는 적어도 하나의 검출 항체를 접촉시키는 단계로서, 상기 검출 항체가 상기 포획 항체에 결합되지 않은 페리오스틴 상의 에피토프에 결합하고 포획 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체를 형성하는 단계; 및

(c) (b)에서 형성된 상기 포획 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체 내 상기 검출가능한 표지에 의해 생성된 신호에 기반하여 상기 시험 시료에서 페리오스틴 농도를 결정하는 단계를 포함하되,

상기 적어도 하나의 포획 항체는 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하되,

상기 적어도 하나의 검출 항체는 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하고,

상기 적어도 하나의 포획 항체는 상기 적어도 하나의 검출 항체와는 상이한 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 상기 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체는,

3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3를 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하되, 상기 단리된 항체 또는 이의 단편의 상기 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 상기 CDR과 동일한 것인 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인;

기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL; 또는

기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마에 의해 생성된 항체를 포함하는 방법.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 상기 시험 시료 내 페리오스틴 농도의 직접적 또는 간접적 지표로서 상기 검출 가능한 표지에 의해 생성된 상기 신호를 대조군 또는 교정군 내 페리오스틴 농도의 직접적 또는 간접적 지표로서 생성된 신호와 비교하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 시험 시료 내 페리오스틴 농도는 대상체가 IL-13 매개 질환 또는 장애가 발달할 위험이 있거나 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는지를 평가하거나 결정하기 위해 사용되는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 대조군 또는 교정군 내 페리오스틴 농도와 비교하여 증가된 페리오스틴 농도는 상기 대상체가 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가진다는 것을 나타내는 것인 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 IL-13 매개 질환 또는 장애가 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 궤양성 대장염(UC), 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 또는 만성 축농증인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 특허 출원은 2014년 2월 7일에 출원된 미국 예비 특허 출원 번호 61/936,967의 우선권을 주장하며, 이의 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0003]

전자 출원된 서열 목록에 대한 참조

[0004]

본 출원과 함께 ASCII 텍스트 파일(명칭 SequenceListing-Text; 크기: 73,429 바이트; 및 생성일: 2015년 2월 2일)로 전자 출원된 서열 목록의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

배경 기술

- [0005] 인터류킨(IL)-13은 대략 12 kDa의 비변형 분자량을 가지는 114개의 아미노산 사이토카인이다(McKenzie, A. N., et al. *J Immunol*, 1993. 150:5436-44; Minty, A., et al. *Nature*, 1993. 362:248-50). IL-13 수준은 천식 및 설치류 모델의 알레르기성 염증의 질환 중증도와 상호관련되는 것으로 나타난다(2012년 3월 1일에 공개되고 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 미국 특허 출원 공개 번호 2012-0052060을 참조).
- [0006] 기관지 천식은 기도 과민성, 점액 과다생성, 섬유증, 및 증가된 혈청 IgE 수준을 특징으로 하는 폐의 혼한 지속적인 염증성 질환이다. 기도 과민성(AHR)이란 차가운 공기와 같은 비특이적 자극에 대한 기도의 과도한 수축이다. AHR 및 점액 과다생성은 천식 공격(악화)의 특성인 호흡의 단축을 야기하는 다양한 기도 폐색에 대한 책임이 있고 이러한 질환과 연관된 사망에 책임이 있는 것으로 생각된다.
- [0007] 최근의 영국 흉부 학회(British Thoracic Society, BTS) 및 세계 천식 기구(Global Initiative for Asthma, GINA) 가이드라인은 천식의 치료를 위해 단계적 접근법을 제안한다(Society, B. T., *Thorax*, 2003. 58 Suppl 1:1-94; GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002, National Institute of Health). 경증 내지 중등도 천식은 대개 베타-작용제 또는 류코트리엔 저해제와 조합하여 흡입되는 코르티코스테로이드의 사용에 의해 조절될 수 있다. 그러나 코르티코스테로이드의 보고된 부작용으로 인해, 환자는 치료 계획에 따르지 않는 경향이 있는데, 이는 치료의 효과를 낮춘다(Milgrom, H. et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002. 88:429-31; Fish, L. and C. L. Lung, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001. 86:24-30; Bender, B. G. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. 109:S554-9).
- [0008] 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 다양한 정도의 만성 기관지염, 소기도 질환, 및 기종을 가지는 환자 군집을 포함하고 현재의 천식 기반 치료요법에 불량하게 반응하는 진행성 비가역성 폐기능 저하를 특징으로 한다. Zheng 등(*J Clin Invest*, 2000. 106:1081-93)은 마우스 폐에서 IL-13의 과발현이 인간 COPD의 양태를 반영하는, 기종, 상승한 점액 생성, 및 염증을 유발한다는 것을 입증하고 있다. 이러한 정후는 따라서 IL-13이 특히 천식과 유사한 특징을 가지는 환자에서 COPD의 발병에서 중요한 역할을 수행한다는 것이다.
- [0009] IL-13은 또한 염증성 장 질환의 발병에서 중요한 역할을 수행할 수 있고, 섬유증 병태, 예를 들어, 특발성 폐섬유증(IPF)과 관련될 수 있다. 예를 들어, 문현(*Jovani, M., et al. Curr Drug Targets*. 2013. 12:1444-52; 및 Rafii, R., et al. *J Thorac Dis*. 2013. 1:48-73)을 참조한다.
- [0010] 폐리오스틴(또한 글아세포 특이적 인자 2로도 알려짐)은 폐시클린(fasciclin) 폐밀리에 속하는 모세포 단백질이다(Masuoka, M., et al. *J Clin Invest* 2012. 122:2590-2600). 폐리오스틴은 폐 섬유아세포 내 IL-4 또는 IL-13의 고도의 유도성 생성물이고, 기관지 천식의 섬유증, 및 다른 단단한 알레르기성 염증(Id.)과 관련되어 있다. 증가된 폐리오스틴 수준은 일정한 IL-13 매개 질환 또는 장애와 상호관련되는 것으로 알려져 있지만, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 것으로 알려지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 환자에서 폐리오스틴 수준의 변화를 결정하기 위한 특이적이고 민감한 검정법에 대한 요구가 남아 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0011] 본 개시는 대상체 또는 환자에서 폐리오스틴 수준의 측정을 통해 IL-13 매개 질환 또는 장애를 치료하고 진단하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법을 포함할 수 있되, 항체 또는 이의 단편은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식한다. 본원에 제공된 조성물은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.
- [0012] 일 양태에서, 본 개시는 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공한다. 일정한 양태에서, 환자는 상승한 폐리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로서 식별될 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 환자의 폐리오스틴 수준은, 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정될 수 있되, 항체 또는 이의 단편이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식한다. 일정한 양태에서, 예를 들어, 의료진에 의해 환자로부터 얻은 시료는 시료 내 폐리오스틴 수준을 측정하는 면역검정법을 수행하는, 예를 들어,

임상 실험실에 제출될 수 있다.

[0013]

본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은, 시료 내 제1 폐리오스틴 수준을 측정하기 위해 환자로부터 얻은 제1 시료, 예를 들어, 체액 또는 조직을 제출하는 단계를 포함한다. 이처럼, 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법에서 측정될 수 있다. 이러한 방법은 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체를 환자, 예를 들어, IL-13 매개 질환 또는 장애의 치료를 위해 식별된 환자에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 이러한 방법은 시료 내 제2 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이처럼, 환자의 제2 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법으로 측정될 수 있다. 이러한 방법은 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 높은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자, 예를 들어 IL-13 매개 질환 또는 장애의 치료를 위해 식별된 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계를 더 포함한다.

[0014]

다른 양태에서, 본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법을 제공하되, 이러한 방법은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 폐리오스틴 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 다시, 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법으로 측정될 수 있다. 이러한 방법은 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하고, 만일 그렇다면 IL-13 길항체를 이러한 환자에게 투여하도록 의료진에게 권고하는 단계를 더 포함한다. 이러한 방법은 환자로부터 수득한 제2 시료 내 폐리오스틴 수준을 측정하는 단계를 더 포함할 수 있되, 다시, 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법으로 측정될 수 있다. 이러한 방법은 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 폐리오스틴 수준보다 높거나 거의 동일하거나 낮은지를 결정하는 단계; 및 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 높은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키기도록 의료진에게 권고하는 단계를 더 포함한다.

[0015]

본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항체 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법을 더 제공하되, 방법은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계를 포함한다. 이처럼, 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정된다. 이러한 방법은 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하거나, 투여하도록 의료 전문가에게 권고하는 단계를 더 포함한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 환자로부터 수득한 제2 시료 내 폐리오스틴 수준을 측정하는 단계, 및 결과를 얻거나 결정하여 환자의 제2 시료 내 폐리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 폐리오스틴 수준보다 높거나 거의 동일하거나 낮은지를 나타내는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 방법에 따르면, IL-13 길항체 치료 계획은 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 유효한 것으로 간주될 수 있다.

[0016]

위에 제공된 임의의 방법에서, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 환자는 폐질환, 예를 들어, 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 알레르기성 비염, 만성 축농증 중 하나 이상, 또는 염증성 장 질환 또는 장애, 예를 들어, 궤양성 대장염(UC)을 가지는 것으로 진단될 수 있다. 진단은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 시험하는 단계를 포함할 수 있는 감별 진단을 통해 달성될 수 있다. 감별 진단을 위한 측정은 환자의 IgE 수준, 환자의 호산구 수를 측정하는 단계, 증상 분석을 수행하는 단계, 환자의 배출된 산화 질소 분율(FENO)을 결정하는 단계, 환자의 호산구/림프구 및 호산구/호중구(ELEN) 인덱스를 결정하는 단계, 또는 이의 조합 중 하나 이상을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0017] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항제를 환자, 예를 들어, 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 다시, 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법에서 측정될 수 있다.
- [0018] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계를 포함하고, 다시 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법에서 측정될 수 있다. 이러한 방법은 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우, IL-13 길항제를 환자, 예를 들어, 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 이러한 방법은 시료 내 제2 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료의 제출 단계로서, 이는 다시, 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법에서 측정될 수 있는 것인 단계 및 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 높거나 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 제1 시료 내 폐리오스틴 수준보다 낮은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0019] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 폐리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계를 포함한다. 이처럼, 환자의 폐리오스틴 수준은 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용하는 면역검정법에서 측정될 수 있다. 이러한 방법은 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 더 포함한다.
- [0020] 위에 제공된 임의의 방법에서, 폐질환 또는 장애는, 예를 들어, 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 알레르기성 비염, 만성 축농증 중 하나 이상일 수 있다.
- [0021] 위에 제공된 임의의 방법에서, IL-13 길항제는 항-IL-13 항체 또는 이의 항원 결합 단편, IL-13 돌연변이 단백질(mutein), IL-4 돌연변이 단백질, 항-IL-13R α 1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 위에 제공된 임의의 방법에서, 환자는 위에 제공된 치료 또는 진단 방법 이전에, 이와 동시에, 또는 이후에 다른 치료 계획 또는 약제 이용 중일 수 있다. 추가적인 약제의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 스테로이드, 예를 들어, 플루티카손 또는 부데소니드, 기관지 확장제, 예를 들어, 살부타몰, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나 이상의 추가적인 약제는 흡입, 경구 투여, 주사, 또는 이의 조합에 의해 투여될 수 있다.
- [0022] 일정한 양태에서, IL-13 길항제는 항-IL13 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일정한 양태에서 항체 또는 이의 단편은 트랄로키누맙과 동일한 IL-13 에피토프에 결합하거나, IL-13에 대한 트랄로키누맙의 결합을 경쟁적으로 저해하거나, 둘 다일 수 있다. 일부 양태에서 항체 또는 이의 단편은 트랄로키누맙 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일정한 양태에서 항체 또는 이의 단편은 레브리키주맙(lebrikizumab)과 동일한 IL-13 에피토프에 결합하거나, 레브리키주맙의 IL-13에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하거나 둘 다이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 단편은 레브리키주맙 또는 이의 항원 결합 단편이다.
- [0023] 본원에 제공된 방법의 일정한 양태에서, 환자는 천식 환자이고 환자로부터 얻은 시료는 혈청일 수 있다. 이러한 양태에 따르면 사전결정된 임계 폐리오스틴 수준은, 예를 들어, 약 15 ng/mL 내지 약 25 ng/mL의 범위에서, 적어도 약 15 ng/mL, 또는 적어도 약 25 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL 내지 약 50 ng/mL의 범위 내, 또는 적어도 약 50 ng/mL일 수 있다.
- [0024] 본원에 제공된 방법의 일정한 양태에서, 환자는 특발성 폐섬유증(IPF) 환자이고, 환자로부터 얻은 시료는 혈청일 수 있다. 이러한 양태에 따르면 사전결정된 임계 폐리오스틴 수준은, 예를 들어, 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL의 범위에서 적어도 약 40 ng/mL, 또는 적어도 약 60 ng/mL일 수 있다.
- [0025] 본원에 제공된 방법의 일정한 양태에서, 환자는 궤양성 대장염(UC) 환자이고, 환자로부터 얻은 시료는 혈청일

수 있다. 이러한 양태에 따르면, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준은, 예를 들어, 약 20 ng/mL 내지 약 40 ng/mL의 범위에서 적어도 약 20 ng/mL, 또는 적어도 약 40 ng/mL일 수 있다.

[0026] 본원에 제공된 방법의 일정한 양태에서, 환자는 특발성 폐섬유증(IPF) 환자이고, 환자로부터 얻은 시료는 폐 조직 추출물일 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준은, 예를 들어, 약 5 pg/mg 총 단백질 내지 약 10 mg/pg 총 단백질 또는 약 25 mg/pg 총 단백질의 범위에서 적어도 약 5 pg/mg 총 단백질, 또는 적어도 약 10 pg/mg 총 단백질일 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일정한 다른 양태에서, 환자는 IPF 환자이고, 환자로부터 얻은 시료는 폐 조직 추출물일 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준은, 예를 들어, 약 15 pg/mg 총 단백질 내지 약 25 pg/mg 총 단백질의 범위에서 적어도 약 15 pg/mg 총 단백질 또는 적어도 약 25 pg/mg 총 단백질일 수 있다.

[0027] 앞서 언급한 바와 같이, 본 개시는 대상체로부터 수득한 시료에서 페리오스틴 수준을 측정하는 방법을 제공하되, 이러한 방법은 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 시료를 검정하는 단계를 포함한다. 일정한 양태에서, 항페리오스틴 항체는 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식한다. 본원에 제공된 방법 및/또는 면역검정법에서 사용하기 위한 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 기탁 번호 PTA-120210 하에 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection, ATCC)에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5과 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 하나 이상의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다. 일정한 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 3C11.G5 중 하나 이상의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해할 수 있다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체일 수 있되, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 및/또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일하다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 및/또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체일 수 있다.

[0028] 본원에 제공된 임의의 방법에서, 환자 시료는 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 비용종 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 더욱이, 하나 이상의 대조군 시료는 정상의 건강한 개체; 천식, COPD, IPF, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자; 사전 결정된 표준량의 단리된 페리오스틴; 또는 이의 조합으로부터 수득될 수 있다. 대조군 시료는 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 이의 조합 중 하나 이상일 수 있다. 일정한 양태에서, 대조군 시료는 환자로부터 얻은 시료에 매칭된다.

[0029] 본 개시는 본원에 제공된 임의의 방법에서 사용하기 위한 면역검정법을 더 제공한다. 일정한 양태에서, 면역검정법은 샌드위치 면역검정법, 예를 들어, 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있는 샌드위치 ELISA를 포함할 수 있다. 본원에 제공된 면역검정법은 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착시키는 단계; 페리오스틴이, 만일 시료 내에 존재한다면, 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 환자 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계; 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 검출 항체 또는 이의 단편은 검출가능한 표지, 예를 들어, 비오틴 및/또는 루테늄 키클레이트를 포함할 수 있다. 일정한 양태에서, 포획 항체는 본원에 제공된 하이브리도마로부터 생성된 3C11.G5 또는 7B5.C4일 수 있고, 검출 항체는 본원에 제공된 하이브리도마로부터 생성된 4B4.B11 또는 7B5.C4일

수 있다. 일 양태에서, 포획 항체는 7B5.C4이고, 검출 항체는 4B4.B11이다.

[0030] 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합할 수 있는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체가 더 제공된다. 마찬가지로, 본 개시는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해할 수 있는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 제공한다. 추가의 일 양태에서, 본 개시는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체를 제공하되, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일하다. 본 개시는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL를 포함하는 단리된 항체, 또는 이의 단편 또는 유도체를 더 제공한다.

[0031] 일정한 양태에서 전술된 단리된 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fv 단편, 또는 단쇄 항체분자일 수 있다.

[0032] 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 또는 이의 조합일 수 있는 하이브리도마가 또한 제공된다. 본 개시는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 또는 이의 조합을 포함하는 항체를 생성하는 세포 배양물을 더 제공한다. 전술된 세포 배양물 또는 하이브리도마에 의해 생성될 수 있는 전술된 항체 또는 이의 단편은 이에 융합된 이종 폴리펩티드 또는 이에 접합된 이종 모이어티를 더 포함할 수 있다.

[0033] 본 개시에 의해 제공되는 임의의 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편은 이에 융합된 이종 폴리펩티드 또는 이에 접합된 이종 모이어티를 더 포함할 수 있다. 이종 폴리펩티드는 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합일 수 있고, 이종 모이어티는 웹티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상일 수 있다. 일정한 양태에서, 이종 모이어티는 비오틴 또는 루테늄 킬레이트를 포함할 수 있다.

[0034] 추가의 양태에서, 본 개시는 본원에 제공된 항체 또는 이의 단편 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시는 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위한 키트를 더 제공하되, 이러한 키트는 본원에 제공된 항체 또는 이의 단편 중 하나 이상을 함유한다. 키트는 고체 지지체 및 검출 시약을 더 포함할 수 있다. 제공된 항체 또는 항체들은 포획 항체 또는 이의 단편 및/또는 검출 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 일정한 양태에서, 포획 항체는 7B5.C4 또는 이의 항원 결합 단편이고 검출 항체는 4B4.B11 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일정한 양태에서, 검출 항체는 검출가능한 표지, 예를 들어, 비오틴 또는 루테늄 킬레이트를 포함하고, 키트는 스트렙트아비딘-호스 래디쉬 폐록시다제(HRP) 접합체 및 HRP에 대한 발색 기질과 같은 검출 시약을 포함한다.

[0035] 본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본원에 제공된 방법은 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있되; 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정된다.

[0036] 본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 페리오스틴

수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0037] 본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하는 단계; 및 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하도록 의료진에게 권고하는 단계를 포함할 수 있다.

[0038] 본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항제 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법을 더 포함한다. 이러한 방법은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하거나 투여하도록 의료 전문가에게 권고하는 단계; 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 거의 동일하거나 낮은지를 나타내는 결과를 얻거나 이를 결정하는 단계를 포함할 수 있되, IL-13 길항제 치료 계획은 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우에 효과적이다.

[0039] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 더 제공한다. 이러한 방법은 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있되; 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정된다.

[0040] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 사전결정된 임계 수준보다 높은 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 환자는 치료에 대한 후보로 식별되고; 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정된다.

[0041] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0042] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 더 제공하되, 이러한 방법은 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 단계; 및 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0043] 본 개시는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법을 더 제공한다. 이러한 방법은 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로

측정되는 단계; 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항제 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 포함할 수 있다.

[0044] 본 개시는 대상체로부터 수득한 시료에서 페리오스틴 수준을 측정하는 방법을 더 제공한다. 이러한 방법은 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 시료를 검정하는 단계를 포함할 수 되, 항페리오스틴 항체는 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식한다.

[0045] 본 개시는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 포함하는 조성물을 더 제공한다.

[0046] 본 개시는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 2종 이상의 항체 또는 이의 단편의 조합을 포함하는 조성물을 더 제공한다.

[0047] 본 개시는 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위한 키트를 더 제공한다. 키트는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 하나 이상의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.

[0048] 본 개시는 하나 이상의 시료에서 페리오스틴 수준을 검출하기 위한 면역검정법을 더 제공한다. 면역검정법은 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함할 수 되, 하나 이상의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식한다.

[0049] 본 개시는 시험 시료에서 페리오스틴 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다. 본원에 제공된 방법은 (a) 시험 시료를 적어도 하나 포함 항체와 접촉시키는 단계로서, 포함 항체가 페리오스틴 또는 페리오스틴의 단편 상 에피토프에 결합하여 포함 항체-페리오스틴 항원 복합체를 형성하는 단계; (b) 포함 항체-페리오스틴 항원 복합체를 검출가능한 표지를 포함하는 적어도 하나 검출 항체와 접촉시키는 단계로서, 검출 항체가 포함 항체에 결합되지 않은 페리오스틴 상 에피토프에 결합하고 포함 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체를 형성하는 것인 단계; 및 (c) (b)에서 형성된 포함 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체 내 검출가능한 표지에 의해 생성된 신호에 기반하여 시험 시료 내 페리오스틴 농도를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 포함 항체는 전술된 단리된 항체 또는 항체 단편을 포함하고 적어도 하나의 검출 항체는 전술된 단리된 항체 또는 단편 항체를 포함하되, 적어도 하나의 포함 항체는 적어도 하나의 검출 항체와 상이하다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1: N-말단 도메인 페리오스틴 구조체(서열 번호 5)와 4개의 내인성으로 생성된 이소형(서열 번호 1~4)의 다중 서열 정렬.

도 2a 내지 2c: 도 2a. ECL 면역검정법에서 결정된 7B5.C4, 4B4.B11, 및 3C11.G5 mAb의 결합 특이성. 도 2b 및 2c: 포함 항체로서 3C11.G5 및 검출 항체로서 비오틴화 4B4.B11(도 2b) 또는 포함 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4(도 2c)를 사용한 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정에서 결정된 인간 페리오스틴의 공통의 N-말단 단편에 대한 7B5.C4, 4B4.B11, 및 3C11.G5 mAb의 결합의 특이성.

도 3a 내지 3c: 도 3a. 7B5.C4, 4B4.B11, 및 3C11.G5의 상대적 결합 특이성을 결정하기 위해 사용되는 검정의 개략도. 도 3b. 증가하는 양의 미표지 7B5.C4, 4B4.B11 및 3C11.G5 mAb가 첨가되었을 때, Ru로 표지된 3C11.G5로 관찰된 % 최대 반응을 보여주는 경쟁 검정의 결과를 보여주는 그래프. 도 3c. 7B5.C4, 4B4.B11, 및 3C11.G5 mAb의 상대적 결합 특이성을 보여주는 다이어그램.

도 4a 및 4b: 포함 항체로서 3C11.G5 및 검출 항체로서 비오틴화 4B4.B11(도 4a), 또는 포함 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4(도 4b)를 사용한 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정에서 MRC5 세포 상층액에서 자발적 페리오스틴 및 IL-13으로 유도된 페리오스틴의 검출.

도 5a 및 5b: 도 5a. 천식 환자 및 정상 인간 공여자로부터의 혈청 시료에서 페리오스틴 수준의 검출. 페리오스틴 수준은 포획 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4를 사용한 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정을 사용하여 결정되었다. 도 5b. 도 5a에서와 동일한 결과이지만, 천식 환자를 약물치료 상태에 기반하여 군으로 나누었다. 양쪽 패널의 산점도의 선은 평균 페리오스틴 수준을 나타낸다.

도 6: IL-13으로 자극된 EPIAIRWAY™ 모델(정상 및 천식 폐 상피세포) 내 페리오스틴 수준. 정상의 건강한 개체 또는 각각 다음의 상이한 치료를 받은 천식 환자로부터 수득한 EPIAIRWAY™ 조직에서의 페리오스틴 수준의 검출: 아드바이어(Advair) 단독; 경구 및 흡입 스테로이드; 약물치료 없음; 또는 알부테롤(albuterol) 단독. 페리오스틴 수준은 포획 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4를 사용한 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정을 사용하여 결정하였다. 스테로이드를 받은 시료를 100 nM 부데소니드(budesonide)로 6시간 동안 사전 처리하였다. 시료를 48시간 동안 자극하지 않거나 50 ng/mL IL-13 ± 부데소니드로 자극하였다. 페리오스틴 수준은 IL-13으로의 자극 후 증가한다. 이러한 증가는 스테로이드 치료로 감소된다.

도 7a 내지 7d: 도 7a 및 7b. IPF 환자 및 정상 인간 공여자로부터의 혈청 시료 내 페리오스틴 수준의 검출. 페리오스틴 수준을 포획 항체로서 3C11.G5 및 검출 항체로서 비오틴화 4B4.B11(도 7a), 또는 포획 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4(도 7b)를 사용한 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정을 사용하여 결정하였다. 도 c~d. IPF의 서브세트 및 정상 혈청 시료에서 포획 항체로서 3C11.G5 및 검출 항체로서 비오틴화 4B4.B11을 사용한 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 검정(도 7c)과 상업적으로 이용가능한 페리오스틴 검정(인간 페리오스틴/OSF-2 EnoSet, 카탈로그 번호 DY3548, R & D Systems으로부터 입수가능함)(도 7d)의 비교. 패널의 산점도의 선은 평균 페리오스틴 수준을 나타낸다.

도 8: 포획 항체로서 3C11.G5 및 검출 항체로서 비오틴화 4B4.B11, 또는 포획 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4를 이용한 비오틴/아비딘 ELISA 검정을 사용한 IPF 폐 추출물에서 페리오스틴 단백질의 검출. 양 패널의 산점도의 선은 평균 페리오스틴 수준을 나타낸다.

도 9: 정상 공여자 및 천식, IPF, 또는 UC를 가지는 환자로부터의 혈청에서 검정 특이성의 결정. 포획 항체로서 7B5.C4 및 검출 항체로서 Ru로 표지된 4B4.B11을 이용하는 MSD 검정을 사용하였다. 페리오스틴 농도를 7B5.C4의 경쟁적 저해제인 스파이크 3C11 항체의 존재 및 부재 하에 결정하였다. 각 군집에 대한 평균 ± 95% 신뢰 구간을 도표화하였다. LL0Q= 정량의 하한(2 ng/mL).

도 10a 및 10b: 기준선 혈청 페리오스틴 수준에 의한 53주에서 환자에 대한기관지 확장제 전 FEV1에서 기준선으로부터의 평균 백분율 변화 및 천식 악화율(AER) 감소(트랄로키누맙 대 위약). 도 10a는 트랄로키누맙으로 치료된 천식 환자 내 혈청 페리오스틴 수준에 의한 AER 감소(95% CI)의 연속적인 도면으로서 환자의 페리오스틴 중앙값 및 53주에서 AER 감소에 대한 중앙 페리오스틴 값(기준선 페리오스틴 차단점)의 변화의 효과를 보여준다. 도 10b는 트랄로키누맙으로 치료된 천식 환자에서의 혈청 페리오스틴 수준에 의한 기관지 확장제 전 FEV1(95% CI)에서의 기준선으로부터의 백분율 변화의 연속적인 도면으로서 환자의 중앙 페리오스틴 값 및 53주에서 기관지 확장제 전 FEV1에서 기준선으로부터의 백분율 변화에 대한 중앙 페리오스틴 값(기준선 페리오스틴 차단점)의 변화의 효과를 보여주는 것이다. Q2W= 2주마다; AER=천식 악화율; FEV1= 1초간 강제 호기량; CI=신뢰 구간.

도 11a: 트랄로키누맙으로 치료하는 환자에서 페리오스틴 >= 중앙값일 때, 시간에 따른 기관지 확장제 전 FEV1에서 기준선으로부터의 백분율 변화. 중앙값 이상인 페리오스틴 수준을 가지는 환자에서 53주까지 300 mg 트랄로키누맙 Q2W군에서 FEV1에서의 상대적인 증가가 관찰되었다. FEV1=1초간 강제 호기량; ITT=치료 의도; Q2W=2주마다; Q2/4W=12주간 2회 주사 Q2W 이후 38주간 Q4W; CAT-354=트랄로키누맙.

도 11b: 트랄로키누맙으로 치료하는 환자에서 페리오스틴 < 중앙값일 때, 시간에 따른 기관지 확장제 전 FEV1에서 기준선으로부터의 백분율 변화. 300 mg 트랄로키누맙 Q2W군 또는 Q2/4W에서 53주까지 FEV1에서 어떠한 유의한 증가도 관찰되지 않았다. FEV1=1초간 강제 호기량; ITT=치료 의도; Q2W=2주마다; Q2/4W=12주간 2회 주사 Q2W 이후 38주간 Q4W; CAT-354=트랄로키누맙.

도 12: 이소형 1에 대한 페리오스틴 이소형 2, 3, 4, 7, 및 8의 엑손 지도.

도 13: 페리오스틴 이소형의 비변형 SDS-PAGE 젤.

도 14a 및 14b: 페리오스틴 이소형에 결합한 항체(도 14a) 4B4.B11 및(도 14b)7B5.C4의 웨스턴 블로트.

도 15: ARCHITECT® 샌드위치 면역검정법 원리의 개략도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 본 개시는, 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하고 진단하기 위한 방법 및 시스템을 제공한다.
- [0052] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 다르게 구술되지 않는 한 복수 참조를 포함한다. "a"(또는 "an")이라는 용어뿐 아니라 "하나 이상의," 및 "적어도 하나"라는 용어도 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0053] 더욱이, 본원에서 사용된 "및/또는"은 다른 것이 있거나 없이 2개의 명시된 특징 또는 구성요소 각각의 구체적인 개시인 것으로 여겨진다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 구절에서 사용된 "및/또는"이라는 용어는 "A 및 B," "A 또는 B," "A"(단독), 및 "B"(단독)을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구절에서 사용된 "및/또는"이라는 용어는 다음의 양태 각각을 포함하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).
- [0054] 양태가 "포함하는"이라는 표현과 함께 본원에 기술되는 경우, "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는"이라는 용어로 기술된 유사한 그 외 양태들도 또한 제공된다.
- [0055] 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐서 수치 값과 함께 사용된 "약"이라는 용어는 당업자에게 익숙하고 수용가능한 정확도의 구간을 지칭한다. 일반적으로, 이러한 정확도 구간은 ± 10%이다.
- [0056] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 개시와 관련된 분야의 통상의 기술자에게 공통적으로 이해되는 바와 같은 의미를 가진다. 예를 들어, 문현(Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press)이 당업자에게 본 개시에서 사용된 많은 용어에 대한 일반적인 사전을 제공한다.
- [0057] 단위, 접두사, 및 기호들은 그들의 단위 국제 시스템(Système International de Unités, SI)에서 허용하는 형태로 표기된다. 수치 범위는 범위를 규정하는 숫자를 포함한다. 다르게 지시되지 않는 한, 아미노산 서열은 아미노에서 카복시 방향으로 왼쪽에서부터 오른쪽으로 기재된다. 전체로서 명세서에 대한 참조가 될 수 있는 본원에 제공된 제목은 다양한 양태 또는 본 개시의 양태의 제한이 아니다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어들은 그 전체가 본 명세서에 대한 참조로서 더욱 완전히 정의된다.
- [0058] 본원에서 사용된 "페리오스틴"이라는 용어는 골아세포 특이적 인자 2(OSF-2)로도 알려진 페리오스틴 단백질을 지칭한다. 총 23개의 엑손이 전장 이소형 1에서 식별되었고, 인간 페리오스틴은 적어도 6개의 이소형인 1, 2, 3, 4, 7, 및 8로 존재한다. 모든 이소형에 대한 엑손 지도가 도 12에 나타나 있고, 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8의 길이 및 분자량은 표 1에 나타나 있다. 엑손 1~17 및 22~23은 모든 이소형에서 보존되어 있지만, 엑손 17~21를 함유하는 영역은 가변적이다. 특히, 이러한 용어는 임의의 포유동물 페리오스틴, 예를 들어, 포유동물 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3 및 4를 지칭한다. 예를 들어, "페리오스틴"이라는 용어는 포유동물 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 지칭할 수 있다. 일정한 양태에서, 페리오스틴은 인간 페리오스틴이다. 인간 페리오스틴은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 4개의 이소형 1, 2, 3 및 4로 존재한다: 각각, NCBI 데이터베이스에 따라 NP_006466.2(서열 번호 1); NP_001129406.1(서열 번호 2), NP_001129407.1(서열 번호 3), 및 NP_001129408.1(서열 번호 4). 인간 페리오스틴은, 또한, 아미노산 서열인, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17을 포함하는 이소형 7 및 8로도 존재할 수 있다. 위에 열거된 4종의 성숙 인간 페리오스틴 이소형의 공통의 N-말단 영역이 도 1에 나타나 있고 본원에서 서열 번호 5로 제시된다. N-말단 신호 서열은 세포로부터의 분비를 용이하게 한다. 페리오스틴 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8은 폴리뉴클레오티드 서열인 서열 번호 10~15에 의해 암호화된다. 이소형 2, 3, 4, 7, 및 8의 5개의 이소형이 정상 폐조직에 존재하는 것으로 발견되었다(Morra et al. Lung Cancer. 2012. 76(2):183-190).

표 1

| 페리오스틴 이소형 | | |
|-----------|------|---------------|
| 이소형 | 아미노산 | MW(신호 웨티드 없음) |
| 1 | 829 | 92492 |

| | | |
|---|-----|-------|
| 2 | 772 | 86199 |
| 3 | 774 | 86432 |
| 4 | 744 | 83028 |
| 7 | 742 | 82676 |
| 8 | 712 | 79289 |

[0060] 본원에서 사용된, "항체"(또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체)라는 용어는, B 세포에 의해 생성되는 통상적인 항체의 맥락에서, 항원에 결합할 수 있는 항체의 적어도 최소한의 부분, 예를 들어, 적어도 중쇄(VH)의 가변 도메인 및 경쇄(VL)의 가변 도메인을 지칭한다. 척추동물계에서 기본 항체구조가 상대적으로 잘 이해되어 있다. 예를 들어, 문헌(Harlow *et al.*, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)을 참조한다.

[0061] 경쇄 및 중쇄는 구조적 및 기능적 상동성의 영역으로 나누어진다. "불변" 및 "가변"이라는 용어는 기능적으로 사용된다. 이러한 관점에서, 경쇄(VL) 및 중쇄(VH)의 가변 도메인 부분이 항원 인식 및 특이성을 결정한다는 것이 이해될 것이다. 반대로, 경쇄(CL) 및 중쇄의 불변 도메인(CH1, CH2 또는 CH3)은 분비, 경태반 이동, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등과 같은 중요한 생물학적 성질을 부여한다.

[0062] 위에 지시된 바와 같이, 가변 영역은 결합 분자가 항원 상의 에피토프를 선택적으로 인식하고 특이적으로 결합할 수 있도록 한다. 즉, 항체의 VL 도메인 및 VH 도메인, 또는 상보성 결정 영역(CDR)의 서브세트가 조합되어 3차원 항원-결합 자리를 정의하는 가변 영역을 형성한다. 4차 결합 분자 구조는 Y의 각 팔의 말단에 존재하는 항원-결합 자리를 형성한다. 보다 상세하게, 항원-결합 자리는 VH 및 VL 사슬 각각의 3개의 CDR에 의해 정의된다.

[0063] 자연적으로 발생하는 항체에서, 각 항원 결합 도메인에 존재하는 6개의 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항체가 수성 환경에서 항체의 3차원 형태를 가정한 바와 같은 항원 결합 도메인을 형성하도록 특이적으로 배치되는 짧고 비연속적인 아미노산 서열이다. "골격(framework)" 영역이라고 지칭되는, 항원 결합 도메인 내 나머지 아미노산은 더 적은 분자 간 가변성을 보인다. 골격 영역은 대부분 β -시트 형태를 채용하고 CDR은 β -시트 구조에 연결되고 일부 경우 β -시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 따라서, 골격 영역은 사슬 간, 비공유 상호작용에 의해 올바른 배향으로 CDR을 배치하는 것을 제공하는 스캐폴드를 형성하는 작용을 한다. 배치된 CDR에 의해 형성된 항원-결합 도메인은 면역반응성 항원 상 에피토프에 상보적인 표면을 정의한다. 이러한 상보성 표면은 동종(cognate) 에피토프에 대한 항체의 비공유 결합을 촉진한다. CDR 및 골격 영역을 각각 포함하는 아미노산은 임의의 주어진 중쇄 또는 경쇄 가변 영역에 대하여 당업자에 의해 용이하게 식별될 수 있는데, 이는 아미노산이 정확하게 정의되어 있기 때문이다(그 전체가 참조로서 본원에 포함된 "Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat, E., *et al.*, U.S. Department of Health and Human Services, (1983); 및 Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917(1987) 참조).

[0064] 당해 분야에서 사용되고/되거나 허용되는 용어의 2가지 이상의 정의가 있는 경우, 본원에서 사용된 용어의 정의는 명확하게 반대로 지시되지 않는 한 이러한 의미들을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 구체적인 예는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 가변 영역에서 발견되는 비연속 항원 결합 자리를 기술하기 위한 "상보성 결정 영역"("CDR")이라는 용어의 사용이다. 이러한 특정한 영역은 본원에 참조로서 포함된 Kabat 등(U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of Proteins of Immunological Interest"(1983)) 및 Chothia 등(J. Mol. Biol. 196:901-917(1987))에 의해 기술되어 있는데, 여기서 정의는 서로 비교하여 아미노산 잔기의 서브세트나 중첩을 포함한다. 그럼에도, 각 정의의 적용은 본원에서 정의되고 사용되는 용어의 범주 내에 항체 또는 이의 변이체의 CDR을 포함하고자 하는 의도인 것을 지칭하기 위한 것이다.

[0065] 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체, 또는 유도체는, 이에 제한되지는 않으나, 다중클론, 단일클론, 인간, 인간화, 또는 키메라 항체, 단쇄 항체, 에피토프-결합 단편, 예를 들어, Fab, Fab' 및 F(ab')2, Fd, Fv, 단쇄 Fv(scFv), 단쇄 항체, 이황화 결합된 Fv(sdFv), VL 또는 VH 도메인을 포함하는 단편, Fab 발현 라이브리리에 의해 생성된 단편을 포함한다. ScFv 분자는 당해 분야에 알려져 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,892,019에 기술되어 있다. 본 개시에 포함되는 면역글로불린 또는 항체 분자는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 면역글로불린 분자의 서브클래스일 수 있다.

[0066] "특이적으로 결합한다,"는 일반적으로 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체가 이의 항원-결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하고, 결합은 항원 결합 도메인과 에피토프 사이에 일부 상보성을 수반한다는 것을 의미한

다. 이러한 정의에 따르면, 항체가 무작위로 비관련 에피토프에 결합할 때보다 항체가 항체의 항원-결합 도메인을 통해 더욱 용이하게 에피토프에 결합할 때 항체가 에피토프에 "특이적으로 결합한다"라고 일컬어진다.

[0067] 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 에피토프에 대한 참조 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 일정한 정도로 차단하는 범위로 이러한 에피토프에 우선적으로 결합하는 경우 주어진 에피토프에 대한 참조 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 경쟁적으로 저해한다고 일컬어진다. 경쟁적 저해는 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 경쟁 ELISA 검정에 의해 결정될 수 있다. 결합 분자는 참조 항체 또는 항원 결합 단편의 주어진 에피토프에 대한 결합을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50%만큼 경쟁적으로 저해한다고 일컬어질 수 있다.

[0068] 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체, 또는 유도체는 항원의 에피토프(들) 또는 부분(들), 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체, 또는 유도체가 인식하거나 특이적으로 결합하는 표적 다당류의 측면에서 기술되고 명시될 수 있다. 예를 들어, 본 개시에 제공된 항체의 항원-결합 도메인과 특이적으로 상호작용하는 인간 폐리오스틴의 부분이 "에피토프"이다.

[0069] 본원에서 사용된, "IL-13 매개 질환 또는 장애"라는 용어는 장애를 가지는 대상체에서 비정상 수준의 IL-13(단독 또는 다른 매개인자와 결합함)에 의해 연장되거나 이와 관련되거나 이에 의해 악화되거나 이에 의해 유발되는 임의의 병리를 지칭한다. 일부 구현예에서, IL-13 매개 질환 또는 장애는 폐질환 또는 장애, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애, 염증성 장 질환 또는 장애일 수 있다. IL-13 매개 질환 또는 장애의 비제한적인 예는 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 궤양성 대장염(UC), 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증을 포함한다. IL-13 매개 질환 또는 장애의 비제한적인 예는 아토피성 피부염을 포함한다.

[0070] 본원에서 사용된, "폐질환 또는 장애"라는 용어는 적어도 부분적으로 폐 또는 호흡계에 영향을 미치는 임의의 병리를 지칭한다. 비제한적인 예는 천식, IPF, COPD, 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증을 포함한다. 일정한 양태에서, 폐질환 또는 장애는 IL-13으로 매개된다.

[0071] "천식"이라는 용어는 기저 염증과 관련되거나 관련되지 않을 수 있는 가역적인 기도 폐쇄 및/또는 기관지 과민성으로 나타내는 질환을 지칭한다. 천식의 예는 알레르기성 천식, 아토피성 천식, 코르티코스테로이드 미처치(naive) 천식, 만성 천식, 코르티코스테로이드 내성 천식, 코르티코스테로이드 불응성 천식, 흡연으로 인한 천식, 코르티코스테로이드로 조절되지 않는 천식 및, 예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 문헌(Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, National Asthma Education and Prevention Program(2007) ("NAEPP 가이드라인"))에 언급된 기타 천식을 포함한다.

[0072] 본원에서 사용된 "COPD"라는 용어는 만성 폐쇄성 폐질환을 지칭한다. "COPD"라는 용어는 2가지 주요한 병태인 기종 및 만성 폐쇄성 기관지염을 포함한다.

[0073] "특발성 폐섬유증"(IPF)이라는 용어는 폐의 진행성 반흔 형성 또는 섬유증을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. IPF는 폐포가 점차적으로 섬유성 조직으로 대체되는 특정한 유형의 간질성 폐질환이다. IPF를 가지면, 진행성 반흔 형성이 정상적으로는 얇고 유연한 조직이 두꺼워지고 뻣뻣해지도록 하는데, 이는 폐가 확장하는 것을 더욱 어렵게 만들어 혈류로부터 산소를 얻는 것을 방지한다. 예를 들어, 문헌(Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 161:646-664)을 참조한다.

[0074] "궤양성 대장염"(UC)이라는 용어는 특징적인 궤양 또는 개방성 동통을 포함하는, 결장직장에 영향을 미치는 위장관(GI)의 염증성 장애를 지칭한다. UC는 악화된 증상을 가지는 시기 및 상대적으로 증상이 없는 시기를 가지는 간헐적인 질환이다. 활성 질환의 증상은 장기간(몇주) 지속되는 혈액이 혼합된 지속적인 설사, 체중 감소, GI관으로부터의 혈액의 만성적 소실, 빈혈, 복부 통통, 및 경미한 불편감 내지 통증이 있는 장운동 또는 통증이 있는 장운동을 동반한 복부 경련을 포함한다. 예를 들어, 문헌(Danese, et al. N Engl J Med. 2011 365(18):1713-25)을 참조한다.

[0075] "만성 염증성 피부 질환 또는 장애"라는 용어는 적어도 부분적으로 피부에 영향을 미치는 임의의 병리를 지칭한다. 비제한적인 예는 아토피성 피부염, 피부 섬유증, 알레르기성 접촉성 피부염, 습진, 또는 건선을 포함한다.

[0076] 본원에서 사용된 "치료하다" "치료" 또는 (예를 들어, " IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료"와 같은 구절 내에서) "의 치료"라는 용어는, 바람직하게는, 대상체가 더 이상 불편감 및/또는 IL-13 매개 질환 또는 장애로 인해 변형된 기능으로 고통받지 않는 정도까지 IL-13 매개 질환 또는 장애에 대한 가능성을 감소시키고/시키거나, IL-13 매개 질환 또는 장애의 발생을 감소시키고/시키거나 IL-13 매개 질환 또는 장애의 증증도를 감소(예를 들어, 미처리 환자와 비교하여 천식 악화에서의 상대적인 감소)시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, 치

료는 대상체에 투여될 때 IL-13 매개 질환 또는 장애의 발생을 예방하고/하거나 또는 IL-13 매개 질환 증상, 정후, 또는 원인을 치유하거나 완화하는 치료요법의 능력을 지칭할 수 있다. 치료는 또한 적어도 하나의 임상적인 증상의 경감 또는 감소 및/또는 저해 또는 병태의 진행의 자연 및/또는 질환 또는 질병의 발병의 예방 또는 자연을 지칭한다. 따라서, "치료하다," "치료" 또는 "의 치료"라는 용어(또는 문법적으로 동등한 용어)는 예방적 및 치료적 치료 계획 둘 다를 지칭한다.

[0077] 본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애의 치료에서 치료적 혜택을 제공하는 방법 및 시스템을 제공한다. 치료적 혜택은 특정한 IL-13 매개 질환 또는 장애의 치유여야 할 필요는 없지만, 가장 전형적으로 IL-13 매개 질환 또는 장애의 완화 또는 증가된 생존, IL-13 매개 질환 또는 장애의 제거, IL-13 매개 질환 또는 장애와 관련된 증상의 감소, 일차 IL-13 매개 질환 또는 장애의 발생으로 인한 이차 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 완화, 및/또는 IL-13 매개 질환 또는 장애의 예방을 포함하는 결과를 포함한다.

[0078] 본원에서 사용된 "대상체" 또는 "환자"라는 용어는 임의의 대상체, 특히, IL-13 매개 질환 또는 장애의 진단, 예후, 또는 치료요법을 원하는 포유동물 대상체이다. 본원에서 사용된, "대상체" 또는 "환자"라는 용어는 임의의 인간 또는 인간이 아닌 동물을 포함한다. "인간이 아닌 동물"이라는 용어는 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비포유동물, 예를 들어, 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 곱, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 본원에서 사용된, "IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자"와 같은 구절은 이러한 IL-13 매개 질환 또는 장애에 대한 치료요법의 투여, 영상화 또는 다른 진단 절차 및/또는 예방적 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 포유동물 대상체와 같은 대상체를 포함한다.

[0079] 본 개시의 일부 양태에서, 대상체는 미처치 대상체이다. 미처치 대상체는 치료요법, 예를 들어 치료제가 투여되지 않은 대상체이다. 일부 양태에서, 미처치 대상체는 IL-13 매개 질환 또는 장애, 예를 들어, 천식, IPF, COPD, 또는 UC를 가지는 것으로 진단되기 전에 치료제로 치료되지 않았다. 일부 양태에서, 미처치 대상체는 IL-13 매개 질환 또는 장애, 예를 들어, 아토피성 피부염을 가지는 것으로 진단되기 전에 치료제로 치료되지 않았다. 다른 양태에서, 대상체는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 것으로 진단되기 전에 치료요법 및/또는 하나 이상의 용량의 치료제(예를 들어, IL-13 매개 질환 또는 장애, 폐질환 또는 장애, 또는 염증성 장 질환 또는 장애와 관련된 염증성 반응을 조절할 수 있는 치료제)를 받았다. 다른 양태에서, 대상체는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 것으로 진단되기 전에 치료요법 및/또는 하나 이상의 용량의 치료제(예를 들어, 치료제 IL-13 매개 질환 또는 장애, 폐질환 또는 장애, 염증성 장 질환 또는 장애, 또는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애와 관련된 염증성 반응을 조절할 수 있는 치료제)를 받았다. 일 양태에서, 치료제는 소분자 약물이다. 특정한 일 양태에서, 제제는 코르티코스테로이드이다. 다른 양태에서, 제제는 류코트리엔 조절제, 예를 들어 몬텔루카스트(montelukast), 자필루카스트(zafirlukast) 또는 질류톤(zileuton)이다. 추가의 일 양태에서, 치료제는 메틸잔틴(예를 들어, 테오필린(theophylline)) 또는 크로몬(cromone)(예를 들어, 소디움 크로몰린(sodium cromolyn) 및 네도크로밀(nedocromil))일 수 있다. 다른 양태에서, 치료제는 지속성 베타-2 작용제, 예를 들어, 살메테롤(salmeterol), 포모테롤(fomoterol), 또는 인다카테롤(indacaterol)일 수 있다. 추가의 일 양태에서, 제제는 메토트렉세이트(methotrexate) 또는 사이클로스포린(cyclosporine)일 수 있다.

[0080] 일정한 양태에서, 치료제는 천식을 예방하거나 치료하거나 관리하거나 개선하기 위해 사용되는 제제일 수 있다. 천식에 대한 치료요법의 비제한적인 예는 항-콜린성제(예를 들어, 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide) 및 옥시트로피움 브로마이드(oxitropium bromide)), 베타-2 길항제(예를 들어, 알부테롤(albuterol)(PROVENTIL® 또는 VENTOLIN®), 비톨테롤(bitolterol)(TOMALATE®), 폐노테롤(fenoterol), 포르모테롤(formoterol), 이소에타린(isoetharine), 메타프로테레놀(metaproterenol), 피부테롤(pibuterol)(MAXAIR®), 살부타몰(salbutamol), 살부타몰 테르부탈린(salbutamol terbutaline), 및 살메테롤(salmeterol), 테르부탈린(terbutaline)(BRETHAIRE®)), 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손(prednisone), 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate)(VANCERIL® 또는 BECLOVENT®), 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide)(AZMACORF®), 플루니솔리드(flunisolide)(AEROBID®), 및 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate)(FLOVENT®), 류코트리엔 길항제(예를 들어, 몬텔루카스트, 자필루카스트, 및 질류톤), 테오필린(theophylline)(THEO-DUR®, UNIDUR® 정제, 및 SLO-BID® Gyrocaps), 및 살메테롤(salmeterol)(SEREVENT®), 크로몰린(cromolyn), 및 네도크로밀(nedorchromil)(INTAL® 및 TILADE®), IgE 길항제, IL-4 길항제(항체를 포함함), IL-5 길항제(항체를 포함함), PDE4 저해제, NF-κB 저해제, IL-13 길항제(항체를 포함함), CpG, CD23 길항제, 셀렉틴 길항제(예를 들어, TBC 1269), 비만 세포 프로테아제 저해제(예를 들어, 트립타제 키나제 저해제(예를 들어, GW-45, GW-58, 및 게니스테인(genisteine)), 포스파티딜 이노시티드-3'(PI3)-키나제 저해제(예를 들어, 칼포스틴 C(calphostin C)), 및 기타 키나제 저해제(예를 들어,

스타우로스포린(staurosporine)), C2a 수용체 길항제(항체를 포함함), 및 보조적 호흡기 치료요법, 예를 들어, 보조적 및 기계적 환기를 포함한다.

[0081] 일부 양태에서, 대상체는 적어도 하나의 치료적 유효 용량의 경구 또는 흡입 코르티코스테로이드를 받았다. 일정한 양태에서, 대상체는 지속형 베타2-아드레날린 작용제, 예를 들어, 살메테롤 지나포에이트(salmeterol xinafoate)를 받았다. 일부 양태에서, 대상체는 합성 글루코코르티코이드, 예를 들어, 플루티카손 프로페오네이트를 받았다. 일정한 양태에서, 대상체는 살메테롤 지나포에이트 및 플루티카손 프로페오네이트(아드바이어®)의 조합을 받았다. 일정한 양태에서, 대상체는 베타2-아드레날린성 기관지 확장제, 예를 들어, 알부테롤 설페이트를 받았다. 다른 양태에서, 대상체는 IL-13 매개 병리를 중화할 수 있는 적어도 하나의 치료적 유효 용량의 항체(예를 들어, 항-IL-13 항체, 예를 들어, 트랄로키누맙(서열 번호 8~9))를 받았다. 사용될 수 있는 다른 항-IL-13 단일클론 항체는 2012년 3월 1일에 공개된 미국 특허 출원 공개 번호 2012-0052060에 기술된 항-IL-13 단일클론 항체를 포함한다. 다른 IL-13 길항제는, 제한 없이, 다음을 포함한다: (a) 항-인간-IL-13 항체, 예를 들어, 레브리키주맙(서열 번호 6~7)(MILR144A/RG3637, Roche/Genentech), ABT-308(Abbott), GSK679586(GlaxoSmithKline) 또는 QAX576(Novartis); (b) 항-인간-IL-13R α 1 항체, 예를 들어, Merck MK6105; (c) IL-13-독소 접합체, 예를 들어 IL-13-PE38QQR(NeoPharm, Inc.); (d) IL-4 돌연변이 단백질(mutein) Aerovant™(Aerovance, Inc.); (e) 항-IL-4R α 항체, 예를 들어 듀필루맙(dupilumab)/REGN668(Regeneron); (f) IL-4R α 에 대하여 유도된 이중 가닥 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 AIR645(Isis); 또는 (g) IL-4/IL-13 이중특이적 항체, 예를 들어 GSK2434735(Glaxo SmithKline).

[0082] 일 양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 사용되는 치료제는 항체, 예를 들어, 항-IL-13 항체이다.

[0083] 본원에서 사용된, "IL-13 길항제"라는 용어는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 대상체에서 시험관 내 또는 생체 내에서 IL-13의 발현, 활성, 또는 반감기, IL-13에 의해 악화되거나 유발되는 또는 증상, 병리, 또는 후유증에 영향을 미칠 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. IL-13 길항제는 아래에 정의된 바와 같이 IL-13 활성을 직접적 또는 간접적으로 저해하거나 낮추거나 중화할 수 있거나, IL-13 발현을 저해하거나 감소시키거나, IL-13 반감기를 감소시키거나 IL-13으로 인한 증상의 악화를 예방할 수 있는 임의의 "치료제"일 수 있다. 일정한 양태에서, IL-13 길항제는 항-IL-13 단일클론 항체, 예를 들어, 트랄로키누맙(서열 번호 8~9), 또는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 2012년 3월 1일에 공개된 미국 특허 출원 공개 번호 2012-0052060에 기술된 다른 항-IL-13 단일클론 항체이다.

[0084] 본원에서 사용된 "치료요법"이라는 용어는, 예를 들어, 치료제, 기기 장치, 보조적 수단, 및 외과적 또는 재활절차를 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 치유하거나 경감하거나 예방하기 위한 임의의 수단을 포함한다. 이러한 양태에서, 치료요법이라는 용어는 IL-13 매개 질환 또는 장애의 예방, 관리, 치료, 및/또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜, 방법 및/또는 치료 또는 진단을 포함한다. 일부 양태에서, "치료요법"이라는 용어는 필요로 하는 환자에서 IL-13 활성 또는 폐리오스틴 수준을 감소시킬 수 있는 치료적 유효량의 치료제의 투여를 지칭한다.

[0085] 본원에서 사용된 "치료제"라는 용어는 원하는, 보통 이로운, 효과를 생성하기 위해 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 대상체에게 투여되는 임의의 치료적 활성 물질을 지칭한다. 치료제라는 용어는, 예를 들어, 흔히, 소분자 약물 및 생물제제로 지칭되는, 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고전적인 저분자량 치료제를 포함한다: 항체 또는 이의 활성 단편, 웨티드, 지질, 단백질 약물, 단백질 접합체 약물, 효소, 올리고뉴클레오티드, 리보자임, 유전 물질, 프라이온, 바이러스, 박테리아, 및 진핵 세포. 치료제는 또한 대상체에 투여될 때 원하는 치료적 활성 물질로 대사되는 전구 약물일 수 있다. 일부 양태에서, 치료제는 예방제이다. 또한, 치료제는 약학적으로 제형화될 수 있다. 치료제는 또한 방사성 동위원소 또는 광 또는 초음파 에너지와 같은 일부 다른 형태의 에너지, 또는 전신적으로 투여될 수 있는 다른 순환 분자에 의해 활성화되는 제제일 수 있다. 일부 양태에서, "치료제"라는 용어는 필요로 하는 환자에서 IL-13 활성 또는 폐리오스틴 수준을 감소시킬 수 있는 치료적 활성 물질을 지칭한다.

[0086] 본원에서 사용된 "치료적으로 유효한" 양은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 대상체에게 일부 개선 또는 혜택을 제공하는 치료제의 양이다. 따라서, "치료적으로 유효한" 양은 폐질환 또는 장애의 적어도 한 가지의 임상적 증상에서 일부 완화, 경감, 및/또는 감소를 제공하는 양이다. 본 개시의 방법 및 시스템으로 치료될 수 있는 폐질환 및 장애와 관련된 임상적 증상은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, "치료적으로 유효한" 양은 만성 염증성 피부 질환 또는 장애의 적어도 하나의 임상적 증상에서 일부 완화, 경감, 및/또는 감소를 제공하는 양이다. 본 개시의 방법 및 시스템으로 치료될 수 있는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애와 관련된 임상적

증상은 당업자에게 잘 알려져 있다. 또한, 당업자는 대상체에게 일부 혜택이 제공되는 한 치료적 효과가 완전하거나 치유력이 있어야 할 필요는 없다는 것을 이해할 것이다. 일부 양태에서, "치료적으로 유효한"이라는 용어는 필요로 하는 환자에서 IL-13 활성 또는 페리오스틴 수준을 감소시킬 수 있는 치료제의 양을 지칭한다.

[0087] 본원에서 사용된, "충분한 양" 또는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 특정한 결과를 달성"하기에 "충분한 양"은 (즉, 치료적 유효량의 투여에 의해) 선택적으로는 치료적 효과인 원하는 효과를 생성하기에 효과적인 치료제(예를 들어, 항체)의 양을 지칭한다. 일부 양태에서, 이러한 특정한 결과는 필요로 하는 환자에서 IL-13 활성 또는 페리오스틴 수준에서의 감소이다.

[0088] 본원에서 사용된 "시료"라는 용어는 임의의 체액 또는 이슈, 예를 들어, 대상체로부터 수득한 전혈, 혈청, 근육, 타액을 포함한다. 시료는 임의의 체액 또는 조직, 예를 들어, 전혈, 혈청, 근육, 타액, 소변, 관절 낭액, 골수, 뇌척수액, 코의 분비물, 담, 양수, 기관지 폐포 세척액, 폐조직, 말초 혈액 단핵구 세포, 총 백혈구 세포, 림프절 세포, 비장 세포, 편도선 세포, 또는 피부를 포함한다. 일부 특정한 양태에서, 이러한 시료는 혈액 또는 이의 분획, 근육, 피부, 또는 이의 조합이다. 시료는 당해 분야에 알려진 임의의 수단으로 수득할 수 있다.

[0089] 본 개시의 방법 및 시스템을 적용하기 위해, 시료를 환자로부터 IL-13 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료요법의 투여 전 또는 후에 수득할 수 있다. 일부 경우에서, 순차적으로 시료를 치료요법이 개시되거나 치료요법이 중단된 후에 환자로부터 수득할 수 있다. 시료는, 예를 들어, 의료진(예를 들어, 의사) 또는 의료 혜택 제공자에 의해 요청되고/되거나, 동일하거나 상이한 의료진(예를 들어, 간호사, 병원) 또는 임상 실험실에 의해 수득되고/되거나 가공되고, 가공 후, 결과물을 또 다른 의료진, 의료 혜택 제공자 또는 환자에게 송달할 수 있다. 유사하게, 하나 이상의 접수의 측정/결정, 접수 간 비교, 접수의 평가 및 치료 결정이 한 명 이상의 의료진, 의료 혜택 제공자, 및/또는 임상 실험실에서 수행될 수 있다.

[0090] 본원에서 사용된, "의료진"이라는 용어는 살아 있는 대상체, 예를 들어, 인간 환자와 직접적으로 상호작용하고 관리하는 개체 또는 기관을 지칭한다. 의료진의 비제한적인 예는, 이에 제한되지는 않으나, 일반 의학, 전문 의학, 수술적, 및/또는 임의의 다른 유형의 치료, 평가, 유지 관리, 치료요법, 약물치료 및/또는 권고를 포함하는, 전체적 또는 임의의 부분적인 환자의 건강 상태에 관련된 일반적이고/이거나 전문적인 치료, 평가, 유지 관리, 치료요법, 약물치료 및/또는 권고를 제공하는 의사, 간호사, 기술자, 테라피스트, 약사, 카운셀러, 대체 의학 종사자, 의료 시설, 의사의 사무실, 병원, 응급실, 클리닉, 응급 의료 센터, 대체 의학 클리닉/시설, 및 임의의 다른 독립체를 포함한다.

[0091] 본원에서 사용된, "임상 실험실"이라는 용어는 살아 있는 대상체, 예를 들어, 인간으로부터 유래한 물질의 평가 또는 가공을 위한 시설을 지칭한다. 가공의 비제한적인 예는, 살아 있는 대상체, 예를 들어, 인간의 건강의 평가, 또는 임의의 질환 또는 손상의, 예를 들어, 진단, 예방 또는 치료를 위한 정보를 제공하고자 하는 목적으로 인체로부터 유래된 물질의 생물학적, 생화학적, 혈청학적, 화학적, 면역혈액학적, 혈액학적, 생물물리학적, 세포학적, 병리학적, 유전적, 또는 기타 평가를 포함한다. 이러한 평가는 또한 시료를 수집하거나 그렇지 않으면 수득하고, 살아 있는 대상체, 예를 들어, 인간의 신체, 또는 살아 있는 대상체, 예를 들어, 인간의 신체로부터 수득한 시료 내 다양한 물질의 존재 또는 부재를 준비하거나, 결정하거나, 측정하거나 그렇지 않으면 기술하기 위한 절차를 포함할 수 있다.

[0092] 본원에서 사용된, "의료 혜택 제공자"라는 용어는 환자가 하나 이상의 의료적 혜택, 혜택 계획, 건강 보험, 및/또는 의료 비용 계산 프로그램에 접근하도록 하는 것에 관련되거나 전체 또는 부분적으로 지불하거나 제안하거나 제시하거나 제공하는 개별적인 단체, 기관 또는 그룹을 포함한다.

[0093] 일부 양태에서, 의료진은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위해 치료요법을 투여하거나 이를 투여하도록 다른 의료진에게 지시할 수 있다. 의료진은 다음의 동작을 수행할 수 있거나 다른 의료진 또는 환자가 다음의 동작을 수행하도록 지시할 수 있다: 시료의 수득, 시료의 가공, 시료의 제출, 시료의 수용, 시료의 전달, 시료의 분석 또는 측정, 시료의 정량, 시료를 분석/측정/정량한 후 얻은 결과를 제공, 시료를 분석/측정/정량한 후 얻은 결과를 수용, 하나 이상의 시료를 분석/측정/정량한 후 얻은 결과를 비교/점수화, 하나 이상의 시료로부터의 비교/점수화를 제공, 하나 이상의 시료로부터의 비교/점수화를 수득, 치료요법(예를 들어, IL-13 매개 질환 또는 장애, 예를 들어 천식, IPF, COPD, 또는 UC를 치료하는 치료제)의 투여, 치료요법의 투여의 개시, 치료요법의 투여의 중단, 치료요법의 투여의 지속, 치료요법의 투여의 일시적인 중단, 투여된 치료제의 양의 증가, 투여된 치료제의 양의 감소, 일정한 양의 치료제의 투여의 지속, 치료제의 투여의 빈도의 증가, 치료제의 투여의 빈도의 감소, 치료제에 대한 동일한 투여 빈도의 유지, 적어도 다른 치료요법 또는 치료제에 의한 치료요법 또

는 치료제의 교체, 적어도 다른 치료요법 또는 추가적인 치료제와 치료요법 또는 치료제의 조합.

[0094] 일부 양태에서, 의료 혜택 제공자는, 예를 들어, 시료의 수집, 시료의 가공, 시료의 제출, 시료의 수여, 시료의 전달, 시료의 분석 또는 측정, 시료의 정량, 시료의 분석/측정/정량 후 얻어진 결과의 제공, 시료의 분석/측정/정량 후 얻어진 결과의 전달, 하나 이상의 시료의 분석/측정/정량 후 얻어진 결과의 비교/점수화, 하나 이상의 시료로부터의 비교/점수화의 전달, 치료요법 또는 치료제의 투여, 치료요법 또는 치료제의 투여 개시, 치료요법 또는 치료제의 투여의 중단, 치료요법 또는 치료제의 투여의 지속, 치료요법 또는 치료제의 투여의 일시적인 중단, 투여된 치료제의 양의 증가, 투여된 치료제의 양의 감소, 치료제의 양의 투여의 지속, 치료제의 투여의 빈도의 증가, 치료제의 투여의 빈도의 감소, 치료제에 대한 동일한 투여 빈도의 유지, 적어도 다른 치료요법 또는 치료제에 의한 치료요법 또는 치료제의 교체, 또는 적어도 다른 치료요법 또는 추가적인 치료제와 치료요법 또는 치료제의 조합을 인가하거나 거부할 수 있다.

[0095] 또한, 의료 혜택 제공은, 예를 들어, 치료요법의 처방을 인가하거나 거절하거나, 치료요법에 대한 커버리지를 인가하거나 거절하거나, 치료요법의 비용에 대한 변제를 인가하거나 거절하거나, 치료요법에 대한 적격성을 결정하거나 거절할 수 있다.

[0096] 일부 양태에서, 임상 실험실은, 예를 들어, 시료를 수집하거나 수득하거나, 시료를 가공하거나, 시료를 제출하거나, 시료를 수여받거나, 시료를 전달하거나, 시료를 분석하거나 측정하거나, 시료를 정량하거나, 시료의 분석/측정/정량 후 얻어진 결과를 제공하거나, 시료의 분석/측정/정량 후 얻어진 결과를 수여받거나, 하나 이상의 시료의 분석/측정/정량 후 얻어진 결과를 비교/점수화하거나, 하나 이상의 시료로부터의 비교/점수화를 제공하거나, 하나 이상의 시료로부터 비교/점수화를 얻거나, 또는 기타 관련된 활동을 할 수 있다.

[0097] "벡터"는 본원에서 벡터에 결합된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 기술하기 위해 사용된다. 하나의 유형의 벡터는 "플라스미드"로서, 추가적인 DNA 조각이 라이제이션될 수 있는 환형 이중가닥 DNA 루프를 지칭한다. 다른 유형의 벡터는 추가적인 DNA 조각이 바이러스 계놈 내에 라이제이션될 수 있는 바이러스 벡터이다. 일정한 벡터는 그들이 도입된 숙주 세포 내에서 독자적으로 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 원점을 가지는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포에 도입 시 숙주 세포의 계놈에 삽입될 수 있고, 따라서 숙주 계놈과 함께 복제된다. 더욱이, 일정한 벡터는 작동가능하게 결합된 유전자의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단하게, "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 발현 벡터의 유ти리티는 종종 플라스미드의 형태이다. "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환가능하게 사용될 수 있는데, 이는 플라스미드가 가장 흔하게 사용되는 형태의 벡터이기 때문이다. 그러나 다른 형태의 발현 벡터, 예를 들어 동등한 기능을 수행하는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결합 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노관련 바이러스)가 사용될 수 있다. 이러한 관점에서, 벡터(RNA 바이러스 벡터를 포함함)의 RNA 버전도 또한 본 개시의 맥락에서 용도를 찾을 수 있다.

항페리오스틴 항체

[0098] 본 개시는 단리된 항페리오스틴 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일정한 양태에서, 본원에 제공된 항페리오스틴 항체 및 항원 결합 단편은 인간 페리오스틴에 결합할 수 있다. 일정한 양태에서, 본원에 제공된 항체 및 단편은 다수의 이소형의 인간 페리오스틴, 예를 들어, 적어도 이소형 1, 2, 3, 및 4에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 및 단편은 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8 중 적어도 하나에 결합할 수 있다. 예를 들어, 본원에 상술된 항체는 적어도 하나, 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 또는 여섯 개의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8 모두에 결합할 수 있다. 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4는 각각 본원에서 서열 번호 1 내지 4에 제시되고, 이들의 N-말단 영역이 도 1에 정렬되어 있다. 인간 페리오스틴의 이소형 7 및 8는 본원에서 서열 번호 16 및 17로 제시된다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편은 또한 다른 이소형의 인간 페리오스틴에 결합할 수 있고, 또한 다른 종, 예를 들어, 마우스, 렉트, 토끼 등으로부터의 페리오스틴 단백질에 결합할 수도 있다.

[0100] 본 개시는, 특히, 인간 페리오스틴의 N-말단 영역에 결합하는 3개의 신규한 뮤라인 단일클론 항체를 제공한다. 이러한 항체는 표준 하이브리도마 기술로 생성될 수 있고 이러한 항체를 생성하는 하이브리도마는 2013년 4월 17일에 부다페스트 조약(Budapest Treaty) 하에 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection, Manassas, VA)에 기탁되었다. 이러한 항페리오스틴 항체는 본원에서 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5로 지칭된다. 또한, 이러한 항체의 항원 결합 단편, 변이체, 및/또는 유도체도 제공된다. 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5 중 하나 이상을 경쟁적으로 저해할 수 있거나 이와 동일한 에피토프에 결합한다는 점에서 이러한 항체와 관련된 항체도 또한 제공된다. 단일클론 항체 4B4.B11는 기탁 번호 PTA-120210 하에 미국 미생물 보존 센터(ATCC,

Manassas, VA)에 기탁된 하이브리도마로부터 생성되고, 단일클론 항체 7B5.C4는 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성되고, 단일클론 항체 3C11.G5는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된다.

- [0101] 일정한 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체가 제공되되, 항체는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합한다.
- [0102] 일정한 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체가 제공되되, 항체는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴, 예를 들어, 인간 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해한다. 예를 들어, 단일클론 항체 7B5.C4 및 3C11.G5는 인간 페리오스틴에 대한 결합을 서로 경쟁적으로 저해할 수 있다.
- [0103] 일정한 양태에서, 단리된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편 또는 유도체가 제공되되, 항체는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일하다.
- [0104] 일정한 양태에서, 단리된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편 또는 유도체가 제공되되, 항체는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함한다.
- [0105] 당업자는, 하나 이상의 기탁된 하이브리도마로부터 하나 이상의 항체를 수득할 때, 과도한 실험 없이 VH, VL, 및 CDR 영역을 결정하기 위해 발현된 항체를 단리하고, 클로닝하고 시퀀싱할 수 있다.
- [0106] 일정한 양태에서, 항체를 생성하는 세포 배양물이 제공되되, 세포 배양물은 본원에 제공된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편 또는 유도체를 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 일정한 양태에서, 세포 배양물은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마를 포함한다.
- [0107] 본원에 기술된 임의의 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 추가적인 폴리펩티드, 예를 들어, 분비를 유도하기 위한 신호 펩티드를 더 포함할 수 있다. 추가적으로, 본원에 기술된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는, 예를 들어, 본원에 기술된 융합 폴리펩티드, Fab 단편, scFv, 또는 다른 유도체일 수 있다.
- [0108] 일정한 양태에서, 본원에 제공된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편은 융합 단백질의 일부일 수 있는데, 즉, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이종 폴리펩티드에 융합될 수 있다. 본원에서 사용된 "이종 폴리펩티드"라는 용어는 폴리펩티드가 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편과 구분되는 독립체로부터 유래된다는 것을 의미한다. 비제한적인 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체, 또는 유도체에 융합되는 "이종 폴리펩티드"는 동일한 종의 비면역글로불린 폴리펩티드, 또는 면역글로불린 또는 비면역글로불린 이종 폴리펩티드로부터 유래될 수 있다. 일부 양태에서, 이종 폴리펩티드는, 예를 들어, 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합일 수 있다.
- [0109] 일정한 양태에서, 본원에 기술된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 보통은 항체와 결합하지 않는 이종 아미노산 서열 또는 하나 이상의 다른 모이어티(예를 들어, 펩티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한 표지, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 또는 임의의 상기 제제 중 2종 이상의 조합)를 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, 본원에 기술된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 효소, 형광 표지, 화학발광 표지, 생물발광 표지, 방사성 표지, 또는 임의의 상기 검출가능한 표지 중 2종 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 검출가능한 표지를 포함할 수 있다. 일정한 양태에서, 검출가능한 표

지는, 예를 들어, 효소, 예를 들어, 호스래디쉬 폐록시다제(HRP)에 접합된 스트렙트아비딘과 상호작용할 수 있는 비오틴이다. 일정한 양태에서, 검출가능한 표지는 전류에 노출 시 빛을 방출할 수 있는 루테늄 칼레이트이다. 다른 검출가능한 표지는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0110] 또한, 위에서 언급된 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일정한 양태에서, 조성물은 본원의 다른 곳에서 기술된 "포획" 항체 및 "검출" 항체를 포함한다. 본원에 제공된 조성물은 제한 없이 완충액, 담체, 및 보존제를 포함할 수 있다. 보존제, 안정화제, 완충액, 항산화제 및/또는 다른 첨가제는 인산염, 시트르산염, 및 다른 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌과 같은 항산화제; 보존제, 예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 폐놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥사놀; 3'-펜타놀; 및 m-크레졸; 저분자량 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물(글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함함); 칼레이트제, 예를 들어, EDTA; 당류, 예를 들어 수크로스, 만니톨, 트레할로스, 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예를 들어 소디움; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온 계면활성제, 예를 들어 TWEEN™, PLURONIC™, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 조성물은 단일 바이알 또는 용기에서 혼합될 수 있거나, 2종 이상의 바이알 또는 용기에 제공될 수 있거나, 본원의 다른 곳에 기술된 키트의 일부로서 제공될 수 있다.

[0111] 또한, 항페리오스틴 항체, 이의 단편, 또는 이의 변이체를 암호화하는 단리된 핵산이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 단리된 핵산에 의해 암호화되는 항페리오스틴 항체, 이의 단편, 또는 이의 변이체는 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8에 결합한다. 단리된 핵산은 엄격한 조건 하에 항페리오스틴 항체, 이의 단편, 또는 이의 변이체를 암호화하는 핵산 분자에 혼성화되는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 또한, 항페리오스틴 항체, 이의 단편, 또는 이의 변이체를 암호화하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터가 본원에 제공된다.

[0112] 본 개시의 항체는, 예를 들어, 유전자이식 동물 또는 포유동물, 예를 들어 이러한 항체를 우유에 생성하는 염소, 소, 말, 양 등을 제공하기 위해 본 개시의 항체를 암호화하는 핵산 또는 벡터를 적합한 숙주에 전달함으로써 제조될 수 있다. 이러한 방법은 당해 분야에 알려져 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 5,827,690; 5,849,992; 4,873,316; 5,849,992; 5,994,616; 5,565,362; 및 5,304,489에 기술되어 있다. 항체는 또한 이러한 항체를 식물 부위 내 또는 이로부터 배양된 세포 내에 생성하는 유전자이식 식물 및 배양된 식물 세포(예를 들어, 이에 제한되지는 않으나, 담배, 옥수수, 및 부초)를 생성하기 위해 본 개시의 항체를 암호화하는 핵산 또는 벡터를 전달함으로써 제조될 수 있다.

[0113] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편은 숙주 세포에서 생성된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 벡터를 포함한다. 숙주 세포는 원핵일 수 있다. 일부 구현예에서, 원핵 세포는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 세포이다. 숙주 세포는 진핵일 수 있다. 일부 구현예에서, 진핵 세포는 CHO 세포, COS 세포, NS0 세포, 또는 효모 세포이다. 일부 구현예에서, 진핵 세포는 원생 생물 세포, 동물 세포, 식물 세포, 또는 진균류 세포이다. 일부 구현예에서, 동물 세포는 포유동물 세포, 조류 세포, 또는 곤충 세포이다. 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터가 숙주 세포 내로 도입될 때, 항체는 숙주 세포에서 항체의 발현, 또는, 더욱 바람직하게, 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 항체의 분비를 허용하기에 충분한 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생성된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

폐리오스틴 수준을 검출하기 위한 검정

[0115] 본 개시는 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 시료를 검정하는 단계를 포함하는 대상체로부터 수득한 시료에서 폐리오스틴 수준을 측정하는 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식한다. 이러한 방법에서 사용하기 위한 예시적인 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함한다.

[0116] 이론에 얹매이길 바라지 않지만, IL-13 발현에 의해 유발되거나 이에 의해 악화되거나 이에 의한 합병증인 천식, IPF, COPD, 및 UC, 뿐 아니라 다른 염증성 질환을 가지는 환자에서 상승한 폐리오스틴 수준은, IL-13 활성을 감소시키거나 중화시키기 위한 치료요법으로부터 혜택을 얻을 수 있는 환자들을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 문현(Jia, et al., *J Allergy Clin. Immunol* 2012 130:647-654; Takayama, et al., *J*

Allergy Clin Immunol 2006 118:98-104); 및 PCT 공개 번호 WO 2012/083132를 참조한다.

[0117] 본원에 개시된 방법은 정상과 상승한 페리오스틴 수준을 구분하고 이에 따라, 예를 들어, 일정한 서브세트의 천식, COPD, IPF, 또는 UC 환자와 같은 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 환자가 치료요법으로 혜택을 받을 수 있는지를 결정하기 위해 매우 필요한 검정을 제공한다. 더욱이, 본원에 제공된 검정은 정상과 상승한 페리오스틴 수준을 현재 상업적으로 이용가능한 페리오스틴 시험 검정법에서 제공되지 않는 수준으로 구분할 수 있다. 예를 들어, 도 7c 및 7d를 참조한다.

[0118] 방법은 대상체로부터 수득한 시료에서 페리오스틴의 검출을 위한 매우 특이적이고 민감한 하나 이상의 면역검정법의 사용에 관한 것이다. 시료는 본원에 제공된 하나 이상의 항페리오스틴 항체, 예를 들어, 본원에 기술된 유라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 관련 항체, 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 채용한 면역검정법에서 검정된다.

[0119] 예를 들어, 본 개시는 본원에 제공된 면역검정법을 사용하여 대상체로부터 수득한 시료에서 페리오스틴 수준을 측정하는 방법을 제공하되, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은, 독립적으로, 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체이다. 다른 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은, 독립적으로, 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체이다. 다른 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은, 독립적으로, 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체이되, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일하다. 다른 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은, 독립적으로, 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체이다. 임의의 이러한 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 이종 폴리펩티드, 예를 들어, 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합에 융합될 수 있거나, 이종 모이어티, 예를 들어, 웨이퍼드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한 표지, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 또는 임의의 제제의 2종 이상의 조합에 접합될 수 있다. 일정한 양태에서, 항체는 비오틴 또는 루테늄 킬레이트와 같은 검출가능한 표지를 포함한다. 다른 검출가능한 표지는 당업자에게 잘 알려져 있고 본 개시에 포함되어 있다.

[0120] 본 개시는 시험 시료에서 페리오스틴 수준을 결정하기 위한 방법을 더 제공한다. 본원에 제공된 방법은 (a) 시험 시료를 적어도 하나의 포획 항체와 접촉시키는 단계로서, 포획 항체가 페리오스틴 또는 페리오스틴의 단편 상 에피토프에 결합하여 포획 항체-페리오스틴 항원 복합체를 형성하는 단계; (b) 포획 항체-페리오스틴 항원 복합체를 검출가능한 표지를 포함하는 적어도 하나의 검출 항체와 접촉시키는 단계로서, 검출 항체가 포획 항체에 결합되지 않는 페리오스틴 상 에피토프에 결합하고 포획 항체-페리오스틴 항원-검출 항체복합체를 형성하는 단계; 및 (c) (b)에서 형성된 포획 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체에서 검출가능한 표지에 의해서 생성된 신호에 기반하여 시험 시료에서 페리오스틴 농도를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 포획 항체는 전술된 단리된 항체 또는 항체 단편을 포함하고 적어도 하나의 검출 항체는 전술된 단리된 항체 또는 단편 항체를 포함하되, 적어도 하나의 포획 항체는 적어도 하나의 검출 항체와 상이하다.

[0121] 일정한 양태에서, 면역검정법은 샌드위치 면역검정법, 예를 들어, 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA) 또는 샌드위치 전계화학발광(ECL) 검정을 포함하는데, 여기서 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착하고, 시료 또는 표준으로부터의 항원이 포획 항체에 결합하도록 허용한 다음, 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 첨가되고 효소 반응, 전계화학발광 반응, 방사 활성, 또는 다른 검출 방법에 의해 검출된다. 샌드위치 검정은, 예를 들어, 방사동위원소 검출(방사면역검정법(RIA)) 및 효소 검

출(효소 면역검정법(EIA) 또는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)(예를 들어, Quantikine ELISA 검정, R&D Systems, Minneapolis, MN)을 포함하는 단일클론-다중클론 샌드위치 면역검정법을 포함할 수 있다. 화학발광 미세입자 면역검정법, 특히, ARCHITECT® 자동 분석기(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)를 채용한 면역검정법은 바람직한 면역검정법의 일 예이다. 다른 방법은, 예를 들어, 질량 분광분석 및 본원에 상술된 항페리오스틴 항체를 이용한 면역조직화학(예를 들어, 조직 생검물로부터의 절편을 이용함)을 포함한다.

[0122] 고정화된 항체 또는 항체 이의 단편의 사용이 면역검정법에 포함될 수 있다. 항체는 다양한 지지체, 예를 들어 자성 또는 크로마토그래피 매트릭스 입자, 검정 플레이트(예를 들어, 미세역가 웰)의 표면, 고체 기질 물질의 일부 등에 고정화될 수 있다. 검정 스트립은 고체 지지체 상 어레이 내 항체 또는 복수의 항체를 코팅함으로써 제조될 수 있다. 이러한 스트립을, 그런 다음, 시험 생물학적 시료에 넣고 세척 및 검출 단계를 통해 빠르게 가공하여 측정가능한 신호, 예를 들어 색깔을 띠는 점을 생성한다.

[0123] 일정한 양태에서, 면역검정법은 다음을 포함한다: 우선, 포획 항체 또는 이의 단편을 고체 지지체, 예를 들어, 멀티 웰 플레이트 또는 당업자에게 알려진 다른 검정 디바이스에 결합하도록 한다. 포획 항체가 일정한 기간, 예를 들어, 밤새 부착되도록 한 다음, 미결합 항체를 제거한다. 그런 다음, 플레이트를 세척하여 임의의 미결합 포획 항체를 제거할 수 있다. 그런 다음, 플레이트를 차단 용액으로 처리하여 비특이적 단백질이 고체 지지체의 임의의 미결합 영역에 결합하도록 한다. 통상적인 차단 용액은 비관련 단백질, 예를 들어, 탈지 분유 또는 혈청 알부민을 포함한다. 그런 다음, 플레이트를 다시 세척하여 임의의 미결합 차단 용액을 제거할 수 있다. 그런 다음, 페리오스틴을 함유하는 것으로 의심되는 시료를 플레이트에 첨가한다. 시료를 통상적으로 계대 희석하고, 이반복 또는 삼반복으로 평판배양한다. 표준량의 페리오스틴 또는 이의 적합한 단편 및 다양한 음성 대조군을 포함하는 대조군들도 또한 포함된다. 항원은 일정한 기간, 예를 들어, 한 시간 동안 상온에서 포획 항체에 결합되도록 한다. 항온배양 후, 플레이트를 다음으로 세척하여 임의의 미결합 항원을 제거할 수 있다.

[0124] 다음으로, 검출 항체가 첨가된다. 검출 항체는 통상적으로 포획 항체와 상이한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 항페리오스틴 항체이다. 검출 항체는 표지되거나 표지되지 않을 수 있다. 검출 항체가 표지되지 않은 경우, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이 표지된 이차 항체 첨가의 추가 단계를 필요로 할 것이다. 검출 항체가 표지된 경우, 당해 분야에 알려진 임의의 검출가능한 표지가 사용될 수 있다. 검출 항체는 효소, 예를 들어, 호스래디쉬 폐록시다제 또는 알칼라인 포스파타제로 직접적으로 표지될 수 있거나, 효소가 결합하는 것을 허용할 태그로 표지될 수 있다. 예를 들어, 검출 항체는 비오틴에 접합될 수 있고, 효소는 효소에 접합된 스트렙트아비딘이 비오틴 태그에 결합되는 것을 허용함으로써 이어지는 단계에서 부착된다. 대안적으로 검출 항체는 화학발광, 형광, 또는 전계화학발광 태그에 접합될 수 있다. 후자의 예는 루테늄 킬레이트이다. 항온배양 후, 플레이트를 다음으로 세척하여 임의의 미결합 검출 항체를 제거할 수 있다. 화학발광 검정은 문현(Adamczyk et al., *Anal. Chim. Acta* 579(1): 61-67(2006))에 기술된 방법에 따라 수행될 수 있다. 임의의 적합한 검정 형식이 사용될 수 있지만, 마이크로플레이트 화학발광측정기(Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN)가 작은 부피의 다수의 시료를 빠르게 검정하는 것을 가능하게 한다. 화학발광측정기는 96-웰 블랙 폴리스티렌 마이크로플레이트(Costar #3792)를 사용한 다중 시약 주입기를 구비할 수 있다. 각각의 시료는 별개의 웰에 첨가될 수 있고, 채용된 검정의 유형에 의해 결정된 다른 시약의 동시/순차적 첨가가 이어진다. 바람직하게는, 아크리디늄 아릴 에스테르를 채용한 중성 또는 염기성 용액에서, 예를 들어 산성화에 의한, 슈도염기의 형성을 피한다. 화학발광 반응이, 그런 다음 웰 별로 기록된다. 이러한 관점에서, 화학발광 반응의 기록 시간은, 부분적으로, 시약과 채용된 특정한 아크리디늄의 첨가 사이의 지연에 의존할 것이다. 시험 시료 및 특이적 결합 파트너(들)이 화학발광 검정을 위한 혼합물을 형성하기 위해 첨가되는 순서는 중요하지 않다.

[0125] 하이드로겐 폐록사이드를, 그런 다음, 혼합물 내에 원위치(*in situ*)로 생성할 수 있거나 전술된 아크리디늄 화합물의 첨가 전, 이와 동시에 또는 이후에 혼합물에 제공하거나 공급할 수 있다. 하이드로겐 폐록사이드는 당업자에게 명백할 것인 다수의 방식으로 원위치에서 생성될 수 있다. 대안적으로, 하이드로겐 폐록사이드의 공급원이 단순히 혼합물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 하이드로겐 폐록사이드의 공급원은 하이드로겐 폐록사이드를 함유하는 것으로 알려진 하나 이상의 완충액 또는 다른 용액일 수 있다. 이러한 관점에서, 하이드로겐 폐록사이드의 용액이 단순히 첨가될 수 있다.

[0126] 검출 항체의 검출은 사용되는 검출 항체의 유형에 기반하여 다양해질 수 있는 방법에 의해 달성된다. 검출 항체가 비오틴으로 태그된 다음, 효소가 접합된 스트렙트아비딘이 첨가되고, 미결합 스트렙트아비딘이 세척되고, 예를 들어, 분광광도계 상에서 판독될 수 있는 발색 반응을 제공하는 기질이 첨가된다. 검출 항체가 루테늄 킬레이트에 접합된 경우, 플레이트에 전류를 보내고, 빛 방출을 측정한다.

[0127]

화학발광 검정의 경우, 페리오스틴의 존재의 지표인, 검출가능한 신호, 즉, 화학발광 신호가 시료에 적어도 하나의 염기 용액의 동시 또는 순차 첨가 시 생성된다. 염기 용액은 적어도 하나의 염기를 함유하고 10과 동일하거나 이보다 큰, 바람직하게는, 12와 동일하거나 이보다 큰 pH를 가진다. 염기 용액의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화암모늄, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼슘, 탄산칼슘, 및 중탄산칼슘을 포함한다. 시료에 첨가되는 염기 용액의 양은 염기 용액의 농도에 좌우된다. 사용된 염기 용액의 농도에 기반하여, 당업자는 시료에 첨가되는 염기 용액의 양을 용이하게 결정할 수 있다. 생성된 화학발광 신호는 당업자에게 알려진 일상적인 기술을 사용하여 검출될 수 있다. 생성된 신호의 강도에 기반하여, 시료 내 페리오스틴의 양을 정량할 수 있다. 구체적으로, 시료 내 페리오스틴의 양은 생성된 신호의 강도에 비례한다. 존재하는 페리오스틴의 양은 페리오스틴에 대한 표준 곡선에 생성된 빛의 양을 비교하거나 참조 표준과 비교함으로써 정량할 수 있다. 표준 곡선은 질량 분광분석, 중량 분석 방법, 및 당해 분야에 알려진 다른 기술에 의한 알려진 농도의 페리오스틴의 계대 희석액 또는 용액을 사용하여 생성될 수 있다. ARCHITECT®(또는 이의 후속) 분석기를 채용한 화학발광 미세입자 검정에서, 접합체 희석액 pH는 약 6.0 +/- 0.2이어야 하고, 미세입자 코팅 완충액은 상온(즉, 약 17°C 내지 약 27°C)에서 유지되어야 하고, 미세입자 코팅 완충액 pH는 약 6.5 +/- 0.2이어야 하고, 미세입자 희석액 pH는 약 7.8 +/- 0.2이어야 한다. 고체는, 바람직하게는 약 0.2% 미만, 예를 들어, 약 0.15% 미만, 약 0.14% 미만, 약 0.13% 미만, 약 0.12% 미만, 또는 약 0.11% 미만, 예를 들어 약 0.10%이다.

[0128]

일정한 양태에서, 방법은 환자 시료에서 페리오스틴 수준을 직접적으로 측정하되, 절대 수준은, 예를 들어, 정제된 전장 또는 N-말단 페리오스틴을 사용하여 표준 곡선 상에 면역검정법 결과를 도표화함으로써 계산된다. 그런 다음, 검출 항체로부터 검출된 신호가 플레이트에 포함된 다양한 표준 및 대조군에 기반하여 정량화될 수 있다. 표준 곡선 상의 결과를 도표화함으로써, 시험 시료 내 페리오스틴의 절대 수준이, 예를 들어, ng/mL 또는 pg 페리오스틴/mg 단백질로 계산될 수 있다.

[0129]

알려진 대조군 시료에 대한 비교에 기반하여, 임계 페리오스틴 수준이 결정될 수 있고, 이러한 임계를 초과하는 범위의 시험 시료는 시료가 수득된 이러한 환자가 IL-13 길항제로의 치료로 혜택을 받을 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 임계 수준은 사전결정되어야 하고, 시료의 유형(예를 들어, 혈청 또는 혈소판), 질환의 유형(예를 들어, 천식, IPF, COPD, 또는 UC), 및 일부 사례에서, 사용된 검정과 매칭되어야 한다. 일부 구현예에서, 질환의 유형은 아토피성 피부염이다. 예를 들어, 천식 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 예를 들어, 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 110 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 115 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 120 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 130 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 135 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 140 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 145 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 일부 양태에서, 천식 환자로부터의 환자 시료 내 사전결정된 페리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 도 5b, 6, 9, 10a 또는 10b에 도시된 혈청 페리오스틴 평균 또는 중앙값 수준일 수 있다. 일부 양태에서, 천식 환자로부터의 환자 시료 내 사전결정된 페리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청 내지 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 예를 들어, 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 적어도 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 천식 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 5 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 10 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 16.44 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도

도 약 110 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 115 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 120 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 130 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 135 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 140 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 145 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 또는 적어도 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 천식 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 145 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 140 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 135 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 130 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 120 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 115 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 110 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 105 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 95 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 90 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 85 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 80 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 70 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 65 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 60 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 55 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 45 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 40 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 35 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 30 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 25 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 20 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 16.44 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 15 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 약 10 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만, 또는 약 5 ng 폐리오스틴/mL 혈청 미만일 수 있다. 천식 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 4.5 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 25 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 또는 약 125 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 다른 실시예에서, IPF 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 15 ng 폐리오스틴/mL 혈청 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 예를 들어, 약 15 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 20 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 25 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 30 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 35 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 40 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 45 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 55 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 60 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 65 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 70 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 80 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 85 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 90 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 95 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 105 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 110 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 115 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 120 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 130 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 135 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 140 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 145 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 또는 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 일부 양태에서, IPF 환자로부터의 환자 시료 내 사전 결정된 폐리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 도 7 또는 9에 도시된 혈청 폐리오스틴 평균 수준일 수 있다. 일부 양태에서, IPF 환자로부터의 환자 시료 내 사전 결정된 폐리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 40 ng 폐리오스틴/mL 혈청 내지 약 60 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 예를 들어, 적어도 약 40 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 또는 적어도 약 60 ng 폐리오스틴/mL 혈청일 수 있다. IPF 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 5 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 10 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 15 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 16.44 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 20 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 25 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 30 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 35 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 40 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 45 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 55 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 60 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 65 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 70 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 80 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 85 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 90 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 95 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 105 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 110 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 적

자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 4.5 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 25 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5.2 내지 약 73.3 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 25 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 50 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 100 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 75 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 125 ng 폐리오스틴/mL 혈청, 또는 약 125 내지 약 150 ng 폐리오스틴/mL 혈청일 수 있다.

[0130] 일부 양태에서, 환자 시료 내 사전결정된 폐리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 16.44 ng 폐리오스틴/mL 혈청이다. 일부 양태에서, 천식 환자로부터 환자 시료 내 사전결정된 폐리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 16.44 ng 폐리오스틴/mL 혈청이다.

[0131] 다른 실시예에서, IPF 환자로부터의 폐 조직 추출물 내 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 2 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 내지 약 25 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 예를 들어, 약 2 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 3 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 4 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 6 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 7 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 8 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 9 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 10 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 11 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 12 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 13 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 14 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 15 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 18 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 20 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 22 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 약 24 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 또는 약 25 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다. 일부 양태에서, IPF 환자로부터의 폐 조직 추출물 내 사전결정된 폐리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 도 8에 도시된 폐리오스틴 평균 수준일 수 있다. 일부 양태에서, IPF 환자로부터의 폐 조직 추출물 내 사전결정된 폐리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 적어도 약 15 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 내지 약 25 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 예를 들어, 적어도 약 15 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 20 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 또는 적어도 약 25 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다. IPF 환자로부터의 폐 조직 추출물 내 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 5 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 10 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 15 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 16.44 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 20 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 25 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 30 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 35 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 40 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 45 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 50 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 55 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 60 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 65 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 70 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 75 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 80 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 85 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 90 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 95 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 100 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 105 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 110 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 115 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 120 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 125 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 130 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 135 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 140 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 145 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질, 또는 적어도 약 150 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다. IPF 환자로부터의 폐 조직 추출물 내 폐리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 150 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 145 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 140 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 135 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 130 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 125 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 120 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 115 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 110 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 105 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 100 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 95 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 90 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 85 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 80 pg 폐리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 75 pg 폐리오스틴

/mg 총 단백질 미만, 약 70 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 65 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 60 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 55 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 45 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 40 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 35 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 30 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 20 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 16.44 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 15 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 10 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 또는 약 5 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만일 수 있다. IPF 환자로부터의 폐 조직 추출물 내 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 4.5 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5.2 내지 약 73.3 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 100 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 100 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 또는 약 125 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다.

[0132]

다른 실시예에서, UC 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 예를 들어, 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 110 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 115 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 120 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 130 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 135 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 140 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 145 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 일부 양태에서, UC 환자로부터의 환자 시료 내 사전결정된 페리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 도 9에 도시된 혈청 페리오스틴 평균 수준일 수 있다. 일부 양태에서, UC 환자로부터의 환자 시료 내 사전결정된 페리오스틴 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청 내지 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청, 예를 들어, 적어도 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 적어도 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다. UC 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 적어도 약 5 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 10 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 16.44 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 110 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 115 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 120 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 130 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 135 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 140 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 145 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 적어도 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다. UC 환자로부터의 환자 시료 내 혈청 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 145 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 140 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 135 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 130 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 120 ng

페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 115 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 110 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 16.44 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 10 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 또는 약 5 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만일 수 있다. UC 환자부터의 환자 시료 내 혈청 페리오스틴의 임계 수준(이를 초과하는 환자는 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있음)은 약 4.5 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5.2 내지 약 73.3 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 약 125 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다.

[0133] 임계 수준은 검정의 성질, 예를 들어, 사용된 포획 및 검출 항체, 공급원, 순도, 및 페리오스틴 표준의 조성물 등에 기반하여 달라질 수 있다.

[0134] 일 양태에서, 환자가 IL-13 길항제로의 치료로부터 혜택을 받을 수 있는지를 결정하기 위해 임의적인 임계 수준을 사용하는 대신에, 환자의 페리오스틴 수준을 하나 이상의 대조군 페리오스틴 수준과 비교할 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 시험(예를 들어, 환자) 시료를 하나 이상의 대조군 시료, 예를 들어, 정상의 건강한 개체로부터 얻은 시료, 동일한 환자로부터 이전에 얻은 시료, 비-IL-13 매개 서브세트의 환자의 질환, 예를 들어, 천식, COPD, IPF, 또는 UC를 가지는 환자로부터 얻은 시료, 또는 사전결정된 표준량의 단리된 페리오스틴, 또는 이의 조합과 비교한다. 일부 구현예에서, 환자의 질환은 아토피성 피부염이다. 결과는 대조군 페리오스틴 수준과 비교하여 환자의 페리오스틴 수준에서의 백분율 증가 또는 백분율 감소를 결정하기 위해 대조군 시료와의 비로 표현될 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 대조군 시료는 환자 시료, 예를 들어, 환자 시료가 전혈이면 하나 이상의 전혈, 환자 시료가 혈청이면 혈청, 환자 시료가 혈장이면 혈장, 환자 시료가 타액이면 타액, 환자 시료가 담이면 담, 환자 시료가 기관지 폐포 세척액이면 기관지 폐포 세척액, 또는 환자 시료가 폐조직이면 폐조직과 매칭된 쌍일 수 있다.

[0135] 일부 양태에서, IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 환자는 환자(예를 들어, 천식, IPF, COPD, UC 환자)의 군집 내 페리오스틴의 평균 및/또는 중앙값 수준보다 높은 페리오스틴 수준을 가지는 환자를 식별하여 선택할 수 있고; 고페리오스틴 서브그룹(평균 및/또는 중앙값 이상) 및 저페리오스틴 서브그룹(평균 및/또는 중앙값 미만) 사이의 컷오프 포인트를 정의하는, 모든 환자에 대한 평균 및/또는 중앙값을 사용한다. 일부 구현예에서, 환자의 군집은 아토피성 피부염 환자를 포함한다. 그 전체가 사실상 참조로서 본원에 포함된 문헌(Corren et al. N Engl J Med. 365(12):1088-98(2011))을 참조한다. 이러한 양태에 따르면, 고페리오스틴 서브그룹에 해당하는 환자가 IL-13 길항제로의 치료로부터 혜택을 받을 수 있다.

[0136] 본원에 제공된 면역검정법 및 방법의 일정한 양태에서, 포획 항체는 3C11.G5 또는 7B5.C4이다. 본원에 제공된 면역검정법 및 방법의 일정한 양태에서, 검출 항체는 4B4.B11 또는 7B5.C4이다. 본원에 제공된 면역검정법 및 방법의 일정한 양태에서, 포획 항체는 7B5.C4이고 검출 항체는 4B4.B11이다.

[0137] 환자 또는 건강한 대조군 시료로부터 얻은 다양한 대상체 시료를 본원에 제시된 방법에서 사용할 수 있다. 시료의 예시적인 비제한적인 예는 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 비용종, 비강 점액, 기관지 폐포 세척액, 또는 폐조직, 예를 들어, 폐 상피세포 중 하나 이상을 포함한다. 시료의 선택은, 예를 들어, 질환의 유형, 질환의 중증도, 적합한 대조군의 이용가능성, 또는 환자 순응도에 좌우될 수 있다. 특정한 양태에서, 시료는 혈청 시료 또는 폐조직이다.

[0138] 치료의 방법

본 개시는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자, 또는 IL-13으로 매개될 수 있는 알려지지 않은 병인학의 폐 또는 염증성 장 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공하되, 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 환자의 폐리오스틴 수준은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 본원에 기술된 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 일 양태에서, 환자의 폐리오스틴 수준은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 본원에 기술된 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다.

본 개시는 환자가 IL-13 길항제, 예를 들어, 항-IL-13 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 트랄로키누맙(서열 번호 8~9), 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체, 트랄로키누맙과 동일한 IL-13 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 또는 IL-13에 대한 트랄로키누맙의 결합을 경쟁적으로 저해하는 항체 또는 이의 단편으로의 치료로부터 혜택을 받을 것인지에 대한 의료진, 의료 혜택 제공자, 또는 임상 실험실에 의한 결정을 용이하게 하는 방법, 검정, 및 키트를 제공한다. 본원에 제공된 방법 검정 및 키트는, 또한, 의료진, 의료 혜택 제공자, 또는 임상 실험실에 의해 환자가 임의의 다른 IL-13 길항제인 본원에 개시되거나 당업자에게 알려진 IL-13으로의 치료로부터 혜택을 받을 것인지를 결정하는 것을 용이하게 할 것이다.

일 양태에서, 본 개시는 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여를 단계를 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공하되; 환자의 폐리오스틴 수준은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 다른 양태에서, 본 개시는 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공하되; 환자의 폐리오스틴 수준은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 이러한 방법에 따르면, 본원에 제공된 면역검정법 또는 당업자에게 알려진 변형이 환자에 대한 치료를 결정하기 위해 활용될 수 있다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항폐리오스틴 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

일정한 양태에서, 면역검정법은 환자를 치료하는 의료 전문가에 의해 환자로부터 수득한 시료에서, 예를 들어, "현장 진단" 진단 키트로 제형화된 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 수행한다. 일부 양태에서, 시료는 환자로부터 수득되고, 예를 들어, 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 의료 전문가의 지시에 따라 시료 내 폐리오스틴 수준의 측정하기 위해, 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일정한 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계값을 초과하거나 하나 이상의 대조군 시료에 비하여 상승하였는지에 기반하여 IL-13 길항제로의 치료로부터 환자가 혜택을 받을 수 있는지를 의료 전문가에게 조언할 것이다.

일정한 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 일정한 기간에 걸쳐 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공한다: 환자로부터 얻은 제1 시료 내 환자의 제1 폐리오스틴 수준을 측정하거나, 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 폐리오스틴 수준은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되고, 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 것인 단계. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 일정한 기간에 걸쳐 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공한다: 환자로부터 얻은 제1 시료 내 환자의 제1 폐리오스틴 수준을 측정하거나 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 폐리오스틴 수준은 적어도 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체

또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계, 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우, 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계. 시험은 위에서 언급된 의료진 또는 임상 실험실에 의해 수행될 수 있다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0144] 일정한 양태에서, 면역검정법은 환자를 치료하는 의료 전문가에 의해 환자로부터 수득한 시료에 대하여, 예를 들어, "현장 진단" 진단 키트로 제형화된 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 수행된다. 일부 양태에서, 시료는 환자로부터 수득되고, 예를 들어, 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 의료 전문가의 지시에 따라 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위해, 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일정한 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계값을 초과하거나 하나 이상의 대조군 시료에 비해 상승하였는지의 여부에 기반하여 환자가 IL-13 길항체로의 치료로부터 혜택을 받을 수 있는지를 의료진에게 조언할 것이다.

[0145] 이러한 양태에 따르면, 방법은 다음을 더 포함할 수 있다: 환자로부터 얻은 제2 시료 내 제2 페리오스틴 수준을 측정하거나 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계; 환자에서 제1 및 제2 페리오스틴 수준을 비교하는 단계, 및 용량을 변경, 예를 들어, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높으면 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나 심지어 IL-13 길항체 치료요법을 중단하거나, 또는 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일하다면 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계. 다른 양태에서, 방법은 다음을 더 포함할 수 있다: 환자로부터 얻은 제2 시료 내 제2 페리오스틴 수준을 측정하거나 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계; 환자에서 제1 및 제2 페리오스틴 수준을 비교하고 용량을 변경, 예를 들어, 환자의 제2 시료 내 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높으면 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나 심지어 IL-13 길항체 치료요법을 중단하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일하다면 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계.

[0146] 본원에 제공된 치료적 양태의 모든 방법의 일정한 양태에서, IL-13 길항체의 "로딩" 용량이 환자에서 원하는 치료적 수준을 달성하기 위해 투여된다. 로딩 용량이 환자의 페리오스틴 수준에 유의하게 영향을 미치지 않거나 환자의 페리오스틴 수준이 증가하면, 치료를 중단 - 예를 들어, 비 IL-13 길항체 치료요법을 사용하는 결정이 이루어질 수 있다. 로딩 용량이 환자에서 일정하거나 감소된 페리오스틴 수준을 초래한다면 용량 크기 또는 빈도를 "유지" 용량으로 감소시키기 위한 결정이 이루어질 수 있다. 본원에 제공된 방법은 의료진이 치료제를 투여하기 위한 가이드라인이고 궁극적인 치료 결정은 의료진의 타당한 판단에 기반할 것이라는 점을 주지하는 것이 중요하다.

[0147] 일정한 양태에서, 본원에 제공된 면역검정법의 결과는 환자의 보험이 IL-13 길항체로의 치료를 보장하는지를 결정하기 위해 의료 혜택 제공자에 제출될 수 있다.

[0148] 일정한 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공한다: 예를 들어, 임상 실험실에서, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료, 예를 들어, 의료진에 의해 제공된 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하는 단계; 및 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하도록 의료진에게 권고하는 단계. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법을 제공한다: 예를 들어, 임상 실험실에서, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료, 예를 들어, 의료진에 의해 제공

된 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하는 단계; 및 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하도록 의료진에게 권고하는 단계. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0149] 일정한 양태에서, 이러한 방법은 다음을 더 포함할 수 있다: 환자로부터 수득한 제2 시료, 예를 들어, 의료진에 의해 제공된 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계; 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 결정하는 단계; 및, 지시되는 경우, IL-13 길항체 치료요법을 조정, 예를 들어, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우, 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나 IL-13 길항체 치료요법을 중단하거나, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키도록 의료진에게 권고하는 단계. 다른 양태에서, 방법은 다음을 더 포함할 수 있다: 환자로부터 수득한 제2 시료, 예를 들어, 의료진에 의해 제공된 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계; 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 결정하는 단계; 및, 지시된 경우, IL-13 길항체 치료요법을 조정, 예를 들어, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우, 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나, IL-13 길항체 치료요법을 중단하거나, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키도록 의료진에게 권고하는 단계.

[0150] 일부 양태에서, 시료는 환자로부터 수득되고, 예를 들어, 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위해, 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일정한 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계값을 초과하거나 하나 이상의 대조군 시료에 비해 상승하였는지에 기반하여 환자가 IL-13 길항체로의 치료로부터 혜택을 받을 수 있는지를 의료진에게 조언할 것이다.

[0151] 유사하게, 본 개시는, 다음을 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항체 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법을 제공한다: IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준을 측정하거나 임상 실험실에 측정하도록 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우, 환자에게 IL-13 길항체를 투여하거나 투여하도록 의료 전문가에게 권고하는 단계; 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계, 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 결정하거나 이를 나타내는 결과를 얻는 단계로서; IL-13 길항체 치료 계획은 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우에 효과적이다. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항체 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법을 제공한다: IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우, 환자에게 IL-13 길항체를 투여하거나 투여하도록 의료 전문가에게 권고하는 단계; 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소

형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계, 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 결정하거나 이를 나타내는 결과를 얻는 단계로서; IL-13 길항체 치료 계획은 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우에 효과적이다.

[0152] 일정한 양태에서, 면역검정법은 환자를 치료하는 의료 전문가에 의해 환자로부터 수득한 시료에 대해, 예를 들어 "현장 진단" 진단 키트로 제형화된 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 수행된다. 일부 양태에서, 시료는 환자로부터 수득되고, 예를 들어, 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위해, 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일정한 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계값보다 높거나 하나 이상의 대조군 시료에 비하여 상승하였는지에 기반하여 환자가 IL-13 길항체로의 치료로부터의 혜택을 받을 수 있는지 또는 IL-13 길항체 치료요법이 효과적으로 나타나는지를 의료진에게 조언할 것이다.

[0153] 전술된 일정한 양태에서, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 환자는, 상이한 진단의 서브세트에서, IL-13으로 매개될 수 있는 폐질환 또는 장애 또는 염증성 장 질환 또는 장애를 가지는 것으로 진단된다. 일부 구현예에서, 환자는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애를 가지는 것으로 진단된다. 감별 진단은, 예를 들어, 환자의 IgE 수준을 측정하거나, 환자의 호산구 수를 측정하거나, 중상 분석을 수행하거나, 환자의 배출된 산화 질소 분율(FENO)을 결정하거나, 환자의 호산구/림프구 및 호산구/호중구(ELEN) 인덱스를 결정하거나, 또는 둘 이상의 이러한 측정의 조합에 의해 용이해질 수 있다. 예를 들어, 2012년 12월 27일에 공개되고 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 미국 특허 출원 공개 2012-0328606을 참조한다. 일정한 양태에서, IL-13 매개 병리를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 질환 또는 장애는 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 궤양성 대장염(UC), 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증이다. 일부 구현예에서, IL-13 매개 병리를 가지거나 이를 가지는 것으로 의심되는 질환 또는 장애는 아토피성 피부염이다.

[0154] 일정한 양태에서, 환자는 폐질환 또는 장애로 진단되고, 진단 과정에서, 환자를 IL-13 길항체로 치료할지가 결정될 수 있다. 따라서, 일정한 양태에서, 본 개시는, 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 제공하되; 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 다른 양태에서, 본 개시는, 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 제공하되; 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0155] 일정한 양태에서, 본 개시는, 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법을 제공하되; 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 다른 양태에서, 본 개시는, 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법을 제공하되; 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정된다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0156] 일정한 양태에서, 면역검정법은, 예를 들어, "현장 진단" 진단 키트로 제형화된 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 환자를 치료하는 의료 전문가에 의해 환자로부터 수득한 시료에 대하여 수행된다. 일부 양태에서, 시료

는 환자로부터 수득되고, 예를 들어, 본원에 기술된 면역검정법을 사용하여 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위해, 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일정한 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계값을 초과하거나 하나 이상의 대조군 시료에 비해 상승하였는지에 기반하여 환자가 IL-13 길항제로의 치료로부터 혜택을 받을 수 있는지를 의료진에게 조언할 것이다.

[0157] 일정한 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 제공한다: 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에 비하여 상승한 경우, 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법을 제공한다: 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에 비하여 상승한 경우, 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계. 페리오스틴 수준은 의료 전문가로부터 환자 시료를 수득한 임상 실험실 또는 의료 전문가에 의해 측정될 수 있고 의료 전문가에 의해 시료 내 페리오스틴을 측정하도록 지시된다.

[0158] 일정한 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다: 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다: 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 환자의 제1 시료 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에 비하여 상승한 경우, 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계. 페리오스틴 수준은 의료 전문가 또는 의료 전문가로부터 환자 시료를 수득한 임상 실험실에 의해 측정될 수 있고, 의료 전문가에 의해 시료 내 페리오스틴을 측정하도록 지시된다.

[0159] 일정한 양태에서, 위에 제공된 치료의 방법은 다음을 더 포함할 수 있다: 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 다시 측정되는 것인 단계; 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우, 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나, 심지어 IL-13 길항제 치료요법을 중단하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계. 다른 양태에서, 위에 제공된 치료의 방법은 다음을 더 포함할 수 있다: 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 다시 측정되는 것인 단계; 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우, 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가하거나 유지하거나, 심지어 IL-13 길항제 치료요법을 중단하는 단계, 또는 환자의 제2 시료 내 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계. 본원에 제공된 방법은 의료진이 치료제를 투여하기 위한 가이드라인이고, 궁극적인 치료 결정은 의료진의 타당한 판단에 기반할 것이라는 점을 주지하는 것이 중요하다.

[0160] 일정한 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법을 제공한다: 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 적어도

인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항체 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법을 제공한다: 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계.

[0161] 일정한 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항체 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법을 제공한다: 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계. 다른 양태에서, 본 개시는, 다음을 포함하는, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항체 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법을 제공한다: 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우, IL-13 길항체 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계.

[0162] 일정한 양태에서, 면역검정법의 결과는 환자의 보험이 IL-13 길항체로의 치료를 보장하는지를 결정하기 위해 의료 혜택 제공자에게 제출될 수 있다.

[0163] 일정한 양태에서, 치료되는 폐질환 또는 장애는 천식, IPF, COPD, 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증이거나, 염증성 장 질환은 궤양성 대장염(UC)이다. 일정한 양태에서, 치료되는 만성 염증성 피부 질환 또는 장애는 아토피성 피부염이다.

[0164] 일정한 양태에서, IL-13 길항체는 항-IL-13 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 본원에 기술된 트랄로키누맙(서열 번호 8~9), IL-13 돌연변이 단백질, 예를 들어, IL-13E13K(Kioi M, et al., Cell Immunol. 2004 229:41-51), IL-4 돌연변이 단백질, 예를 들어, 피트라킨라(Pitrakinra)(AER-001, BAY-16-9996)(Antoniu SA., Curr Opin Investig Drugs. 2010 11:1286-94), 항-IL-13R α 1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나 이상을 포함한다.

[0165] 일정한 양태에서, 환자는 IL-13 길항체의 투여 전, 투여 중 또는 이후에 하나 이상의 추가적인 약제로 치료된다. 예를 들어, 천식, IPF, COPD, 및 UC의 치료에 유용한 다양한 다른 약제들이 다른 곳에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 아토피성 피부염의 치료에 유용한 다양한 다른 약제들이 다른 곳에 기술되어 있다. 일정한 양태에서 환자는 스테로이드, 기관지 확장제, 또는 이의 조합과 같은 하나 이상의 추가적인 약제로 치료받았거나, 치료받고 있거나, 치료받을 것이다. 일정한 양태에서, 스테로이드는 플루티카손 또는 부데소니드이고 기관지 확장제는 살부타몰이다. 일정한 양태에서, 하나 이상의 추가적인 약제는 흡입, 경구 투여, 주사, 또는 이의 조합에 의해 투여된다.

[0166] 일정한 양태에서, IL-13 길항체는 항 IL13 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일정한 양태에서, 항 IL-13 항체 또는 이의 단편은 트랄로키누맙과 동일한 IL-13 애피토프에 결합하거나 IL-13에 대한 트랄로키누맙의 결합을 경쟁적으로 저해하거나 둘 다이다. 일정한 양태에서, 항체는 트랄로키누맙 또는 이의 항원 결합 단편(서열 번호 8~9)이다.

[0167] 일정한 양태에서, 대상체로부터의 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 적어도 약 5 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 10 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 16.44 ng 페리오스틴/mL

95 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 90 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 85 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 80 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 70 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 65 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 60 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 55 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 45 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 40 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 35 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 30 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 20 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 16.44 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 15 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 10 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 또는 약 5 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만일 수 있다. 대상체로부터의 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 약 4.5 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 100 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 100 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 또는 약 125 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다.

[0169] 페리오스틴 검출 측정 및 키트

[0170] 본 개시는 또한 본원에 개시된 면역검정법의 시행에서 사용하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는, 예를 들어, 하나 이상의 항페리오스틴 항체를 포함하는 방법에서 활용되는, (예를 들어, 농축된 형태로) 하나 이상 다양한 시약을 가지는 용기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 항페리오스틴 항체, 예를 들어, 포획 항체는 이미 고체 지지체에 부착되어 제공될 수 있고, 하나 이상의 항체, 예를 들어, 검출 항체는, 이미 검출가능한 표지, 예를 들어, 비오틴 또는 루테늄 킬레이트에 접합되어 제공될 수 있다. 키트는, 또한, (표지 그 자체 뿐 아니라) 검출가능한 표지를 항체에 커플링시키기 위한 시약, 완충액, 및/또는 본원에 제공된 검정의 시행을 지지하기 위한 시약 및 기기를 제공한다. 일정한 양태에서, 검출 항체에 결합하는 표지된 이차 항체가 제공된다. 본 개시에 따라 제공되는 키트는 적합한 용기, 플레이트 및 본원에 제공된 검정을 시행하는 데 필요한 임의의 다른 시약 또는 물질을 더 포함할 수 있다.

[0171] 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위한 키트는 본원에 제공된 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 단편, 예를 들어, 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.

[0172] 일정한 양태에서, 본원에 제공된 키트는 2종의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 포획 항체 및 검출 항체를 포함한다. 일정한 양태에서, 포획 항체는 7B5.C4이거나 이의 항원 결합 단편이고 검출 항체는 4B4.B11이거나 이의 항원 결합 단편이다. 일정한 양태에서, 검출 항체는 검출가능하게 표지된다. 일정한 양태에서, 검출가능한 표지는 비오틴이고 검출 시약은 스트렙트아비딘-호스 래디쉬 페록시다제(HRP) 접합체 및 HRP에 대한 발색 기질을 포함한다. 일정한 양태에서 검출가능한 표지는 루테늄 킬레이트이다. 본원의 다른 곳에 기술된 다른 항체, 표지, 및 시약도, 또한, 본원에 제공된 키트에서 사용될 수 있다.

[0173] 일정한 양태에서, 본 개시는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함하는, 하나 이상의 시료에서 페리오스틴 수준을 검출하기 위한 면역검정을 제공하되, 하나 이상의 항체 또는 이의 단편은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4, 예를 들어, 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인식한다. 다른 양태에서, 본 개시는, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함하는, 하나 이상의 시료에서 페리오스틴 수준을 검출하기 위한 면역검정법을 제공하되, 하나 이상의 항체 또는 이의 단편은 적어도 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8, 예를 들어, 본원에 기술된 하나 이상의 뮤라인 단일클론 항체 4B4.B11, 7B5.C4, 및 3C11.G5, 또는 이의 항원 결

합 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 본원에 또한 기술된 또는 관련 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인식한다.

[0174] 일정한 양태에서, 본원에 제공된 면역검정법은, 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 샌드위치 면역검정법, 예를 들어, ELISA 검정 또는 ECL 검정이다. 면역검정법은 본원에 제공된 방법 또는 당업자에게 잘 알려지고 이해되는 방법으로 수행된다. 일 양태에서, 면역검정법은 포획 항체 또는 이의 단편을 고체 지지체에 부착시키는 단계; 페리오스틴이 만일 시료 내에 존재한다면 포획 항체 또는 이의 단편에 결합하는 것을 허용하도록 시험 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계; 포획 항체 또는 이의 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 결합할 수 있는 검출 항체 또는 이의 단편을 적용하는 단계; 및 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 단편의 양을 측정하는 단계를 포함한다. 일정한 양태에서, 검정은 세척 단계, 차단 단계 및 항온배양 단계를 더 포함할 수 있다.

[0175] 일정한 양태에서, 검출 항체 또는 이의 단편은 검출가능한 표지, 예를 들어, 비오틴 또는 루테늄 킬레이트를 더 포함한다. 일정한 양태에서, 포획 항체는 3C11.G5 또는 7B5.C4이다. 일정한 양태에서 검출 항체는 4B4.B11 또는 7B5.C4이다. 일정한 양태에서 포획 항체는 7B5.C4이고 검출 항체는 4B4.B11이다.

[0176] 일정한 양태에서, 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 적어도 약 5 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 10 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 16.44 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 110 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 115 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 120 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 130 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 135 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 140 ng 페리오스틴/mL 혈청, 적어도 약 145 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 적어도 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다. 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 145 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 140 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 135 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 130 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 120 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 115 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 110 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 105 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 95 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 90 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 85 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 80 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 70 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 65 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 60 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 55 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 45 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 40 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 35 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 30 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 20 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 16.44 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 15 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 약 10 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만, 또는 약 5 ng 페리오스틴/mL 혈청 미만일 수 있다. 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 약 4.5 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 4.5 내지 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 5 내지 약 25 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 125 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 25 내지 약 50 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 100 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 50 내지 약 75 ng 페리오스틴/mL 혈청, 약 100 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청, 또는 약 125 내지 약 150 ng 페리오스틴/mL 혈청일 수 있다.

[0177] 일정한 양태에서, 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 적어도 약 5 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 10 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 15 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 16.44 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 20 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 30

pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 35 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 40 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 45 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 55 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 60 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 65 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 70 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 80 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 85 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 90 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 95 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 105 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 110 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 115 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 120 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 130 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 적어도 약 135 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 또는 적어도 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다. 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 145 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 140 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 135 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 130 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 115 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 120 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 110 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 105 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 95 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 90 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 85 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 80 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 70 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 65 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 60 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 55 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 45 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 40 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 35 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 30 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 20 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 16.44 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 15 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 약 10 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만, 또는 약 5 pg 페리오스틴/mg 총 단백질 미만일 수 있다. 시료에서 측정된 페리오스틴의 양은 약 4.5 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 4.5 내지 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5.2 내지 약 73.3 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 5 내지 약 25 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 25 내지 약 50 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 100 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 50 내지 약 75 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 100 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 약 100 내지 약 125 pg 페리오스틴/mg 총 단백질, 또는 약 125 내지 약 150 pg 페리오스틴/mg 총 단백질일 수 있다.

[0178]

본 개시의 양태는 본 개시의 일정한 항체의 제조 및 본 개시의 항체를 사용하기 위한 방법을 더욱 자세히 기술한 다음의 비제한적인 예를 참조하여 더 정의될 수 있다. 물질 및 방법 둘 다에, 본 개시의 범주로부터 벗어나지 않으면서 다수의 변형이 시행될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0179]

실시예

[0180]

물질 및 방법

[0181]

A. 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 검출시스템을 이용한 페리오스틴 샌드위치 ELISA 프로토콜.

[0182]

비오틴/스트렙트아비딘-HRP-기반 샌드위치 ELISA 검정을 다음과 같이 수행하였다. 항페리오스틴 포획 항체, 시험할 시료, 및 항페리오스틴 검출 항체와 같은 구체적인 세부사항을 다양한 실시예에서 구체적인 실험을 위해 주지한다. 표준 ELISA 프로토콜에 대한 변형은 당업자에게 잘 알려져 있고, 본 개시에 따라 사용될 수 있다.

[0183]

고 결합 ELISA 플레이트를 항페리오스틴 포획 mAb, 예를 들어, 4B4.B11(PBS 중 2 μ g/mL; 100 μ L/웰)로 코팅하였고, 4°C에서 밤새 배양하였다. 플레이트를 200 μ L/웰 세척 완충액(PBS/0.1% TWEEN-20[®])으로 3회 세척하였다. 세척 후, 200 μ L/웰 차단 완충액(예를 들어, 시약 회석 농축액의 PBS/50X 회석액(R & D Systems로부터 입수 가능함)/0.05% TWEEN-20[®] 또는 PBS/3% 탈지 분유/0.1% TWEEN-20[®])을 각 웰에 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 한 시간 동안 항온배양하였다. 그런 다음, 플레이트를 위에서 언급한 바와 같이 3회 세척하였다.

- [0184] 표준 곡선을 위해, 페리오스틴 표준(예를 들어, R & D Systems로부터 입수가능한 표준 Cat # 3548-F2)을 차단 완충액에, 예를 들어, 50 ng/mL 내지 0.78 ng/mL의 2배 희석으로 계대 희석하였다. 페리오스틴 수준에 대하여 시험할 시료를 차단 완충액에 희석하였는데 - 예를 들어, 대상체로부터의 혈청 시료를 차단 완충액에 예를 들어, 1:5 또는 1:10로 희석하거나, 세포 상층액 시료를 차단 완충액에, 예를 들어, 1:2로 희석하거나, 폐 추출물 시료를 차단 완충액에, 예를 들어, 1:5로 희석하였다. 백 마이크로리터(100 μ L)의 각각의 표준 또는 희석된 시료를 플레이트에 이반복으로 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 다시, 플레이트를 위에서 언급된 바와 같이 3회 세척하였다. 세척 후, 100 μ L의 비오텐화 검출 mAb(2 μ g/mL 또는 5 μ g/mL)를 각 웰에 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 다시, 플레이트를 위에서 언급된 바와 같이 3회 세척하였다. 세척 후, PBS에 1:10,000으로 희석된 100 μ L의 스트렙트아비딘-HRP 접합체(Invitrogen으로부터 입수가능함)를 각 웰에 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 한 시간 동안 항온배양하였다. 다시, 플레이트를 위에서 언급된 바와 같이 3회 세척하였다. 세척 후, 상온까지 사전에 데워진 75 μ L/웰 TMB 기질(Invitrogen으로부터 입수가능함)을 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 어둠 속에서 15분간 항온배양하였고, 75 μ L의 TMB 정지 용액(Kirkegaard 및 Perry Laboratories로부터 입수가능함)을 각 웰에 첨가하였다. 마지막으로 플레이트를 $\lambda = 450$ nm에서 분광광도계로 판독하였다.
- [0185] B. 전계화학발광(ECL) 검출을 사용한 페리오스틴 샌드위치 면역검정법 프로토콜.
- [0186] ECL-기반 샌드위치 면역검정법을 다음과 같이 수행하였다. 항페리오스틴 포획 항체, 시험할 시료, 및 항페리오스틴 검출 항체와 같은 구체적인 세부사항을 다양한 실시예에서 구체적인 실험을 위해 주지한다. 표준 ELISA 프로토콜에 대한 변형은 당업자에게 잘 알려져 있고, 본 개시에 따라 사용될 수 있다.
- [0187] MSD 표준 플레이트(Meso Scale Discovery로부터 입수가능함)를 항페리오스틴 포획 mAb, 예를 들어, 7B5.C4(PBS 중 2 μ g/mL; 50 μ L/웰)로 코팅하고 4°C에서 밤새 배양하였다. 플레이트를 200 μ L/웰 세척 완충액(PBS/0.05% TWEEN-20®)으로 3회 세척하였다. 세척 후, 150 μ L/웰 차단 완충액(예를 들어, PBS/0.05% TWEEN-20®/0.2% I-차단 완충액(Applied Bio Systems로부터 입수가능함)을 각 웰에 첨가하였고, 플레이트 대략적인 시간 동안 상온에서 항온배양하였다. 그런 다음, 플레이트를 위에서 언급한 바와 같이 3회 세척하였다.
- [0188] 표준 곡선을 위해, 페리오스틴 표준(예를 들어, R & D Systems로부터 입수가능한 표준 Cat # 3548-F2)을 차단 완충액에, 예를 들어, 약 200 ng/mL 내지 약 0.05 ng/mL의 계대 희석으로 계대 희석하였다. 페리오스틴 수준에 대하여 시험할 시료를 차단 완충액에 희석하였는데 - 예를 들어, 대상체로부터의 혈청 시료를 차단 완충액에 예를 들어, 1:5 또는 1:10로 희석하거나, 세포 상층액 시료를 차단 완충액에, 예를 들어, 1:10으로 희석하거나, 폐 추출물 시료를 차단 완충액에, 예를 들어, 1:20으로 희석하였다. 삼십 마이크로리터(30 μ L)의 각각의 표준 또는 희석된 시료를 플레이트에 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 1시간 동안 플레이트 진탕기 상에서 부드럽게 진탕하며 항온배양하였다. 다시, 플레이트를 위에서 언급된 바와 같이 3회 세척하였다. 세척 후, 30 μ L의 루티닐화 검출 mAb를 2 μ g/mL로 각 웰에 첨가하였고, 플레이트를 상온에서 1시간 동안 플레이트 진탕기 상에서 부드럽게 진탕하면서 항온배양하였다. 다시, 플레이트를 위에서 언급된 바와 같이 3회 세척하였다. 세척 후, 150 μ L 1X MSD 판독 완충액(Meso Scale Discovery로부터 입수가능함)을 각 웰에 첨가하였다. 마지막으로 플레이트를 MSD 플레이트 판독기(Meso Scale Discovery로부터 입수가능함)에서 판독하였다.
- [0189] 실시예 1: 인간 페리오스틴에 특이적인 뮤라인 단일클론 항체의 생성 및 특성분석
- [0190] 인간 페리오스틴에 특이적인 뮤라인 단일클론 항체를 다음의 방법으로 생성하였다. 마우스를 전장 재조합 인간 페리오스틴으로 면역화하였고, 하이브리도마를 표준 방법으로 생성하였다. 하이브리도마 상층액을 인간 페리오스틴에 대한 항체 결합에 대하여 스크리닝하였고, 5종의 하이브리도마에서 생성된 항체를 추가의 조사를 위해 선택하였는데, 이들로부터 3종의 항체, 3C11.G5, 4B4.B11, 및 7B5.C4가 추가의 특성분석을 위해 선택되었다. 이러한 3종의 단일클론 항체를 발현하는 하이브리도마 세포주를 부다페스트 조약(Budapest Treaty) 하에 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection, ATCC)에 2013년 4월 17일에 기탁 번호 PTA-120210(4B4.B11), 기탁 번호 PTA-120211(7B5.C4), 및 기탁 번호 PTA-120209(3C11.G5) 하에 기탁하였다.
- [0191] 몇몇 이소형의 인간 페리오스틴이 식별되어 있다. 4개의 예시적인 이소형, 1, 2, 3, 및 4(서열 번호 1, 2, 3, 및 4)이 도 1에 도시되어 있다. 이러한 이소형 각각은 21-아미노산 신호 펩티드 및 동일한 649-아미노산 N-말단 영역을 포함한다. 도 1에 도시된 4종의 페리오스틴 이소형 모두에 공통적인 성숙한 N-말단 영역에 공통적인 649-아미노산 펩티드를 단리하였고, 도 1에 "N-말단"(서열 번호 5)으로 도시한다.
- [0192] 3종의 단일클론 항체 3C11.G5, 4B4.B11, 및 7B5.C4의 인간 페리오스틴의 공통적인 N-말단 영역에 대한 결합은

전술된 ECL 면역검정법에서 결정되었다. MSD 플레이트를 1 $\mu\text{g/mL}$ 전장 페리오스틴(R & D Systems로부터 입수가능함)으로 코팅하였고, 전술된 N-말단 단편을 표준으로 사용하였다. 미표지 3C11.G5, 4B4.B11, 및 7B5.C4를 검출 항체로 사용하였고, Ru-표지 항-종 항체가 이어서 사용되었다. 결과는 도 2a 내지 c에 나타나 있다. 이러한 결과는 항체 7B5.C4, 4B4.B11 및 3C11.G5가 페리오스틴 전장 및 N-말단 단편에 결합한다는 것을 보여준다.

[0193] 3C11.G5, 4B4.B11, 및 7B5.C4의 인간 페리오스틴에 대한 상대적인 결합을 다음과 같이 결정하였다. 전장 재조합 인간 페리오스틴(R & D Systems)이 MSD 플레이트에 코팅된 ECL-기반 면역검정법을 사용하였다. 전술된 바와 유사한 세척, 차단, 및 세척 단계 후, 증가하는 농도의 미표지 mAb인 3C11.G5, 4B4.B11, 및 7B5.C4, 및 완충액 단독을 플레이트에 첨가하였고, 상온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 세척 후, 2 $\mu\text{g/mL}$ 의 Ru-표지 3C11.G5를 웰에 첨가하였고 상온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 세척 후, 150 μl 의 MDS 판독 완충액을 각 웰에 첨가하였고 검정을 MSD 플레이트 판독기에서 판독하였다. 각각의 곡선에 대한 검정 신호를 경쟁 항체의 부재 하에 완충액 단독으로 생성된 신호에 대하여 도표화하였다. 결과는 도 3a 내지 c에 나타나 있다. 이러한 결과는 mAb 7B5.C4 및 3C11.G5이 경쟁적 저해제이고, mAb 4B4.B11는 별개의 에피토프에 결합한다는 것을 입증하는 것이다.

실시예 2: MRC5 세포에서 페리오스틴 수준의 측정

[0195] 본 실시예는 본 개시에 제공된 페리오스틴 검출 검정이 배양된 세포에서 페리오스틴 발현에 대한 IL-13 자극의 효과를 측정하기 위해 사용될 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 배양된 인간 폐 섬유아세포 MRC-5 세포(ATCC에 의해 제안된 바와 같이 배양됨)를 (+IL13 100 ng/mL로) 또는 (-IL13)로 24시간 동안 자극하였다. 세포 상층액의 계대 회석액을 전술된 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정에서, 포획 항체로서 3C11.G5 및 검출 항체로서 비오틴화 4B4.B11(패널 a), 또는 포획 항체로서 4B4.B11 및 검출 항체로서 비오틴화 7B5.C4(패널 b)를 사용하여 시험하였다. 결과는 도 4a~b에 나타나 있다. 결과는 본 개시에 제공된 페리오스틴 검정이 IL-13 자극 및 미자극 세포 사이의 페리오스틴 발현 수준을 구분할 수 있다는 것을 입증하는 것이다.

실시예 3: 천식 환자 및 정상의 건강한 대상체로부터의 혈청 및 폐 조직에서 페리오스틴 수준의 검출.

[0197] 본 실시예는 본 개시에 제공된 검정이 IL-13 길항제, 예를 들어, 트랄로키누맙(서열 번호 8~9)으로의 치료로부터 가장 혜택을 받을 수 있는 환자인 천식 환자를 스크리닝하기 위해 어떻게 사용될 수 있는지를 보여주는 것이다. 혈청 시료를 천식 환자(n=79) 및 정상의 건강한 공여자(n=24)의 군집으로부터 수득하였다. 이들 시료는 상업적인 판매자로부터 수득하였다. 이러한 판매자들은 국내 및 세계의 다양한 위치에서 시료를 수집한다. 시료는 동결 은행의 일부였고, 본 분석을 지망하여 수집되지는 않았다.

[0198] 혈청 시료 내 페리오스틴 수준을 전술된 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정에서 시험하였다. 본 검정에서, 4B4.B11는 포획 항체로 사용되었고 비오틴화 7B5.C4는 검출 항체로 사용되었다. 페리오스틴의 혈청 수준을 정제된 재조합 인간 페리오스틴 표준 곡선을 사용하여 계산하였다. 결과는 도 5에 나타나 있다. 도 5a는 조합된 천식 환자 모두의 결과를 보여주고, 도 5b는 결과 중앙값 상태에 의해 나뉘진 천식 환자로의 동일한 결과를 보여준다: 약물치료 없음(n=7), 아드바이어® 단독(n=18), 일부테를 더하기 흡입 스테로이드(n=16), 흡입 스테로이드 단독(n=21), 또는 경구 및 흡입스테로이드(n=17).

[0199] 이러한 또는 유사한 검정의 결과에 기반하여, IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 천식 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 15 초과 내지 약 25 ng/mL 초과인 환자가 단독 또는 기존의 치료요법과 조합된 IL-13 길항제 치료로 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는, 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 임계 수준은 약 15 ng/mL 내지 약 25 ng/mL, 예를 들어, 약 15 ng/mL, 약 17 ng/mL, 약 19 ng/mL, 약 21 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL의 범위일 수 있다.

[0200] 본 개시에 제공된 검정은 EPIAIRWAY™ 조직 모델에서 페리오스틴 수준을 측정하기 위해 더 사용된다. EpiAirway 조직 모델은 MatTek사로부터 수득하였다. 이러한 조직은 정상의 건강한 개체 또는 천식 환자로부터 수득한 기도 조직의 3-D 모델이다. 1명의 정상 공여자 및 4명의 천식 공여자를 평가하기 위해 이러한 모델을 사용하였다. 4 명의 천식 공여자 각각은 상이한 치료를 받았다: 아드바이어 단독; 경구 및 흡입 스테로이드; 약물치료 없음; 또는 일부테를 단독. 모든 조직 시료를, 자극에 앞서, 적절한 세포 배양 배지(MatTek으로부터 제공됨)에서 24시간 동안 배양하였다. 스테로이드를 받은 시료는 100 nM 부데소니드로 6시간 동안 사전 처리하였다. 시료는 50 ng/mL IL-13 ± 부데소니드로 48시간 동안 자극받거나 자극받지 않았다. 페리오스틴 데이터를, 천식 혈청을 평가하기 위해 활용된 샌드위치 ELISA(비오틴) 프로토콜을 이용하여 생성하였다. 결과는 도 6에 나타나 있다.

실시예 4: 특발성 폐섬유증(IPF) 환자 및 정상의 건강한 대상체로부터의 혈청 및 폐 조직에서 페리오스틴 수준

의 검출.

[0202]

본 실시예는 IL-13 길항체, 예를 들어, 트랄로키누맙(서열 번호 8~9)으로의 치료로부터 가장 혜택을 받을 수 있는 환자인 IPF 환자를 스크리닝하기 위해 본 개시에 제공된 검정을 어떻게 사용할 수 있는지를 보여주는 것이다. 혈청 시료를 IPF 환자(n=53) 및 정상의 건강한 공여자(n=47)의 군집으로부터 수득하였다. IPF 혈청은 다수의 위치에서 수집하거나 판매자로부터 구매하였다. 연령 범위 50~80; 남성=28, 여성=23. 알려진 경우, 환자의 치료는, 프레드니손(prednisone), 이무란(Imuran), 사이토산(Cytoxan), 유필린(euphylline), 및 아세틸 시스테인을 포함하였다. 정상 시료를 다수의 위치에서 수집하거나 판매자로부터 구매하였다. 혈청 시료 내 페리오스틴 수준을 전술된 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정에서 수행하였다. 결과는 도 7a 및 7b에 나타나 있다. 본 검정에서, 3C11.G5는 포획 항체로 사용되었고, 비오틴화 4B4.B11가 검출 항체로 사용되었거나(페널 a), 4B4.B11가 포획 항체로 사용되었고 비오틴화 7B5.C4가 검출 항체로 사용되었다(페널 b). 페리오스틴의 혈청 수준을 정제된 재조합 인간 페리오스틴 표준 곡선을 사용하여 계산하였다.

[0203]

이러한 또는 유사한 검정의 결과에 기반하여, IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 IPF 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 40 ng/mL 초과 내지 약 60 ng/mL 초과인 환자가 단독 또는 기존의 치료요법과 조합된 IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 낮은 임계 수준은 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL, 예를 들어, 약 40 ng/mL, 약 43 ng/mL, 약 45 ng/mL, 약 48 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 53 ng/mL, 약 55 ng/mL, 약 58 ng/mL, 또는 약 60 ng/mL의 범위 내일 수 있다.

[0204]

IL-13 길항체로의 치료로 혜택을 받을 수 있을 것인 IPF 환자를 검출하기 위한 전술된 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정(3C11.G5 포획/4B4.B11 검출)을 상업적으로 입수가능한 시험(인간 페리오스틴/OSF-2 DuoSet, 카탈로그 번호 DY3548, R & D Systems로부터 입수가능함)과 비교하였다. 결과는 도 7c 및 7d에 나타나 있다. IPF 환자(폐 이식을 수행한 중증 IPF, n=10)의 서브세트 및 정상의 건강한 공여자(n=10)로부터의 혈청 시료를 각 검정에서 시험하였다. 기준의 상업적으로 입수가능한 검정과는 달리, 본원에 제공된 검정은 정상의 건강한 공여자에 비해 IPF 환자로부터의 혈청에서 증가된 페리오스틴 수준을 검출하였다.

[0205]

본 개시에 제공된 검정은 IPF 환자(n=12) 및 정상 공여자(n=12)로부터의 폐 조직 추출물 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위해 더 사용되었다. IPF 폐 조직은 템플 대학(Temple University)으로부터 수득하였다. 정상 폐 조직은 미국 질병 연구 교환(National Disease Research Interchange, NDRI)(n=10) 및 템플 대학(n=2)으로부터 왔다. 폐 조직을 소형 조직 균질기를 사용하여 얼음 상에서 균질화한 다음 4°C에서 10분간 14000 RCF로 원심분리하였다. 상층액을 -80°C에서 동결하였다. 균질액을 1:5로 희석하였고 전술된 비오틴/스트렙트아비딘-HRP 샌드위치 ELISA 검정을 사용하여 페리오스틴에 대해 검정하였다. 결과는 도 8에 (mg 총 단백질 당 pg의 페리오스틴으로) 나타나 있다.

[0206]

이러한 또는 유사한 검정의 결과에 기반하여, IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 IPF 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 폐 조직 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 5 pg/mg 초과 내지 약 15 pg/mg 초과 또는 약 25 pg/mg 총 단백질 초과인 환자가 단독 또는 기존의 치료요법과 조합된 IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 임계 수준은 약 5 pg/mg 총 단백질 내지 약 10 pg/mg 총 단백질 또는 약 15 pg/mg 총 단백질 내지 약 25 pg/mg 총 단백질, 예를 들어, 약 5 pg/mg, 약 7 pg/mg, 약 10 pg/mg, 약 12 pg/mg, 약 15 pg/mg, 약 17 pg/mg, 약 19 pg/mg, 약 21 pg/mg, 또는 약 25 pg/mg의 총 단백질의 범위 내일 수 있다.

[0207]

실시예 5: 검정 특이성의 결정

[0208]

본 실시예는 정상의 건강한 개체(n=16), 천식 환자(n=16), IPF 환자(n=14), 또는 궤양성 대장염(UC) 환자(n=16)로부터의 다양한 혈청 시료에서 페리오스틴을 검출하기 위한 MSD 검정의 특이성을 보여주는 것이다. 본 검정에서, 7B5.C4가 포획 항체로 사용되었고, Ru-표지 4B4.B11이 검출 항체로 사용되었다. 특이성을 보여주기 위해, 이중 혈청 시료를, 검정에 앞서, 3C11.G5과 항온배양하였다. 결과는 도 9에 나타나 있다. 기준선에서 정상 및 질환을 가지는 혈청으로부터의 62개 개별체 모두에서 페리오스틴 수준이 검출가능하였다. 더욱이, 3C11.G5는 검출을 완전히 차단하였는데, 이는 페리오스틴 검출에 대한 7B5.C4/4B4.B11 mAb 쌍의 특이성을 확인하는 것이다.

[0209]

이러한 또는 유사한 검정의 결과에 기반하여, IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 UC 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 혈청 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 20 ng/mL 초과 내지 약 40 ng/mL 초과인 UC 환자는 단독 또는 기존의 치료요법과 조합된 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태 내 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 낮은 임계 수준은 약 20 ng/mL 내지 약 40 ng/mL, 예를 들어, 약 20 ng/mL, 약 23 ng/mL, 약 25 ng/mL, 약 28 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 33 ng/mL, 약 35 ng/mL, 약 38 ng/mL, 또는 약 40 ng/mL의 범위 내일 수 있다.

[0210]

실시예 6: 미조절 중증 천식을 가지는 성인에서 SC 트랄로키누맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한, 2상, 무작위화, 이중맹검 연구

표 2

| 약어 목록 | |
|------------------|-----------------------|
| ACQ-6 | 천식 조절 설문(6항목 버전) |
| AER | 천식 악화율 |
| AHR | 기도 과민성 |
| AQLQ(S) | 표준화 천식 삶의 질 설문 |
| AQLQ(s)+12 | 표준화 천식 삶의 질 설문 12세 이상 |
| BASE | 기준선 FEV ₁ |
| CI | 신뢰 구간 |
| CPAP | 지속적인 양성 기도 압력 |
| DPI | 건조 분말 흡입기 |
| ePRO | 전자 환자 보고 결과 |
| FEV ₁ | 1초간 강제 호기 부피 |
| HRQoL | 건강 관련 삶의 질 |
| IC ₅₀ | 최대 절반 저해 농도 |
| ICS | 흡입 코르티코스테로이드 |
| IgE | 면역글로불린 E |
| IL-13 | 인터류킨-13 |
| LABA | 지속형 β 2 작용제 |
| MCID | 최소 임상 중요 변화 |
| MDI | 계량 용량 흡입기 |
| MRD | 최소 요구 희석 |
| OCS | 경구 코르티코스테로이드(들) |
| PEF | 피크 호기 흐름 |
| PEFR | 피크 공기 흐름율 |
| Q2W | 2주마다 |
| Q2/4W | 12주간 2주마다 그 후 4주마다 |
| Q4W | 4주마다 |
| SABA | 단기 작용 β 2 작용제 |
| SC | 피하 |
| SD | 표준 편차 |
| t _{1/2} | 반감기 |
| TEAE | 치료 후 발생한 유해 작용 |
| TESAE | 치료 후 발생한 심각한 유해 반응 |
| Th2 | T 보조 2형 |

[0212]

연구 목적 & 설계

[0213]

연구 CD-RI-CAT-354-1049는 추가적인 조절 약제를 이용하거나 이용하지 않으면서 고용량의 ICS 및 LABA를 필요로 하는, 미조절, 중증 천식을 가지는 성인에서 트랄로키누맙의 2가지 SC 치료 계획의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 2상, 무작위화, 이중 맹검, 위약-대조, 평행군, 다기관 연구이다(고용량 ICS는 총 일일 용량 > 500 μ g 플루티카손 DPI 또는 > 440 μ g 계량 용량 흡입제로 정의됨(MDI; Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. www.ginasthma.org로부터 이용가능함; National

Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007). 5주 스크리닝/시행 기간(-5주 내지 -1[-1일])이 무작위화 전에 선행되었다. -4(-28일)주부터 시작하여, 환자는 고정된 용량의 플루티카손/살메테롤 조합 산물을 매일 2회 2번 흡입 용량의 MDI(230 $\mu\text{g}/21 \mu\text{g}$) 또는 일일 2회 한번 흡입 용량의 DPI(500 $\mu\text{g}/50 \mu\text{g}$)로 받았다. 환자는, 또한, 추가적인 천식 조절 약제(류코트리엔 조절제, 테오필린, 크로몬, 이차 ICS, 또는 경구 프레드니솔론 $\leq 20 \text{ mg}/\text{일}$ 또는 동등한 OCS를 포함함)를 섭취하였고, 그런 다음 이들 약제들은 스크리닝/시행 및 치료 기간 동안 안정적인 용량으로 지속되었다.

[0214] 주요 포함 범주:

[0215] (i) 스크리닝/시행 기간 적어도 12개월 이전에 보고된 의사에 의해 진단된 천식 및 다음 중 하나:

[0216] (a) 방문 1에 이전 36개월 이내에 보고된 SABA에 대하여 200 mL 이상 및 12% 이상의 FEV1의 후-기관지 확장 가능성의 입증; 또는

[0217] (b) 방문 1의 36개월 전에 보고된 메타콜린(20%가 FEV1 [PC20] $\leq 8 \text{ mg/mL}$ 이내임), 히스타민 또는 만니톨 챠린지에 대한 양성 반응의 증명; 또는

[0218] (c) 방문 1 또는 2에서 FEV1 $\geq 12\%$ 및 $\geq 200 \text{ mL}$ 에서의 기관지 확장 후 증가(최대 400 μg 의 살부타몰이 가역성 측정을 위해 투여됨).

[0219] (ii) 천식 조절 계획은 스크리닝/시행 기간 12개월 이전 중 적어도 6개월간 GINA 가이드라인(GINA, 2009)의 단계 4 또는 5에 기술된 것과 일치하고, 스크리닝/시행 기간 전 적어도 30일간 LABA와 조합하여 의사가 처방한 고용량 ICS를 사용해야한다

[0220] (iii) 스크리닝/시행 기간 전 12개월 이내에 적어도 2, 그러나 6가지 이하의 보고된 천식 악화 사례의 이력

[0221] (iv) 다음 중 적어도 하나; 40% 및 80% 사이의 오전 기관지 확장 전 예상된 FEV1 값 또는 스크리닝 및 무작위화 방문에서 선행 주 동안 1.5 이상의 ACQ-6 점수.

[0222] 환자를 2가지 코호트(코호트 1 또는 코호트 2)중 하나에 1:1 비율로 무작위화하였다. 각 코호트 내에서, 환자를 다음과 같이 2:1의 비로 트랄로키누맙(300 mg) 또는 위약을 받도록 무작위화하였다:

[0223] 코호트 1: 2 SC 주사로 트랄로키누맙 300 mg 또는 위약, 총 26회 투여를 위해 50주간 Q2W.

[0224] 코호트 2: 2 SC 주사로 트랄로키누맙 300 mg 또는 위약, 12주간 Q2W 이어서 38주간 Q4W로 총 16회 투여.

[0225] 환자를 지난 12개월간 천식 악화의 수(2 대 > 2 그러나 ≤ 6 악화) 및 만성 OCS 사용(존재 대 부재)로 스크리닝하여 충상화하였다.

[0226] 본 연구의 일차 목적은 AER에 대한 52주간의 트랄로키누맙(300 mg Q2W 및 300 mg Q2/4W)의 두 가지 SC 치료 계획의 효과를 평가하는 것이다. 이차 목적은 트랄로키누맙의 안전성 및 관용성, 폐 기능에 대한 트랄로키누맙의 효과, 환자 보고 결과(AQLQ[S]를 사용한 ACQ-6 점수 및 HRQoL, 및 천식 일간 일기를 사용한 천식 증상을 포함함)를 평가하는 것이다.

[0227] 천식 악화는 구급 약물의 개시 후 해결되지 않고 환자에게 다음 중 하나를 야기하는 남은 문제인 천식 증상(기침, 천명, 흉부 압박, 및/또는 호흡곤란)의 진행성 증가로 정의되었다:

[0228] 1. 적어도 연속적인 3일의 기간 동안 전신성 코르티코스테로이드(정제, 혼탁액, 또는 주사)의 사용 또는 안정적인 전신성 유지 용량의 증가 또는

[0229] 2. 적어도 연속적인 3일의 기간 동안 전신성 코르티코스테로이드의 환자 개시.

[0230] 이러한 시험은 80% 능력 및 0.15의 유의성 수준으로 위약군에서 1.2의 연간 악화율을 가정한, 코호트 1 및 2로 부터 조합된 위약군에 비하여 각각의 트랄로키누맙 치료군에서 연간 AER에서의 40% 감소를 검출하는 능력을 가졌다. 시료 크기는 트랄로키누맙에 대한 임상 반응과 천식 폐에서 IL-13의 상향 조절과 관련된 말초 혈액 바이오마커(혈청 폐리오스틴을 포함함)의 존재 사이의 관계를 조사하기 위한 사전 지정된 하위분석에 적합하였다.

[0231] 총 452명의 환자가 15개국(아르헨티나, 캐나다, 칠레, 체코 공화국, 프랑스, 독일, 일본, 멕시코, 필리핀, 폴란드, 러시아, 한국, 스페인, 영국 및 미국)으로부터 무작위화되었다. 53주간 수집된 모든 효능 및 안전성 데이터를 분석하였고, 그 전체가 사실상 참조로서 본원에 포함된, 2014년 1월 27일에 출원된 미국 예비 출원 번호

61/931,878에 요약되어 있다.

[0232] **서브그룹 분석: 기준선 혈청 페리오스틴 수준**

[0233] 트랄로키누맙에 대한 임상 반응과 IL-13의 상향조절에 관련된 말초 혈액 바이오마커 사이의 관계를 조사하기 위해, 기준선 혈청 페리오스틴(\geq 중앙값 대 $<$ 중앙값)에 의해 정의된 서브그룹을 분석하였다. 고페리오스틴을 정의하기 위해 본 연구에서 사용된 중앙값 페리오스틴 수준은 면역검정법을 사용하여 측정된 23 ng/mL 이상의 기준선 혈청 페리오스틴(즉, 고페리오스틴)이었다. 표 3.

표 3

평균 및 중앙값 페리오스틴 수준의 요약

| 항목 | 측정 | 위약 (n = 151) | 300 mg 트랄로키누맙 Q2W (n = 150) | 300 mg 트랄로키누맙 Q2/4W (n = 151) | |
|-------|---------|-----------------|--------------------------------------|--|-----------------|
| | | | N | 147 | 150 |
| 페리오스틴 | 평균 (SD) | | 23.959 (9.137) | 25.531 (10.656) | 25.480 (10.037) |
| | 중앙값 | | 22.040 | 23.600 | 23.250 |
| | | | | | |

[0234]

[0235] 기준선에서의 혈청 페리오스틴 수준에 의한 53주에서의 서브그룹 분석은 고페리오스틴군(\geq 기준선에서의 중앙값 혈청 페리오스틴 수준; 25% [95% CI: -19, 53%])에서 위약군에 비해 트랄로키누맙 300 mg Q2W 코호트에서 연간 AER에서의 감소가 관찰되었다는 것을 보여주었다. 저페리오스틴군(<기준선에서의 중앙값 혈청 페리오스틴 수준)에서는 AER에서의 감소가 관찰되지 않았다.

[0236]

사후 분석에서 기준선에서 FEV1 가역성 \geq 12% 및 혈청 페리오스틴 \geq 중앙값을 가지는 환자가 트랄로키누맙 300 mg Q2W에 대하여 증진된 치료 반응을 가졌다는 가설을 조사하였다. 이러한 환자의 서브세트에서, AER에서의 감소는 54%(95% CI: -65, 87%)였고, 위약 13.85%(95% CI: -0.18, 27.87)와 비교하여 기관지 확장 전 FEV1에서 기준선으로부터의 백분율 증가는 FEV1 가역성 \geq 12% 및 혈청 페리오스틴 $<$ 중앙값을 가지는 대상체에서 수치적으로 더 컸다(AER에서 4% [95% CI: -140, 61%] 감소 및 FEV1에서 7.62% [95% CI: -7.60, 22.84]의 증가).

[0237]

2상 연구에서 무작위화된 환자로부터 수집한 기준선 혈청 시료에서, 즉, 트랄로키누맙 치료 이전에 페리오스틴 수준을 측정하였다. 중앙값 이상인 기준선 혈청 페리오스틴 수준을 가지는 환자가 중앙값 미만인 환자와 비교하여, 트랄로키누맙으로부터 더 큰 혜택을 받을 수 있는지를 결정하기 위해 중앙값 AER 감소, FEV1, 및 ACQ-6를 포함하는 주요 연구 종료점을 혈청 페리오스틴 수준으로 충상화하였다. 트랄로키누맙 300 mg Q2W로 53주에서 FEV₁(중앙값 이상의 기준선 혈청 페리오스틴을 가지는 환자의 경우 6.75% 대 혈청 페리오스틴 수준을 고려하지 않은 환자의 경우 8.65%) 및 더 큰 AER 감소(중앙값 이상의 기준선 혈청 페리오스틴을 가지는 환자의 경우 25% 대 혈청 페리오스틴 수준을 고려하지 않은 환자의 경우 7%)가 관찰되었다. 도 11a 및 b; 표 4. 고페리오스틴을 정의하기 위한 연구에서 사용된 중앙값 페리오스틴 수준은 면역검정법을 이용하여 측정한 약 23 ng/mL 이상의 기준선 혈청 페리오스틴(즉, 고페리오스틴)이었다. 페리오스틴 수준에 의한 AER 감소 및 혈청 페리오스틴 수준에 의한 기관지 확장 전 FEV₁에서의 기준선으로부터의 백분율 변화의 지속적인 도면에 대해서는 도 10을 참조한다.

[0238]

사후 분석에서, 중앙값 이상의 기준선 혈청 페리오스틴 수준을 가지는 가역적 환자(12% 이상의 FEV₁ 기관지 확장 후 가역성)가 FEV₁(중앙값 이상의 혈청 페리오스틴을 가지는 가역적 환자의 경우 13.85% 대 혈청 페리오스틴 수준을 고려하지 않은 환자의 경우 11.07%)에서의 더 큰 증가 및 더 큰 AER 감소(중앙값 이상의 혈청 페리오스틴을 가지는 가역적 환자의 경우 54% 대 혈청 페리오스틴 수준을 고려하지 않은 환자의 경우 34%)를 가졌다.

[0239]

혈청 페리오스틴 수준은 제1 투여 후 곧 트랄로키누맙에 의해 실질적으로 감소하였고 연구 지속기간 동안 낮은 채로 유지되었다. 혈청 페리오스틴 수준에서의 더 큰 감소는 기준선에서의 혈청 페리오스틴 수준이 중앙값 미만인 환자와 비교하여 중앙값보다 높은 환자에서 관찰되었다. 이러한 결과는 혈청 페리오스틴이 IL-13 경로에 대한 대용 마커라는 것을 더욱 지지하는 것이다.

표 4

트랄로키누맙 300 mg Q2W ITT 및 페리오스틴 서브그룹에 대한
일차 및 이차 효능 종료점의 요약

| | ITT (N=150) | 페리오스틴 ≥ 중앙값 (N=80) | 페리오스틴 < 중앙값 (N=80) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 천식 악화율 감소 ¹ (95% CI) | 7% (-30%, 33%) P=0.669 | 25% (-19%, 53%) P=0.219 | -8% (-73%, 32%) P = 0.742 |
| 기준선으로부터 백분율 변화(FEV ₁) (95% CI) | 7.1 (2.35, 11.84) P=0.003 | 6.8 (-0.31, 13.82) P=0.061 | 7.06 (0.51, 13.60) P = 0.035 |
| ACQ-6에서 기준선으로부터 변화 (95% CI) | -0.18 (-0.43, 0.06) P=0.137 | -0.23 (-0.56, 0.09) P=0.163 | -0.02 (-0.38, 0.34) P = 0.919 |
| AQLQ에서 기준선으로부터 변화 (95% CI) | 0.21 (-0.05, 0.46) P=0.114 | 0.22 (-0.15, 0.59) P=0.245 | 0.21 (-0.16, 0.58) P = 0.272 |

[0240]

[0241] 결론적으로, 2상 연구에서 다음과 같은 관찰이 이루어졌다:

[0242] 1. AER은 중앙값(면역검정법으로 측정된 약 23 ng/mL) 이상인 기준선 혈청 페리오스틴 수준을 가지는 위약 환자에서 높게 나타났는데, 이는 질환의 중증도와 관련될 수 있다는 것을 시사한다.

[0243] 2. 도입 시 고페리오스틴(면역검정법으로 측정된 약 23 ng/mL)은 트랄로키누맙으로의 치료에 대한 더 나은 반응과 관련된 것으로 나타났고, 이는 도입 시 고페리오스틴 및 12% 이상의 FEV1 가역성의 사후 서브그룹 분석에서 더 증진되었다.

[0244] 이러한 연구의 결과에 기반하여, IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 천식 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 23 ng/mL 초과 내지 약 25 ng/mL 초과인 천식 환자는 단독 또는 기존의 치료요법과 조합된 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 임계 수준은 약 23 ng/mL 내지 약 25 ng/mL의 범위 이내, 예를 들어, 약 23 ng/mL, 약 24 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL일 수 있다.

[0245] 이러한 발견은 또한 IL-13을 표적으로 하는 항체인 레브리키주맙으로의 앞선 연구와 일치한다. 조절되지 않는 천식을 가지는 환자의 2상 연구의 서브그룹 분석에서, 중앙값 미만의 기준선 혈청 페리오스틴 수준을 가지는 환자와 비교하여 FEV1에서의 더 큰 증가 및 더 큰 AER 감소가 레브리키주맙으로 치료된 중앙값 초과의 기준선 혈청 페리오스틴 수준을 가지는 환자에서 보고되었다. 그 전체가 사실상 참조로서 본원에 포함된 문헌(Corren et al. N Engl J Med. 365(12):1088-98(2011))을 참조한다. 이러한 연구의 결과에 기반하여, IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 천식 환자가 식별될 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 천식 환자에서의 혈청 페리오스틴에 대한 중앙값 수준을 초과하는 페리오스틴 수준을 가지는 천식 환자; 고페리오스틴 서브그룹(중앙값 이상) 및 저페리오스틴 서브그룹(중앙값 미만) 사이의 컷오프 지점을 정의하는 모든 환자에 대한 중앙값이 사용됨.

[0246] 유사하게, 우리의 결과도, 또한, 천식 환자에서 약 25 ng/mL의 중앙값 혈청 페리오스틴 수준을 보고한 문헌(Jia et al, J Allergy Clin Immunol. 130(3):647-654(2012)(그 전체가 사실상 참조로서 본원에 포함됨))과 일치한다. 따라서, 이러한 연구의 결과에 기반하여, IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 천식 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 25 ng/mL 초과인 환자는 단독 또는 기존의 치료요법과 조합된 IL-13 길항제 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 임계 수준은 약 19 ng/mL 내지 약 30 ng/mL의 범위 내, 예를 들

어, 약 19 ng/mL, 약 21 ng/mL, 약 23 ng/mL, 약 25 ng/mL, 약 27 ng/mL, 또는 약 30 ng/mL일 수 있다.

[0247] 이러한 발견은, 또한, 중등도 내지 중증 천식환자에서 약 20 ng/mL 내지 약 25 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL의 범위인 고 혈청 페리오스틴 수준을 보고한 PCT/US2011/065410(WO 2012/083132; 그 전체가 사실상 참조로서 본원에 포함됨)과 일치한다. 따라서, 이러한 연구의 결과에 기반하여, IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 천식 환자가 식별될 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 20 초과 내지 약 25 ng/mL 초과 및/또는 약 50 ng/mL 초과인 환자가 단독 또는 기준의 치료요법과 조합된 IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 임계 수준은 약 20 ng/mL 내지 약 25 ng/mL 또는 약 25 ng/mL 내지 약 50 ng/mL의 범위 내, 예를 들어, 약 20 ng/mL, 약 22 ng/mL, 약 24 ng/mL, 약 25 ng/mL, 약 27 ng/mL, 약 29 ng/mL, 약 31 ng/mL, 약 33 ng/mL, 약 35 ng/mL, 약 37 ng/mL, 약 39 ng/mL, 약 41 ng/mL, 약 43 ng/mL, 약 45 ng/mL, 약 47 ng/mL, 약 49 ng/mL 또는 약 50 ng/mL일 수 있다.

[0248] 이러한 결과는, 또한, 약 52 ng/mL(모든 환자), 약 54 ng/mL(흡입 코르티코스테로이드를 섭취하지 않은 환자) 또는 약 48 ng/mL(흡입 코르티코스테로이드를 섭취한 환자)의 천식 환자에서의 중앙값 혈청 페리오스틴 수준을 보고한 PCT/US2009/039033(WO 2009/124090; 사실상 그 전체가 참조로서 본원에 포함됨)과 일치한다. 따라서, 이러한 결과에 기반하여, IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것인 천식 환자를 식별할 수 있다. 예를 들어, 혈청 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높은, 예를 들어, 약 48 초과 내지 약 54 ng/mL 초과인 환자는 단독 또는 기준의 치료요법과 조합된 IL-13 길항체 치료로부터 혜택을 받을 수 있을 것으로 식별된다. 일정한 양태에서, 사전결정된 임계 수준은, 예를 들어, 의료 전문가에 의해 결정되는 환자의 병태에서의 다른 변수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 임계 수준은 약 48 ng/mL 내지 약 54 ng/mL의 범위 내, 예를 들어, 약 48 ng/mL, 약 49 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 51 ng/mL, 약 52 ng/mL, 약 53 ng/mL, 또는 약 54 ng/mL일 수 있다.

실시예 7: 페리오스틴 이소형에 대한 항체결합의 시험

[0249] 혈청 페리오스틴은 폐에서 IL-13 경로 활성화의 전신성 대용 바이오마커로 제안되어 왔다. 잠재적인 임상 진단용으로 혈청 페리오스틴의 사용을 가능하게 하기 위해, 자동화 조사 전용(IUO) 면역검정법이 ARCHITECT® 면역검정법 iSystem에서 혈청 페리오스틴을 검출하기 위해 개발되었다. 이처럼, 항체를 폐조직에서 발견되는 5종의 페리오스틴 이소형 2, 3, 4, 7, 및 8(서열 번호 2~4 및 16~17)을 검출하는 능력에 대하여 시험하였다.

[0250] 발현 구조체. 페리오스틴 이소형 1에 대한 DNA 서열을 NCBI 참조 서열 NM_006475.2(마지막 변형: 4/20/2014; 서열 번호 10)으로부터 수득하였다. 그런 다음, 이소형 2, 3, 4, 7, 및 8(서열 번호 11~15)에 대한 DNA 서열을 문헌(Hoersch et al. *BMC Evolutionary Biology* 2010, 10, 30)으로부터 결정하였고 도 12에 액손 맵으로 나타낸다. 서열을 GenScript USA, Inc.(Piscataway, NJ)에 제출하였는데, 여기에서 서열은 인간 세포에서의 최대 발현을 위한 최적화 코돈 활용을 위한 GenScript의 알고리즘을 거쳤다. DNA를 합성하였고 발현 벡터 pcDNA3.1+(Life Technologies, Grand Island, NY)에 삽입하였다. 구조체를 시퀀싱하였고, 서열을 벡터 NTI 소프트웨어(v11, Life Technologies)를 사용하여 번역하였고, 서열을 원래의 단백질 서열에 정렬하여 코돈 최적화 서열이 NCBI 참조 서열로부터 유래된 동일한 아미노산 서열을 코딩한다는 것을 입증하였다.

[0251] 세포 배양 및 일시적 형질감염. 인간 배아 신장 세포(HEK-293-6E, National Research Council Canada)를 혼탁 배양에서 FreeStyle 293 배지(Life Technologies)를 사용하여 번식시켰다. 플라스크에 100 mL 배지 중 0.5 x 10⁶ 세포/mL로 시딩하였고 8% CO₂에서 37°C로 2일간 항온배양하였다. 그런 다음, 세포에 세포 당 0.75 pg DNA를 사용하여 1:2.5의 DNA:PEI 비로 폴리에틸렌이민(PEI, Polysciences, Inc., Warrington, PA)를 사용하여 플라스미드 DNA를 형질감염시켰다. 형질 감염 4시간 후에, 배양물에 트립톤 N1(배양 배지 중, 10% 용액, 중량/부피, Organotechnie, La Courneuve, 프랑스)을 5 mL/100 mL 배양 배지로 보충하였다. 형질감염 6일 후에, 배양물을 수확하였고, 원심분리로 배지를 정화하였다. 형질감염되지 않은 세포의 플라스크를, 배지 대조군으로 사용하기 위해, 6일간 항온배양하고, 수확하고, 정화하였다. 동일한 조건을 사용하여 페리오스틴에 관련되지 않은 단백질을 코딩하는 플라스미드 DNA를 형질감염시키고 형질감염 후 6일에 배지를 수확함으로써 형질감염 대조군도 또한 시험에 포함시켰다. 5가지 이소형 모두 발현되었고, 배지로 분비되었다.

[0252] 웨스턴 블롯. 항페리오스틴 항체 4B4.B11 및 7B5.C4의 페리오스틴 이소형에 대한 결합을 분석하고 웨스턴 블롯으로 확인하였다. 발현된 페리오스틴 이소형을 비변성 조건 하에 SDS-PAGE로 분리하였다. 레인 당 20 μL 투명

화 배지 및 5 μ L 시료 완충액을 4-12% Criterion XT 겔(Bio-Rad)에 MOPS 러닝 완충액 및 XT 시료 완충액(환원 제 없음)을 사용하여 적용하였다. 페리오스틴 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 웰 당 각각 23.5, 133.1, 154.4, 194.4, 106.8, 및 73.0 ng의 양으로 웰에 로딩하였다. 분리된 단백질을 도 13에 도시된 Oriole 형광 염색을 사용하여 염색하였다.

[0254] 이중 겔 상 분리된 단백질을 iBlot 시스템을 사용하여 니트로셀룰로오스로 이동하였다. 항페리오스틴 항체 4B4.B11을 사용한 웨스턴 블롯 분석을 스냅 ID 검출시스템(EMD Millipore)을 사용하여 수행하였다. 항페리오스틴 항체 7B5.C4를 사용한 웨스턴 블롯 분석을 3.5시간 항온배양과 함께 표준 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 도 14a에 도시된 바와 같이, 항체 4B4.B11은 비활원 조건 하 웨스턴 블롯 시행에서 6개의 이소형 모두를 검출하였다. 도 14b에 도시된 바와 같이, 항체 7B5.C4는 웨스턴 블롯에서는 불량하게 반응하였지만, 폐조직에서 발견된 5가지 이소형(이소형 2, 3, 4, 7, 및 8) 모두를 검출하였다.

[0255] ARCHITECT® 페리오스틴 검정. 항페리오스틴 항체를 ARCHITECT® 시스템에서 사용하였다. ARCHITECT® 샌드위치 면역검정법 원리는 도 15에 도시되어 있다. 간략하게, 미세입자에 코팅된 항체가 관심 있는 분석물을 포획한 다음, 아크리디늄에 접합된 제2 항체가 이러한 분석물의 제2 애피토프에 결합하고, 그런 다음, 표지로부터 입자의 분리 및 이어지는 판독이 수행되어 화학발광 반응으로부터 상대 광 단위(RLU)를 결정하였다. ARCHITECT® 페리오스틴 검정은 화학발광 자성 면역검정법(CMIA) 기술을 사용하여 인간 혈청에서 페리오스틴의 정량적 결정을 위한 이단계 면역검정법이다. 보다 상세하게, 환자 시료에 존재하는 페리오스틴은 재조합 페리오스틴에 대한 단일 클론 항체로 코팅된 미세입자에 의해 포획되었다. 항온배양 및 세척 후, 아크리디늄에 접합된, 새롭게 개발된 제2 항페리오스틴 단일클론을 첨가하였고, 화학발광을 유발하고 상대 광 단위(RLU)로 측정하였다. ARCHITECT® iSystem optics에 의해 검출된 RLU와 시료 내 페리오스틴의 양 사이에 직접적인 상관관계가 존재하였다. 검정은 20분 이내에 완료되었다. ARCHITECT® 페리오스틴 검정의 분석적 수행을 정확성, 민감성, 선형성, 내인성 및 약물 방해 물질, 검체 취급/사전 분석, 및 페리오스틴 이소형 반응성 연구에 의해 평가하였다.

[0256] ARCHITECT 페리오스틴 검정을 1:60 또는 1:100으로 희석된 페리오스틴 형질감염물로부터 수화한 배지 및 대조군(미희석)에서 수행하였다. 검출 항체로서 1 nM 최종 검정 농도의 농도로 항페리오스틴 항체 7B5.C4와 쌍을 이뤄 항페리오스틴 항체 4B4.B11를 0.2 mg/mL의 농도로 포획 항체로 사용하였다. 미세입자를 0.2 mg/mL의 농도의 포획 항체로 코팅하였다. 미세입자 용액은 대략 0.12 % 고체이다. 포획 단계에서, 페리오스틴 이소형 및 검출 항체 첨가 후, 포획 반응물은 0.06% 고체였다. 16.44 ng/mL의 예비 상 3 층상화 컷오프를 발현된 이소형에 대한 반응성을 결정하기 위해 사용하였다. 3개의 대조군 및 3개의 혈청 기반 폐널에 걸친 5일 교정 결과는 6.4 % CV 미만이었다. 정량 한계는 $</=$ 4 ng/mL이었다. 검체 희석 분석은 검정의 동적 범위(4~100 ng/mL)에 걸쳐서 선형 결과를 초래하였다. 내인성 시료와 약물 간섭은 관찰되지 않았다. 응고물에 남겨진 혈청 및 혈청 분리 튜브(SST) 내 페리오스틴은 상온에서 안정하였고, 24시간까지 냉장하였고, 2회의 동결/해동 주기를 거쳤다. 수집 24시간 내에 시험하지 않을 검체의 경우, 장기 보관을 위한 동결(-10°C 이하)을 권고하였다.

[0257] 희석을 위해 교정한 결과가 표 5에 나타나 있다. 배지 대조군 및 형질감염 대조군을 희석하지 않은 채로 시험하였고 검정에서 반응하지 않았다. 폐 조직에서 발견되는 5개의 이소형(이소형 2, 3, 4, 7, 및 8) 모두를 ARCHITECT 페리오스틴 검정에서 사용된 항체로 검출하였다. 이러한 새롭게 개발된 IUO 검정을 사용하여, 중등도 내지는 중증 친식을 가지는 환자로부터의 1000개가 넘는 혈청 시료 내 혈청 페리오스틴을 측정하였다. 범위는 5.2~73.3 ng/mL이었고 중앙값 페리오스틴 수준은 16.44 ng/mL이었다. IUO ARCHITECT® 페리오스틴 면역검정법은 신뢰할 만하고 혈청 페리오스틴 수준을 측정하는 견고한 시험인 것으로 결정되었다.

표 5

ARCHITECT® 페리오스틴 검정 결과

| 시험한 시료(희석) | AVG ng/mL (희석을 위해 교정됨) |
|---------------|------------------------|
| 배지 대조군 | -0.132 |
| 형질감염 대조군 | -0.066 |
| 이소형 2 (1:100) | 6655.5 |
| 이소형 3 (1:100) | 7719.50 |
| 이소형 4 (1:100) | 9720.50 |
| 이소형 7 (1:60) | 5337.53 |
| 이소형 8 (1:60) | 3651.05 |

[0258]

[0259] ***

[0260] 특정한 양태에 대한 전술한 설명은 본 발명의 일반적인 성질을 완전히 밝힐 것이고, 따라서 당해 분야의 기술 이내의 지식을 적용함으로써, 다른 사람들이 과도한 실험 없이, 본 개시의 일반적인 개념으로부터 벗어나지 않으면서 이러한 특정한 양태를 용이하게 변형하고/하거나 다양한 응용을 도입할 수 있다. 따라서, 이러한 응용 및 변형은 본원에 제시된 교시 및 안내에 기반한 개시된 양태와 동등한 의미 및 범주 내인 것으로 의도된다. 본원의 구절 또는 용어들은 제한이 아닌 설명을 위한 것으로서, 본 명세서의 구절 또는 용어는 교시 및 안내의 관점에서 당업자에 의해 해석될 것이라는 점이 이해될 것이다.

[0261] 본 개시의 범주 및 폭은 임의의 전술된 예시적인 양태에 의해 제한되지 않아야 하며, 다음의 청구범위 및 그들의 등가물에 따라 단독으로 정의되어야 한다.

[0262] 본 출원에 인용된 모든 간행물들, 특히들, 특히 출원들 및/또는 본 출원에 인용된 다른 문서들은 각각의 개별적인 간행물, 특히, 특히 출원 및/또는 다른 문서가 사실상 참조로서 포함되는 것으로 개별적으로 지시된 것과 같은 정도까지 그 전체가 사실상 참조로서 포함된다.

[0263] 완전성의 이유로, 본 발명의 다양한 양태는 다음의 번호 부여된 조항에 기재된다:

[0264] 조항 1. 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 방법.

[0265] 조항 2. IL-13 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별되고; 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 방법.

[0266] 조항 3. 조항 1 또는 조항 2에 있어서, 시료가 환자로부터 수득되고 시료 내 페리오스틴 수준의 측정을 위해 제출되는, 방법.

[0267] 조항 4. IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0268] 조항 5. IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 단계; 및 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법.

[0269] 조항 4항 또는 조항 5에 있어서, 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 제2 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것이 단계; 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가하거나 유지하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준과 거의 동일하거나 이보다 낮은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 낮추는 단계를 더 포함하는 방법.

- [0270] 조항 7. IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득된 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준을 초과하거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하는 단계; 및 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준을 초과하거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하도록 의료인에게 권고하는 단계를 포함하는 방법.
- [0271] 조항 8. 조항 7에 있어서, 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나, 거의 동일하거나, 낮은지를 결정하는 단계; 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가하거나 유지하거나, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여하는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소하도록 의료진에게 권고하는 단계를 더 포함하는 방법.
- [0272] 조항 9. IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항제 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법으로서, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하거나, 투여하도록 의료 전문가에 권고하는 단계; 환자로부터 수득된 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나, 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 나타내는 결과를 얻거나 이를 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법으로서, IL-13 길항제 치료 계획은 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우에 효과적인 것인 방법.
- [0273] 조항 10. 조항 1 내지 조항 7 중 어느 하나에 있어서, 환자가, 감별 진단 후, 폐질환 또는 장애, 또는 염증성 장 질환 또는 장애를 가지는 것으로 진단되고, 감별 진단이 IL-13 매개 질환 또는 장애를 시험하는 단계를 포함하는 방법.
- [0274] 조항 11. 조항 10에서, 감별 진단이 환자의 IgE 수준을 측정하는 단계, 환자의 호산구 수를 측정하는 단계, 증상 분석을 수행하는 단계, 환자의 배출된 산화 질소 분율(FENO)을 결정하는 단계, 및 환자의 호산구/림프구 및 호산구/호중구(ELEN) 인덱스를 결정하는 단계 중 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0275] 조항 12. 조항 10 또는 조항 11에서, 폐질환 또는 장애가 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 알레르기성 비염, 만성 축농증, 또는 이의 두 가지 이상의 조합이거나, 염증성 장 질환이 궤양성 대장염(UC)인 방법.
- [0276] 조항 13. 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서, 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.
- [0277] 조항 14. 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서, 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하되, 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로서 식별되고; 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 방법.
- [0278] 조항 15. 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서, 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해

환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정으로 측정되는 것인, 단계; 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0279] 조항 16. 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서, 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0280] 조항 17. 조항 15, 또는 조항 16에서, 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 제2 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계를 더 포함하는 방법.

[0281] 조항 18. 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항제 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법으로서, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나, 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항제 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 포함하는 방법.

[0282] 조항 19. 조항 13 내지 18 중 어느 하나에서, 폐질환 또는 장애가 천식, IPF, COPD, 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증인 방법.

[0283] 조항 20. 조항 1 내지 19중 어느 하나에 있어서, IL-13 길항제가 하나 이상의 항-IL-13 항체 또는 이의 항원 결합 단편, IL-13 돌연변이 단백질, IL-4 돌연변이 단백질, 항-IL-13Ra1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-IL-4Ra 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 방법.

[0284] 조항 21. 조항 13항 내지 20 중 어느 하나에서, 환자가 IL-13 길항제의 투여 전, 투여 중, 또는 이후에 하나 이상의 추가적인 약제로 치료받는 방법.

[0285] 조항 22. 조항 21에서, 하나 이상의 추가적인 약제가 스테로이드, 기관지 확장제, 또는 이의 조합을 포함하는 방법.

[0286] 조항 23. 조항 22에서, 스테로이드가 플루티카손(fluticasone) 또는 부데 소니드(budesonide)이고 기관지 확장제가 살부타몰(salbutamol)인 방법.

[0287] 조항 24. 조항 21 내지 23중 어느 하나에서, 하나 이상의 추가적인 약제가 흡입, 경구 투여, 주사, 또는 이의 조합에 의해 투여되는 방법.

[0288] 조항 25. 조항 20에서, IL-13 길항제가 항-IL13 항체, 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

[0289] 조항 26. 조항 25에서, 항체 또는 이의 단편이 트랄로키누맙(talking)과 동일한 IL-13 에피토프에 결합하거나 IL-13에 대한 트랄로키누맙의 결합을 경쟁적으로 저해하거나, 둘 다인 방법.

[0290] 조항 27. 조항 25 또는 26에서, 항체 또는 이의 단편이 트랄로키누맙 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

[0291] 조항 28. 대상체로부터 수득된 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 방법으로서 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 시료를 검정하는 단계를 포함하되, 항페리오스틴 항체가 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 것인 방법.

- [0292] 조항 29. 조항 1항 내지 28중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection, ATCC)에 기탁 번호 PTA-120210 하에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하는 방법.
- [0293] 조항 30. 조항 1 내지 조항 29중 어느 한 항에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하는 방법.
- [0294] 조항 31. 조항 29 또는 30에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체이되, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CD은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 것인 방법.
- [0295] 조항 32. 조항 29 또는 조항 30에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체인 방법.
- [0296] 조항 33. 조항 29 내지 32 중 어느 하나에서, 항체 또는 이의 단편이 이에 융합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는 방법.
- [0297] 조항 34. 조항 33에서, 이종 폴리펩티드는 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합인 방법.
- [0298] 조항 35. 조항 29 내지 34 중 어느 하나에서, 항체 또는 이의 단편이 이종 모이어티에 접합되는 방법.
- [0299] 조항 36. 조항 35에서, 이종 모이어티가 펩티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0300] 조항 37. 조항 35에서, 이종 모이어티가 비오틴, 또는 루테늄 킬레이트를 포함하는 방법.
- [0301] 조항 38. 조항 1 내지 37 중 어느 하나에서, 환자로부터 얻은 시료가 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 비용종 중 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0302] 조항 39. 조항 38에서, 하나 이상의 대조군 시료는 정상의 건강한 개체; 천식, COPD, IPF, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자; 사전 결정된 표준량의 단리된 페리오스틴; 또는 이의 조합으로부터 수득되는 방법.
- [0303] 조항 40. 조항 39에 있어서, 정상의 건강한 개체 또는 천식, COPD, IPF, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자로부터 수득한 하나 이상의 시료는 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 이의 조합 중 하나 이상을 포함하되, 대조군 시료가 환자로부터 얻은 시료에 매칭되는 것인 방법.
- [0304] 조항 41. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에서, 면역검정법이 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 샌드위치 면역검정법을 포함하는 방법.
- [0305] 조항 42. 조항 41에 있어서, 면역검정법이 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착시키는 단계; 페리오스틴이, 만일 시료 내에 존재한다면, 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 환자 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계; 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 대한 결합을 허용하기에 충분한 조건 하에 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함하는 방

법.

- [0306] 조항 43. 조항 42에서, 검출 항체 또는 이의 단편이 검출가능한 표지를 더 포함하는 방법.
- [0307] 조항 44. 조항 43에서, 검출가능한 표지가 비오틴인 방법.
- [0308] 조항 45. 조항 43에서, 검출가능한 표지가 루테늄 킬레이트인 방법.
- [0309] 조항 46. 조항 37 내지 41 중 어느 하나에서, 포획 항체가 3C11.G5 또는 7B5.C4인 방법.
- [0310] 조항 47. 조항 41 내지 46 중 어느 하나에서, 검출 항체가 4B4.B11 또는 7B5.C4인 방법.
- [0311] 조항 48. 조항 46 또는 조항 47에서, 포획 항체가 7B5.C4이고, 검출 항체가 4B4.B11인 방법.
- [0312] 조항 49. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체.
- [0313] 조항 50. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체.
- [0314] 조항 51. 조항 49 또는 조항 50에서, 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체로서, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CD은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 것인 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0315] 조항 52. 조항 49 또는 조항 51에서, 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL에 동일한 VH 및 VL을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체;
- [0316] 조항 53. 조항 49 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 항체 단편이 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fv 단편, 또는 단쇄 항체분자인, 단리된 항체 또는 단편 또는 이의 유도체.
- [0317] 조항 54. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마.
- [0318] 조항 55. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마를 포함하는, 항체를 생성하는 세포 배양물.
- [0319] 조항 56. 조항 49 내지 53 중 어느 하나의 항체 또는 이의 단편, 또는 조항 54의 하이브리도마에 의해 생성된 항체 또는 조항 55의 세포 배양물에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 이에 융합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는, 항체 또는 이의 단편.
- [0320] 조항 57. 조항 56에 있어서, 이종 폴리펩티드가 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합인 항체 또는 이의 단편.
- [0321] 조항 58. 조항 49 내지 53, 56, 또는 57 중 어느 하나의 항체 또는 이의 단편, 또는 조항 54의 하이브리도마에 의해 생성된 항체, 또는 조항 55의 세포 배양물에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 이종 모이어티에 접합된 항체 또는 이의 단편.
- [0322] 조항 59. 조항 58에 있어서, 이종 모이어티가 웹티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가

능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상을 포함하는 항체 또는 이의 단편.

[0323] 조항 60. 조항 59에 있어서, 이종 모이어티가 비오틴 또는 루테늄 킬레이트를 포함하는 항체 또는 이의 단편.

[0324] 조항 61. 조항 49 내지 53, 또는 56 내지 60 중 어느 하나의 항체 또는 이의 단편, 또는 조항 54의 하이브리도마에 의해 생성된 항체, 또는 조항 55의 세포 배양물을 포함하는 조성물.

[0325] 조항 62. 조항 49 내지 53, 또는 56 내지 60 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 단편, 또는 조항 54의 하이브리도마에 의해 생성된 항체 또는 조항 55의 세포 배양물 중 2종 이상의 조합을 포함하는 조성물.

[0326] 조항 63. 조항 49 내지 53, 또는 56 내지 60 중 어느 하나의 항체 또는 이의 단편, 또는 조항 54의 하이브리도마에 의해 생성된 항체 또는 조항 55의 세포 배양물 중 하나 이상을 포함하는, 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위한 키트.

[0327] 조항 64. 조항 63에 있어서, 고체 지지체 및 검출 시약을 더 포함하는 키트.

[0328] 조항 65. 조항 63 또는 조항 64에 있어서, 포획 항체 또는 이의 단편 및 검출 항체 또는 이의 단편을 포함하는 키트.

[0329] 조항 66. 조항 63 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 포획 항체가 7B5.C4 또는 이의 항원 결합 단편이고 검출 항체가 4B4.B11 또는 이의 항원 결합 단편인 키트.

[0330] 조항 67. 조항 63 또는 조항 67에 있어서, 검출 항체가 검출가능한 표지를 포함하는 키트.

[0331] 조항 68. 조항 67에 있어서, 검출가능한 표지가 비오틴이고 검출 시약은 스트렙트아비딘-호스 래디쉬 페록시다제(HRP) 접합체 및 HRP에 대한 발색 기질을 포함하는 키트.

[0332] 조항 69. 조항 67에서, 검출가능한 표지가 루테늄 킬레이트인 키트.

[0333] 조항 70. 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함하는 하나 이상의 시료에서 페리오스틴 수준을 검출하기 위한 면역검정법으로서, 하나 이상의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 및 4를 인식하는 것인 면역검정법.

[0334] 조항 71. 조항 70에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 면역검정법.

[0335] 조항 72. 조항 70에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 면역검정법.

[0336] 조항 73. 조항 71 또는 조항 72에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3를 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하되, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 면역검정법.

[0337] 조항 74. 조항 71 내지 조항 73 중 어느 하나에서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL에 동일한 VH 및 VL을 포함하는 면역검정법.

[0338] 조항 75. 조항 74에서, 검정법이 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 샌드위치 면역검정법인 면역검정법.

[0339] 조항 76. 조항 75에 있어서, 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착하는 단계; 페리오스틴

이, 만일 시료 내에 존재한다면, 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 시험 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계; 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 대한 결합을 허용하기에 충분한 조건 하에 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함하는 면역검정법.

- [0340] 조항 77. 조항 76에서, 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 검출가능한 표지를 더 포함하는 면역검정법.
- [0341] 조항 78. 조항 77에서, 검출가능한 표지가 비오틴인 면역검정법.
- [0342] 조항 79. 조항 77에서, 검출가능한 표지가 루테늄 칼레이트 또는 아크리디늄인 면역검정법.
- [0343] 조항 80. 조항 75 내지 79 중 어느 하나에서, 포획 항체가 3C11.G5 또는 7B5.C4인 면역검정법.
- [0344] 조항 81. 조항 75 내지 80 중 어느 하나에서, 검출 항체가 4B4.B11 또는 7B5.C4인 면역검정법.
- [0345] 조항 82. 조항 75 내지 81 중 어느 하나에서, 포획 항체가 7 B5. C4이고 검출 항체가 4 B4. B11이거나 포획 항체가 4 B4. B11이고 검출 항체가 7B5.C4인 면역검정법.
- [0346] 조항 83. 조항 1 내지 48 중 어느 하나에서, 환자가 천식 환자이되, 환자로부터 얻은 시료가 혈청을 포함하고, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 15 ng/mL인 방법.
- [0347] 조항 84. 조항 83에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 15 ng/mL 내지 약 25 ng/mL의 범위 내인 방법.
- [0348] 조항 85. 조항 83에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 25 ng/mL인 방법.
- [0349] 조항 86. 조항 1 내지 48 중 어느 하나에서, 환자가 IPF 환자이되, 환자로부터 얻은 시료는 혈청을 포함하고 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 40 ng/mL인 방법.
- [0350] 조항 87. 조항 86에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL의 범위 내인 방법.
- [0351] 조항 88. 조항 86에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 60 ng/mL인 방법.
- [0352] 조항 89. 조항 1 내지 48 중 어느 하나에서, 환자가 IPF 환자이되, 환자로부터 얻은 시료가 폐 조직 추출물을 포함하고 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 5 pg/mg 총 단백질인 방법.
- [0353] 조항 90. 조항 89에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 5 pg/mg 총 단백질 내지 약 25 mg/총 단백질(pg)의 범위 내인 방법.
- [0354] 조항 91. 조항 89에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 15 pg/mg 총 단백질 또는 적어도 약 25 pg/mg 총 단백질인 방법.
- [0355] 조항 92. 조항 1 내지 48 중 어느 하나에서, 환자가 UC 환자이되, 환자로부터 얻은 시료가 혈청을 포함하고, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 20 ng/mL인 방법.
- [0356] 조항 93. 조항 92에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 20 ng/mL 내지 약 40 ng/mL의 범위 내인 방법.
- [0357] 조항 94. 조항 92에서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 40 ng/mL인 방법.
- [0358] 조항 95. 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법으로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법
- [0359] 조항 96. 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법으로서; 사전결정된 임계 수준보다 높은 환자로부터 얻은 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 환자를 치료에 대한 후보로 식별하고; 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.
- [0360] 조항 97. 조항 95 또는 조항 96에 있어서, 시료는 환자로부터 수득되고 시료 내 페리오스틴 수준의 측정을 위해 제출되는 방법.
- [0361] 조항 98. (a) 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환

자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; (b) 환자의 제1 시료 내 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법.

[0362] 조항 99. (a) 시료 내 제1 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (b) 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나, 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법.

[0363] 조항 100. 조항 98 또는 조항 99에 있어서, (c) 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 제2 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (d) 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0364] 조항 101. (a) IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; (b) 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승하였는지를 결정하는 단계; 및 (c) 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하도록 의료진에게 권고하는 단계를 포함하는, IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자의 치료 방법.

[0365] 조항 102. 조항 101에 있어서, (d) 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 측정되는 것인 단계; (e) 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 결정하는 단계; 및 (f) 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하거나, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키도록 의료진에게 권고하는 단계를 더 포함하는 방법.

[0366] 조항 103. (a) IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; (b) 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항체를 투여하거나 투여하도록 의료 전문가에게 권고하는 단계; (c) 환자로부터 수득한 제2 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하는 단계로서, 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (d) 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료에서 측정된 페리오스틴 수준보다 높거나 이와 거의 동일하거나 이보다 낮은지를 결정하거나 이를 나타내는 결과를 얻는 단계로서; IL-13 길항체 치료 계획이 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮거나 거의 동일한 경우 효과적인 것인 단계를 포함하는 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는 환자에서 IL-13 길항체 치료 계획의 치료적 효능을 모니터링하는 방법.

[0367] 조항 104. 조항 95 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 감별 진단 후, 환자가 폐질환 또는 장애, 염증성 장 질환 또는 장애, 또는 만성 염증성 피부 질환으로 진단받은 방법으로서 감별 진단은 IL-13 매개 질환 또는 장애에 대

한 시험을 포함하는 것인 방법.

- [0368] 조항 105. 조항 104에 있어서, 감별 진단이 환자의 IgE 수준을 측정하는 단계, 환자의 호산구 수를 측정하는 단계, 증상 분석을 수행하는 단계, 환자의 배출된 산화 질소 분율(FE_{NO})을 결정하는 단계, 및 환자의 호산구/림프구 및 호산구/호중구 (ELEN) 인덱스를 결정하는 단계 중 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0369] 조항 106. 조항 104 또는 조항 105에 있어서, 폐질환 또는 장애가 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 알레르기성 비염, 만성 축농증, 또는 이의 두 가지 이상의 조합이거나 염증성 장 질환이 케양성 대장염(UC)인 방법.
- [0370] 조항 107. 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서; 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.
- [0371] 조항 108. 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법으로서; 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 폐리오스틴 수준에 비해 상승한 폐리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별되고; 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.
- [0372] 조항 109. (a) 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; (b) 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법.
- [0373] 조항 110. (a) 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (b) 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 폐리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 폐리오스틴 수준에 비해 상승한 폐리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자의 치료 방법.
- [0374] 조항 111. 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 만성 염증성 폐부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법으로서; 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.
- [0375] 조항 112. 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 만성 염증성 폐부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법으로서; 환자는 사전결정된 임계 수준보다 높은 환자로부터 얻은 시료 내 폐리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 폐리오스틴 수준에 비해 상승한 폐리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별되고; 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 방법.
- [0376] 조항 113. (a) 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; (b) 제1 시료 내 환자의 폐리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 폐리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 환자에게 IL-13 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 만성 염증성 폐부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법.
- [0377] 조항 114. (a) 시료 내 제1 폐리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제1 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 폐리오스틴 수준이 인간 폐리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항폐리오스틴

항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (b) 사전결정된 임계 수준보다 높은 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 가지거나 하나 이상의 대조군 시료 내 페리오스틴 수준에 비해 상승한 페리오스틴 수준을 가짐으로써 치료에 대한 후보로 식별된 환자에게 IL-13 길항체를 투여하는 단계를 포함하는, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단된 환자의 치료 방법.

[0378] 조항 115. 조항 109, 110, 113, 또는 114에 있어서, (c) 시료 내 제2 페리오스틴 수준의 측정을 위해 환자로부터 얻은 제2 시료를 제출하는 단계로서, 환자의 제2 페리오스틴 수준은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (d) 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 높거나 거의 동일한 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하는 단계, 또는 제2 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 제1 시료 내 페리오스틴 수준보다 낮은 경우 환자에게 투여되는 IL-13 길항체의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키는 단계를 더 포함하는 방법.

[0379] 조항 116. (a) 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (b) 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 포함하는 폐질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항체 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법.

[0380] 조항 117. 조항 107 내지 110, 112, 115, 또는 116 중 어느 하나에 있어서, 폐질환 또는 장애가 천식, IPF, COPD, 알레르기성 비염, 또는 만성 축농증인, 방법.

[0381] 조항 118. (a) 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자로부터 수득한 제1 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하거나 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계로서, 환자의 페리오스틴 수준이 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법으로 측정되는 것인 단계; 및 (b) 제1 시료 내 환자의 페리오스틴 수준이 사전결정된 임계 수준보다 높거나, 하나 이상의 대조군 시료에서의 페리오스틴 수준에 비하여 상승한 경우 IL-13 길항체 치료 계획으로 환자를 치료하거나 치료하도록 의료진에게 지시하는 단계를 포함하는, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애로 진단받은 환자를 IL-13 길항체 치료 계획으로 치료할지를 결정하는 방법.

[0382] 조항 119. 조항 111 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 만성 염증성 피부 질환 또는 장애가 아토피성 피부염인, 방법.

[0383] 조항 120. 조항 95 내지 119 중 어느 하나에 있어서, IL-13 길항체가 항-IL-13 항체 또는 이의 항원 결합 단편, IL-13 돌연변이 단백질, IL-4 돌연변이 단백질, 항-IL-13R α 1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

[0384] 조항 121. 조항 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 환자가 IL-13 길항체의 투여 전, 투여 중 또는 투여 후 하나 이상의 추가적인 약제로 치료되는, 방법.

[0385] 조항 122. 조항 121에 있어서, 하나 이상의 추가적인 약제가 스테로이드, 기관지 확장제, 또는 이의 조합을 포함하는, 방법.

[0386] 조항 123. 조항 122에 있어서, 스테로이드가 플루티카손 또는 부데소니드이고, 기관지 확장제가 살부타몰인, 방법.

[0387] 조항 124. 조항 121 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가적인 약제는 흡입, 경구 투여, 주사, 또는 이의 조합에 의해 투여되는 방법.

[0388] 조항 125. 조항 120에 있어서, IL-13 길항체가 항-IL13 항체, 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

[0389] 조항 126. 조항 125에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 트랄로키누맙과 동일한 IL-13 에피토프에 결합하거나 트랄로키누맙의 IL-13에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하거나 둘 다인, 방법.

[0390] 조항 127. 조항 125 또는 조항 126에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 트랄로키누맙 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

- [0391] 조항 128. 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채용한 면역검정법에서 시료를 검정하는 단계를 포함하는 대상체로부터 수득한 시료에서 페리오스틴 수준을 측정하는 방법으로서, 항페리오스틴 항체가 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 것인, 방법.
- [0392] 조항 129. 조항 95 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection, ATCC)에 기탁 번호 PTA-120210 하에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하는, 방법.
- [0393] 조항 130. 조항 95 내지 129 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하는 방법.
- [0394] 조항 131. 조항 129 또는 조항 130에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체로서, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 방법.
- [0395] 조항 132. 조항 129 또는 조항 130에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 각각은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체인 방법.
- [0396] 조항 133. 조항 129 내지 132 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 이에 융합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는 방법.
- [0397] 조항 134. 조항 133에 있어서, 이종 폴리펩티드가 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합인 방법.
- [0398] 조항 135. 조항 129 내지 134 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 이종 모이어티에 접합된 방법.
- [0399] 조항 136. 조항 135에 있어서, 이종 모이어티가 펩티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출 가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0400] 조항 137. 조항 135에 있어서, 이종 모이어티가 비오틴, 루테늄 킬레이트, 또는 아크리디늄을 포함하는 방법.
- [0401] 조항 138. 조항 95 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 환자로부터 얻은 시료가 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 비용종 중 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0402] 조항 139. 조항 138에 있어서, 하나 이상의 대조군 시료는 정상의 건강한 개체; 천식, COPD, IPF, 아토피성 피부염, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자; 사전 결정된 표준량의 단리된 페리오스틴; 또는 이의 조합으로부터 수득된 방법.
- [0403] 조항 140. 조항 139에 있어서, 정상의 건강한 개체 또는 천식, COPD, IPF, 아토피성 피부염, 또는 UC의 비 IL-13 매개 서브세트를 가지는 환자로부터 수득한 하나 이상의 시료가 하나 이상의 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 담, 기관지 폐포 세척액, 폐 상피세포, 또는 이의 조합을 포함하되, 대조군 시료는 환자로부터 얻은 시료에 매칭되는 방법.
- [0404] 조항 141. 조항 95 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 면역검정법이 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 샌드위치 면역검정법을 포함하는 방법.

- [0405] 조항 142. 조항 141에 있어서, 면역검정법이 (a) 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착하는 단계; (b) 페리오스틴이, 만일 시료 내에 존재한다면, 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 환자 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계; (c) 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 대한 결합을 허용하기에 충분한 조건 하에 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및 (d) 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0406] 조항 143. 조항 142에 있어서, 검출 항체 또는 이의 단편이 검출가능한 표지를 더 포함하는 방법.
- [0407] 조항 144. 조항 143에 있어서, 검출가능한 표지가 비오틴인 방법.
- [0408] 조항 145. 조항 143에 있어서, 검출가능한 표지가 루테늄 킬레이트인 방법.
- [0409] 조항 146. 조항 143에 있어서, 검출가능한 표지가 아크리디늄을 포함하는 방법.
- [0410] 조항 147. 조항 141 내지 146 중 어느 하나에 있어서, 포획 항체가 3C11.G5 또는 7B5.C4인, 방법.
- [0411] 조항 148. 조항 141 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 검출 항체가 4B4.B11 또는 7B5.C4인, 방법.
- [0412] 조항 149. 조항 147 또는 조항 148에 있어서, 포획 항체가 7B5.C4이고 검출 항체가 4B4.B11인 방법.
- [0413] 조항 150. (a) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; (b) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; (c) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, (a) 또는 (b)에 인용된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체로서, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR 이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 것인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; (d) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는, (a) 또는 (c)에 인용된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; (e) 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마에 의해 생성된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; (f) (a) 내지 (e)에 인용된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체로서, 항체 단편이 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fv 단편, 또는 단쇄 항체분자인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; (g) 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체에 융합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는, (a) 내지 (f) 중 어느 하나에 인용된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체; 및 (h) 하나 이상의 웨პ티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하는, 이종 모이어티에 접합된 (a) 내지 (g) 중 어느 하나에 인용된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체 중 하나 이상을 포함하는, 시료 내 페리오스틴 수준을 측정하기 위한 키트.
- [0414] 조항 151. 조항 150에 있어서, 고체 지지체 및 검출 시약을 더 포함하는 키트.
- [0415] 조항 152. 조항 150 또는 조항 151에 있어서, 포획 항체 또는 이의 단편 및 검출 항체 또는 이의 단편을 포함하는 키트.
- [0416] 조항 153. 조항 150 내지 152 중 어느 하나에 있어서, 포획 항체가 7B5.C4 또는 이의 항원 결합 단편이고 검출 항체가 4B4.B11 또는 이의 항원 결합 단편인 키트.

- [0417] 조항 154. 조항 152 또는 조항 153에 있어서, 검출 항체가 검출가능한 표지를 포함하는 키트.
- [0418] 조항 155. 조항 154에 있어서, 검출가능한 표지가 아크리디늄을 포함하는 키트.
- [0419] 조항 156. 조항 154에 있어서, 검출가능한 표지가 비오틴이고 검출 시약이 스트렙트아비딘-호스 래디쉬 페록시다제(HRP) 접합체 및 HRP에 대한 발색 기질을 포함하는 키트.
- [0420] 조항 157. 조항 154에 있어서, 검출가능한 표지가 루테늄 퀼레이트인 키트.
- [0421] 조항 158. 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함하는 하나 이상의 시료에서 페리오스틴 수준을 검출하기 위한 면역검정법으로서, 하나 이상의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 것인 면역검정법.
- [0422] 조항 159. 조항 158에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 면역검정법.
- [0423] 조항 160. 조항 158에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 것인 면역검정법.
- [0424] 조항 161. 조항 159 또는 조항 160에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 면역검정법으로서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 면역검정법.
- [0425] 조항 162. 조항 159 내지 161 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 항페리오스틴 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 면역검정법.
- [0426] 조항 163. 조항 162에 있어서, 검정이 고체 지지체에 부착된 제1 항페리오스틴 "포획" 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 항페리오스틴 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 샌드위치 면역검정법인 면역검정법.
- [0427] 조항 164. 조항 163에 있어서: (a) 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 고체 지지체에 부착시키는 단계; (b) 페리오스틴이, 만일 시료 내에 존재한다면, 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하기에 충분한 조건 하에 시험 시료 또는 대조군 시료를 적용하는 단계; (c) 포획 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이미 결합된 페리오스틴에 대한 결합을 허용하기에 충분한 조건 하에 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적용하는 단계; 및 (d) 페리오스틴에 결합된 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 측정하는 단계를 포함하는 면역검정법.
- [0428] 조항 165. 조항 164에 있어서, 검출 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 검출가능한 표지를 더 포함하는 면역검정법.
- [0429] 조항 166. 조항 165에 있어서, 검출가능한 표지가 비오틴인 면역검정법.
- [0430] 조항 167. 조항 165에 있어서, 검출가능한 표지가 루테늄 퀼레이트 또는 아크리디늄인 면역검정법.
- [0431] 조항 168. 조항 163 내지 167 중 어느 하나에 있어서, 포획 항체가 3C11.G5 또는 7B5.C4인 면역검정법.
- [0432] 조항 169. 조항 163 내지 168 중 어느 하나에 있어서, 검출 항체가 4B4.B11 또는 7B5.C4인 면역검정법.

- [0433] 조항 170. 조항 163 내지 169 중 어느 하나에 있어서, 포획 항체가 7B5.C4이고 검출 항체가 4B4.B11이거나, 포획 항체가 4B4.B11이고 검출 항체가 7B5.C4인, 면역검정법.
- [0434] 조항 171. 조항 95 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 환자가 천식 환자이고, 환자로부터 얻은 시료가 혈청을 포함하고 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 15 ng/mL인 방법.
- [0435] 조항 172. 조항 171에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 15 ng/mL 내지 약 25 ng/mL의 범위인 방법.
- [0436] 조항 173. 조항 171에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 25 ng/mL인 방법.
- [0437] 조항 174. 조항 171 또는 172에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 16.44 ng/mL인 방법.
- [0438] 조항 175. 조항 95 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 환자가 IPF 환자이고, 환자로부터 얻은 시료가 혈청을 포함하고, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 40 ng/mL 방법.
- [0439] 조항 176. 조항 175에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL의 범위 내인 방법.
- [0440] 조항 177. 조항 175에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 60 ng/mL인 방법.
- [0441] 조항 178. 조항 95 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 환자가 IPF 환자이고 환자로부터 얻은 시료가 폐 조직 추출물을 포함하고, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 5 pg/mg 총 단백질인 방법.
- [0442] 조항 179. 조항 178에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 5 pg/mg 총 단백질 내지 약 25 mg/pg 총 단백질의 범위 내인 방법.
- [0443] 조항 180. 조항 178에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 15 pg/mg 총 단백질 또는 적어도 약 25 pg/mg 총 단백질인 방법.
- [0444] 조항 181. 조항 95 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 환자가 UC 환자이고, 환자로부터 얻은 시료가 혈청을 포함하고, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 20 ng/mL인 방법.
- [0445] 조항 182. 조항 181에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 약 20 ng/mL 내지 약 40 ng/mL의 범위인 방법.
- [0446] 조항 183. 조항 181에 있어서, 사전결정된 임계 페리오스틴 수준이 적어도 약 40 ng/mL인 방법.
- [0447] 조항 184. 조항 95 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 환자가 아토피성 피부염 환자이고 환자로부터 얻은 시료가 혈청인 방법.
- [0448] 조항 185. 시험 시료에서 페리오스틴 수준을 결정하기 위한 방법으로서, (a) 시험 시료를 적어도 하나 포획 항체와 접촉시키는 단계로서, 포획 항체가 페리오스틴 또는 페리오스틴의 단편 상 에피토프에 결합하여 포획 항체-페리오스틴 항원 복합체를 형성하는 단계; (b) 포획 항체-페리오스틴 항원 복합체를 검출가능한 표지를 포함하는 적어도 하나의 검출 항체와 접촉시키는 단계로서, 검출 항체가 포획 항체에 의해 결합되지 않은 페리오스틴 상 에피토프에 결합하고 포획 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체를 형성하는 단계; 및 (c) (b)에서 형성된 포획 항체-페리오스틴 항원-검출 항체 복합체 내 검출가능한 표지에 의해 생성된 신호에 기반하여 시험 시료 내 페리오스틴 농도를 결정하는 단계로서, 적어도 하나의 포획 항체가 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하고, 적어도 하나의 검출 항체가 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체를 포함하고 적어도 하나의 포획 항체는 적어도 하나의 검출 항체와 상이한 것인 단계를 포함하는 방법.
- [0449] 조항 185에 있어서, 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체가 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)으로서, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR은 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일 클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일 클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일 클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일함; 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일 클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일 클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호

PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL; 또는 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마에 의해 생성된 항체를 포함하는 방법.

- [0450] 조항 187. 조항 185 또는 186에 있어서, 시험 시료 내 페리오스틴 농도의 직접적 또는 간접적 지표로서 검출 가능한 표지에 의해 생성된 신호를 대조군 또는 교정군 내 페리오스틴 농도의 직접적 또는 간접적 지표로 생성된 신호와 비교하는 단계를 더 포함하는 방법.
- [0451] 조항 188. 조항 187에서, 시험 시료 내 페리오스틴 농도는 대상체가 IL-13 매개 질환 또는 장애가 발달할 위험이 있거나 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가지는지를 평가하거나 결정하기 위해 사용되는 방법.
- [0452] 조항 189. 조항 188에 있어서, 대조군 또는 교정군 내 페리오스틴 농도와 비교하여 증가된 페리오스틴 농도는 대상체가 IL-13 매개 질환 또는 장애를 가진다는 것을 나타내는 것인 방법.
- [0453] 조항 190. 조항 189에서, IL-13 매개 질환 또는 장애가 천식, 특발성 폐섬유증(IPF), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 궤양성 대장염(UC), 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 또는 만성 축농증인 방법.
- [0454] 조항 191. 미국 미생물 보존 센터(ATCC)에 기탁 번호 PTA-120210 하에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5와 동일한 페리오스틴 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체.
- [0455] 조항 192. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 페리오스틴에 대한 결합을 경쟁적으로 저해하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 유도체.
- [0456] 조항 193. 조항 191 또는 조항 192에 있어서, 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3을 가지는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 3개의 경쇄 CDR인 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3을 가지는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하되, 단리된 항체 또는 이의 단편의 CDR이 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 CDR과 동일한 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0457] 조항 194. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 4B4.B11, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 7B5.C4, 또는 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마로부터 생성된 단일클론 항체 3C11.G5의 VH 및 VL과 동일한 VH 및 VL을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0458] 조항 195. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마.
- [0459] 조항 196. 조항 195의 하이브리도마에 의해 생성된 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0460] 조항 197. 기탁 번호 PTA-120210 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120211 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 기탁 번호 PTA-120209 하에 ATCC에 기탁된 하이브리도마, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하이브리도마를 포함하는, 항체를 생성하는 세포 배양물.
- [0461] 조항 198. 조항 197의 항체를 생성하는 세포 배양물에 의해 생성된 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0462] 조항 199. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 중 어느 하나에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체가 인간 페리오스틴의 이소형 1, 2, 3, 4, 7, 및 8을 인식하는 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0463] 조항 200. 조항 191 내지 194, 196, 198, 또는 199에 있어서, 항체 단편이 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fv 단편, 또는 단쇄 항체분자인 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.
- [0464] 조항 201. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 200 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 이에 용

합된 이종 폴리펩티드를 더 포함하는 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.

[0465] 조항 202. 조항 201에 있어서, 이종 폴리펩티드가 안정화 폴리펩티드, 태그, 표지, 또는 이의 조합인 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.

[0466] 조항 203. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 이종 모이어티에 접합된 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.

[0467] 조항 204. 조항 203에 있어서, 이종 모이어티가 펩티드, 단백질, 효소, 지질, 이종 항체 또는 이의 단편, 검출 가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 하나 이상을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체.

[0468] 조항 205. 조항 204에 있어서, 이종 모이어티가 비오틴 또는 루테늄 킬레이트 또는 아크리디늄을 포함하는 항체 또는 이의 단편.

[0469] 조항 206. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 205 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체를 포함하는 조성물.

[0470] 조항 207. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 206 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체의 2종 이상의 조합을 포함하는 조성물.

[0471] 조항 208. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 207 중 어느 하나에 있어서 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체의 항원-결합 모이어티.

[0472] 조항 209. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 208 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체를 암호화하는 단리된 핵산.

[0473] 조항 210. 조항 209의 단리된 핵산을 포함하는 백터.

[0474] 조항 211. 조항 210의 백터를 포함하는 숙주 세포.

[0475] 조항 212. 조항 211에 있어서, 숙주 세포가 원핵 세포인 숙주 세포.

[0476] 조항 213. 조항 212에 있어서, 숙주 세포가 *E. coli*인 숙주 세포.

[0477] 조항 214. 조항 211에 있어서, 숙주 세포가 진핵 세포인 숙주 세포.

[0478] 조항 215. 조항 214에 있어서, 진핵 세포가 원생생물 세포, 동물 세포, 식물 세포, 및 진균 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 숙주 세포.

[0479] 조항 216. 조항 215에 있어서, 동물 세포가 포유동물 세포, 조류 세포, 및 곤충 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 숙주 세포.

[0480] 조항 217. 조항 214에 있어서, 진핵 세포가 CHO 세포, COS 세포, NS0 세포, 또는 효모 세포인 숙주 세포.

[0481] 조항 218. 조항 191 내지 194, 196, 또는 198 내지 208 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 이의 단편 또는 유도체, 조항 209의 단리된 핵산, 조항 210의 백터, 또는 조항 211 내지 217 중 어느 하나의 숙주 세포를 포함하는 키트.

수탁번호

[0482]

기탁기관명 : 미국 미생물 보존 센터(ATCC)

수탁번호 : PTA-120209

수탁일자 : 20130417

기탁기관명 : 미국 미생물 보존 센터(ATCC)

수탁번호 : PTA-120210

수탁일자 : 20130417

기탁기관명 : 미국 미생물 보존 센터(ATCC)

수탁번호 : PTA-120211

수탁일자 : 20130417

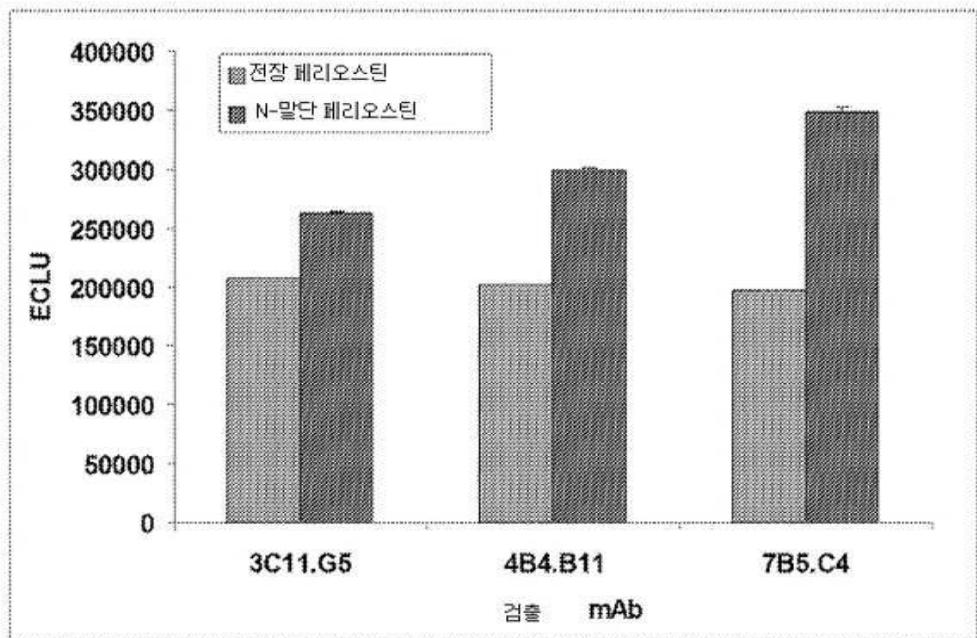
도면**도면1a**

| | | |
|--------|--|-----|
| 페리오스틴1 | MIPFLPMPSLILLLILVNPINANNHYDKILAH3R1RGRDQGPNVCALQQILSTKKYFSTC | 69 |
| 페리오스틴2 | MIPFLPMFSLLLLILVNPINANNHYDKILAH3R1RSPFEGH1QGPNVCALQQILGTYKKYFSTC | 69 |
| 페리오스틴3 | MIPFLPMFTSLLLLLILVNPINANNHYDKILAH3R1PQQGPNVCALQQILGTYKKYFSTC | 69 |
| 페리오스틴4 | MIPFLPMPSLILLLILVNPINANNHYDKILAH3R1RGRDQGPNVCALQQILSTKKYFSTC | 69 |
| N말단 | MNPYDICI LAKSRRIRGRDQGPNVCALQQILGILGTYKKYFSTC | 39 |
| ***** | | |
| 페리오스틴1 | KINWYKKSICGQKTTVLYECCCPGYMMMEGKGCPAVLIDMRYGTYLIGIVGATTTCQRYSDAS | 120 |
| 페리오스틴2 | KINWYKKSICGQKTTVLYECCCPGYMMMEGKGCPAVLIDMRYGTYLIGIVGATTTCQRYSDAS | 120 |
| 페리오스틴3 | KINWYKKSICGQKTTVLYECCCPGYMMMEGKGCPAVLIDMRYGTYLIGIVGATTTCQRYSDAS | 120 |
| 페리오스틴4 | KINWYKKSICGQKTTVLYECCCPGYMMMEGKGCPAVLIDMRYGTYLIGIVGATTTCQRYSDAS | 120 |
| N말단 | KINWYKKSICGQKTTVLYECCCPGYMMMEGKGCPAVLIDMRYGTYLIGIVGATTTCQRYSDAS | 99 |
| ***** | | |
| 페리오스틴1 | KLREEEIEGKGGSFTYFAPPSMEANDNLDSDFIPRGLESNVVELINALSHMINRPMILKILK | 180 |
| 페리오스틴2 | KLREEEIEGKGGSFTYFAPPSNEAWNDLSDDFIPRGLESNVVELINALSHMINRPMILKILK | 180 |
| 페리오스틴3 | KLREEEIEGKGGSFTYFAPPSNEAWNDLSDDFIPRGLESNVVELINALSHMINRPMILKILK | 180 |
| 페리오스틴4 | KLREEEIEGKGGSFTYFAPPSNEAWNDLSDDFIPRGLESNVVELINALSHMINRPMILKILK | 180 |
| N말단 | KLREEEIEGKGGSFTYFAPPSNEAWNDLSDDFIPRGLESNVVELINALSHMINRPMILKILK | 159 |
| ***** | | |
| 페리오스틴1 | NGMIIIPSNYNNLGLFINHYPNQVVTVNCARIINGNQIATNGVNVHIDRVLTQIGTSIQQF | 240 |
| 페리오스틴2 | NGMIIIPSNYNNLGLFINHYPNQVVTVNCARIINGNQIATNGVNVHIDRVLTQIGTSIQQF | 240 |
| 페리오스틴3 | NGMIIIPSNYNNLGLFINHYPNQVVTVNCARIINGNQIATNGVNVHIDRVLTQIGTSIQQF | 240 |
| 페리오스틴4 | NGMIIIPSNYNNLGLFINHYPNQVVTVNCARIINGNQIATNGVNVHIDRVLTQIGTSIQQF | 240 |
| N말단 | NGMIIIPSNYNNLGLFINHYPNQVVTVNCARIINGNQIATNGVNVHIDRVLTQIGTSIQQF | 219 |
| ***** | | |
| 페리오스틴1 | IEAEDDLSFRAAAITSDILEALGRDGHETLIFAPTNIAFEKLPQGVLERIMGDKVASEAL | 300 |
| 페리오스틴2 | IEAEDDLSFRAAAITSDILEALGRDGHETLIFAPTNIAFEKLPQGVLERIMGDKVASEAL | 300 |
| 페리오스틴3 | IEAEDDLSFRAAAITSDILEALGRDGHETLIFAPTNIAFEKLPQGVLERIMGDKVASEAL | 300 |
| 페리오스틴4 | IEAEDDLSFRAAAITSDILEALGRDGHETLIFAPTNIAFEKLPQGVLERIMGDKVASEAL | 300 |
| N말단 | IEAEDDLSFRAAAITSDILEALGRDGHETLIFAPTNIAFEKLPQGVLERIMGDKVASEAL | 279 |
| ***** | | |
| 페리오스틴1 | MKYHILNLTQCSESIMGGAVFETILEGNTIEIGCDGDSITVNGIRMVKKDITVNGVIRL | 360 |
| 페리오스틴2 | MKYHILNLTQCSESIMGGAVFETILEGNTIEIGCDGDSITVNGIRMVKKDITVNGVIRL | 360 |
| 페리오스틴3 | MKYHILNLTQCSESIMGGAVFETILEGNTIEIGCDGDSITVNGIRMVKKDITVNGVIRL | 360 |
| 페리오스틴4 | MKYHILNLTQCSESIMGGAVFETILEGNTIEIGCDGDSITVNGIRMVKKDITVNGVIRL | 360 |
| N말단 | MKYHILNLTQCSESIMGGAVFETILEGNTIEIGCDGDSITVNGIRMVKKDITVNGVIRL | 339 |
| ***** | | |
| 페리오스틴1 | IDQVLIPDQAKQVIELAGKQQTTFTDLVQALGLASALRPGDGETTLLAPVNNAFSDDTLNM | 420 |
| 페리오스틴2 | IDQVLIPDQAKQVIELAGKQQTTFTDLVQALGLASALRPGDGETTLLAPVNNAFSDDTLNM | 420 |
| 페리오스틴3 | IDQVLIPDQAKQVIELAGKQQTTFTDLVQALGLASALRPGDGETTLLAPVNNAFSDDTLNM | 420 |
| 페리오스틴4 | IDQVLIPDQAKQVIELAGKQQTTFTDLVQALGLASALRPGDGETTLLAPVNNAFSDDTLNM | 420 |
| N말단 | IDQVLIPDQAKQVIELAGKQQTTFTDLVQALGLASALRPGDGETTLLAPVNNAFSDDTLNM | 399 |
| ***** | | |

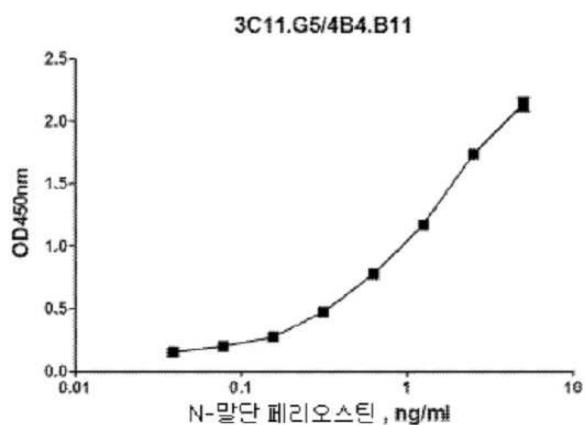
도면1b

| | |
|---|--|
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | DQRLLKLILQNNHILKVKVKGINELYNGQILETIQOKQLAVFVYRTAVCIENSCKEKGSKQG 480 DQRLLKLILQNNHILKVKVKGINELYNGQILETIQGKQLAVFVYRTAVCIENSCKEKGSKQG 480 DQRLLKLILQNNHILKVKVKGINELYNGQILETIQGKQLRVFVYRTAVCIENSCKEKGSKQG 480 DQRLLKLILQNNHILKVKVKGINELYNGQILETIQGKQLRVFVYRTAVCIENSCKEKGSKQG 480 DQRLLKLILQNNHILKVKVKGINELYNGQILETIQGKQLAVFVYRTAVCIENSCKEKGSKQG 480 ***** |
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | RNGATHILFREIIKPAEKSLHEKLMQDKRFSTTILSILEAAILKELLTQPGDWTLFVPTNDA 540 RNGATHILFREIIKPAEKSLHEKLMQDKRFSTTILSILEAAILKELLTQPGDWTLFVPTNDA 540 RNGATHILFREIIKPAEKSLHEKLMQDKRFSTTILSILEAAILKELLTQPGDWTLFVPTNDA 540 RNGATHILFREIIKPAEKSLHEKLMQDKRFSTTILSILEAAILKELLTQPGDWTLFVPTNDA 540 RNGATHILFREIIKPAEKSLHEKLMQDKRFSTTILSILEAAILKELLTQPGDWTLFVPTNDA 540 ***** |
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | FKGMTCSEEKETILIRDKNALQNIILYHILTPGVFTIKGKFPGNITNLKTTQGSKIFLKEVND 600 FKGMTCSEEKETILIRDKNALQNIILYHILTPGVFTIKGKFPGNITNLKTTQGSKIFLKEVND 600 FKGMTCSEEKETILIRDKNALQNIILYHILTPGVFTIKGKFPGNITNLKTTQGSKIFLKEVND 600 FKGMTCSEEKETILIRDKNALQNIILYHILTPGVFTIKGKFPGNITNLKTTQGSKIFLKEVND 600 FKGMTCSEEKETILIRDKNALQNIILYHILTPGVFTIKGKFPGNITNLKTTQGSKIFLKEVND 600 ***** |
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | TLIVNEELKSKEDIMTTNGVIRVVDKLLYPADTPVGNDQQLLEILAKLLIKYIQIKFVRGST 660 TLIVNEELKSKEDIMTTNGVIRVVDKLLYPADTPVGNDQQLLEILAKLLIKYIQIKFVRGST 660 TLIVNEELKSKEDIMTTNGVIRVVDKLLYPADTPVGNDQQLLEILAKLLIKYIQIKFVRGST 660 TLIVNEELKSKEDIMTTNGVIRVVDKLLYPADTPVGNDQQLLEILAKLLIKYIQIKFVRGST 660 TLIVNEELKSKEDIMTTNGVIRVVDKLLYPADTPVGNDQQLLEILAKLLIKYIQIKFVRGST 660 ***** |
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | FKEIPVTVYTTKIELTKVUEPKIKVIEGEGEPEPLIKEGETI 720 FKEIPVTVYK----- 670 FKEIPVTVYR----- 693 FKEIPVTVYK----- 670 FKEIPVTVYK----- 649 ***** |
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | TEVINGEPIKKYTKIIDGVPVEITEKETREEKIIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLL 780 -----PIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREEKIIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLL 723 TEVINGEPLIEKYTKIIDGVPVEITEKETREEKIIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLL 763 -----PIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREEKIIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLL 723 -----EQQGNNNNHNE----- 659 ***** |
| 페리오스틴1 페리오스틴2 페리오스틴3 페리오스틴4 N일단 | QEEVTKVTKFIEGGDKLFDDEIKRLLQGDTTPVKLQANKKVQGSRRRLRGRSQ 834 QEEVTKVTKFIEGGDKLFDDEIKRLLQGDTTPVKLQANKKVQGSRRRLRGRSQ 778 QED-----TFVFLQANKKVQGSRRRLRGRSQ 761 QED-----TPVKLQANKKVQGSRRRLRGRSQ 751 |

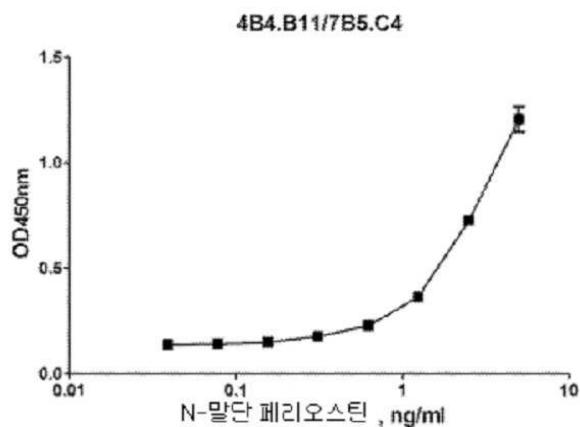
도면2a



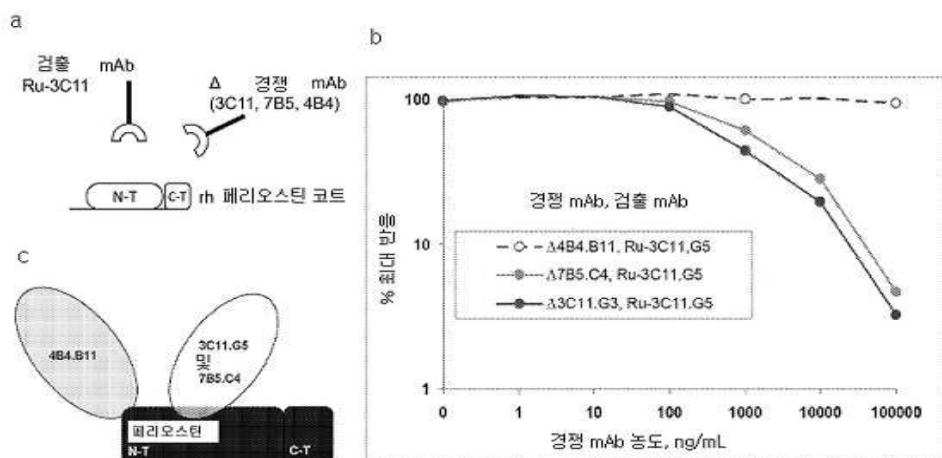
도면2b



도면2c

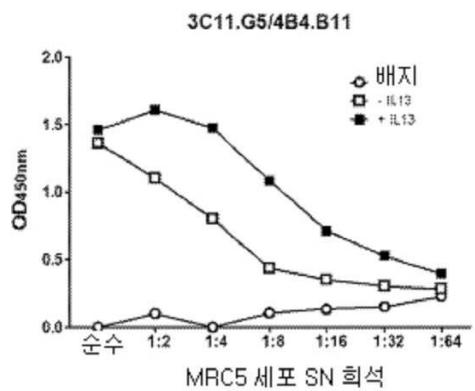


도면3

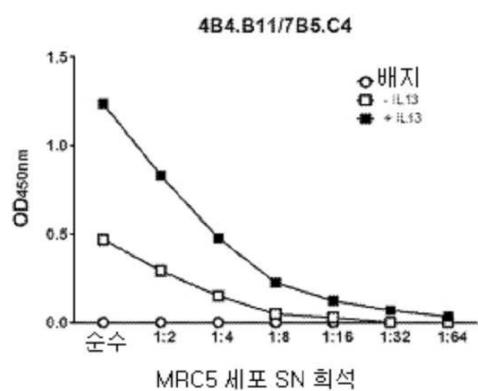


7B5.C4 및 3C11.G5 항체는 경쟁적 저해제이다.

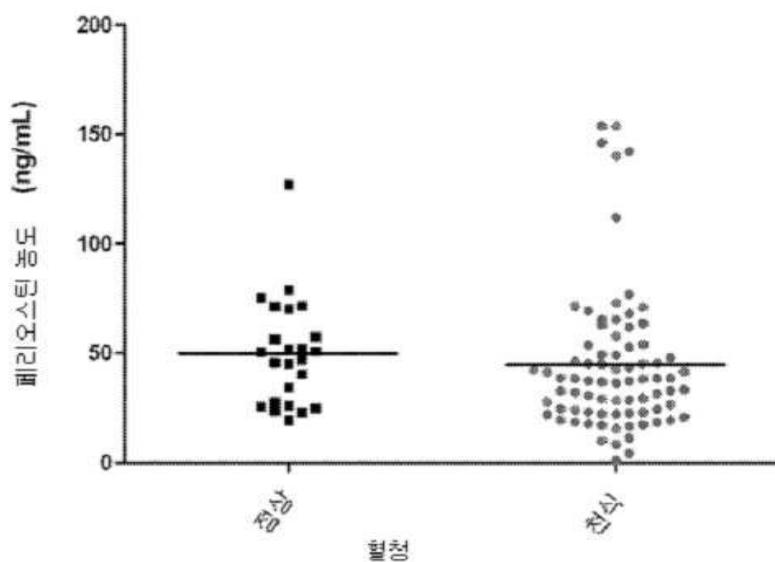
도면4a



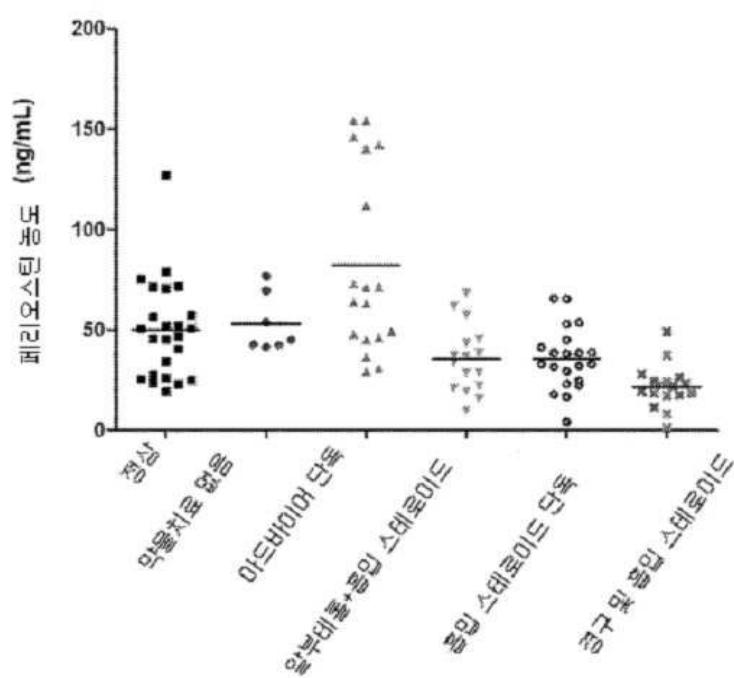
도면4b



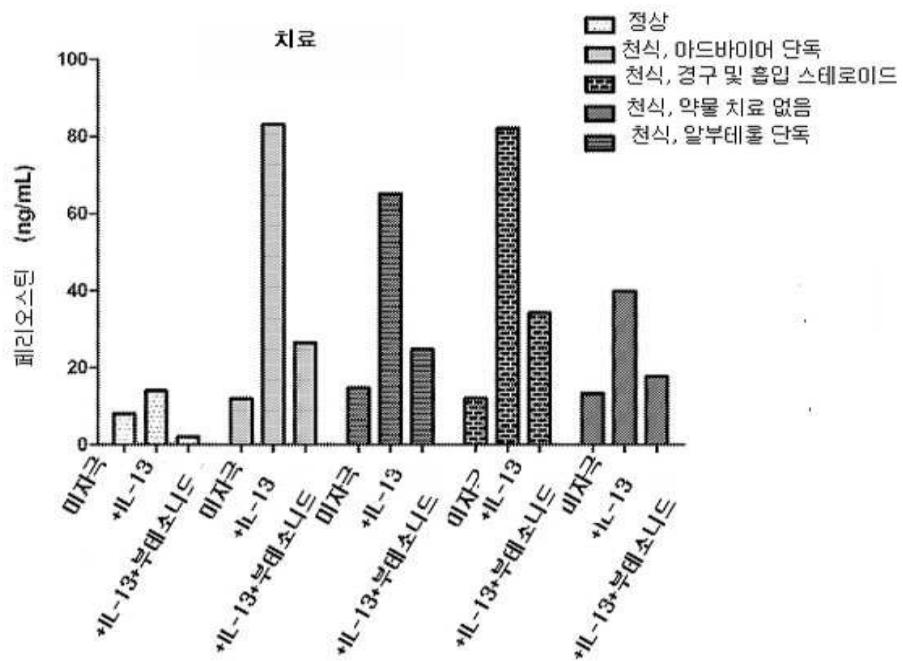
도면5a



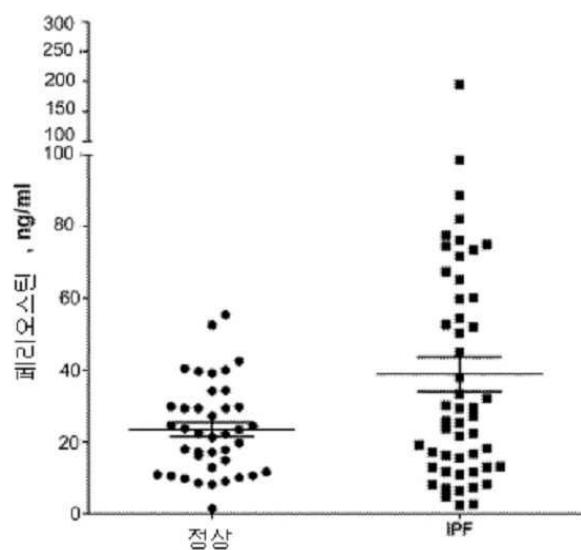
도면5b



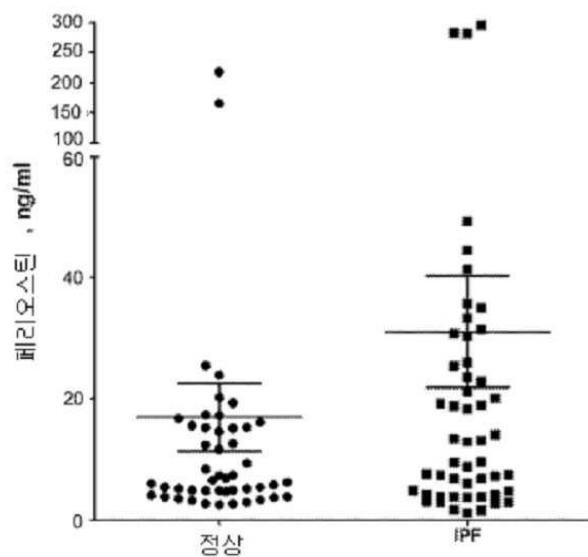
도면6



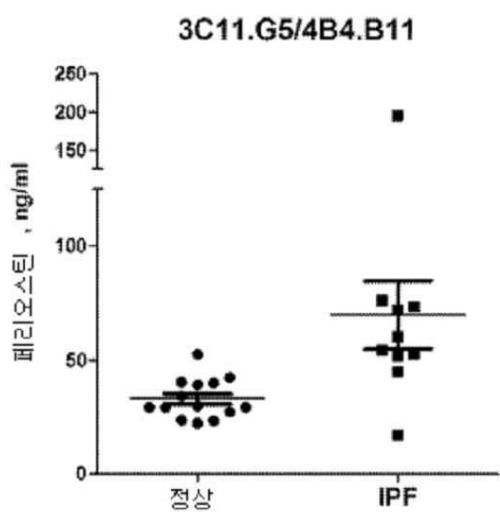
도면7a



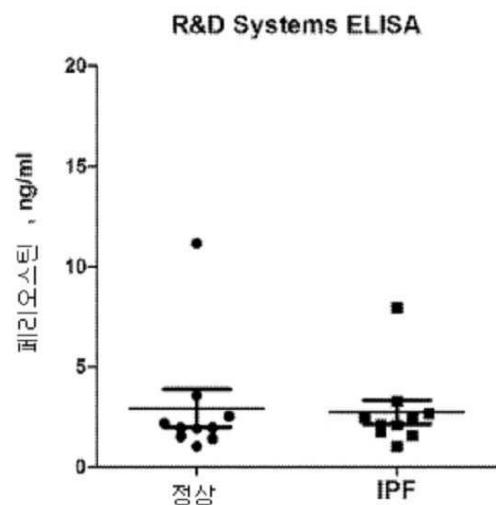
도면7b



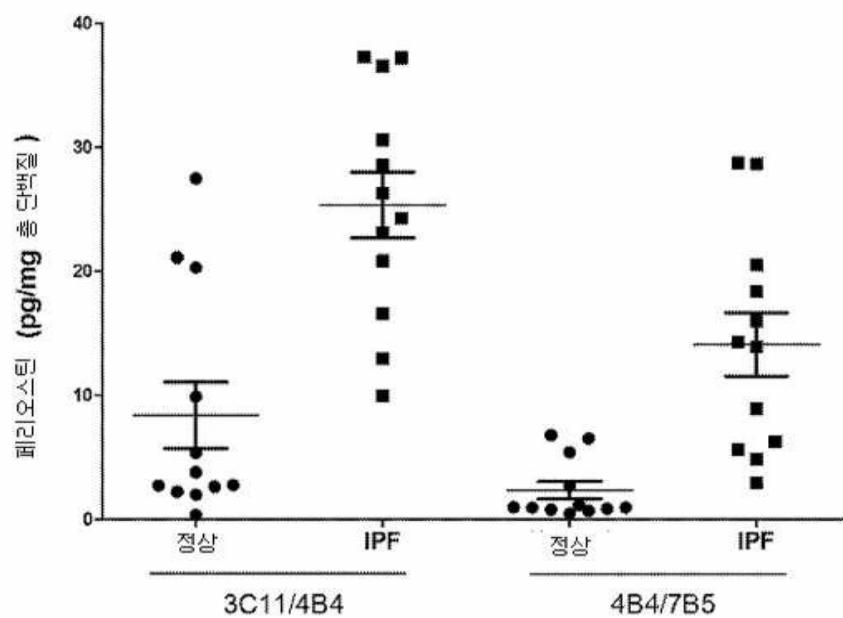
도면7c



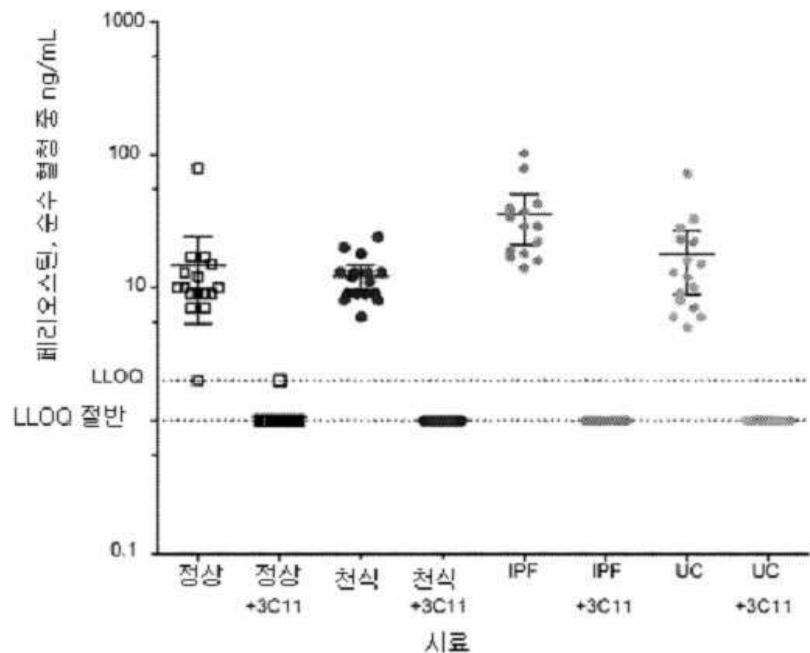
도면7d



도면8

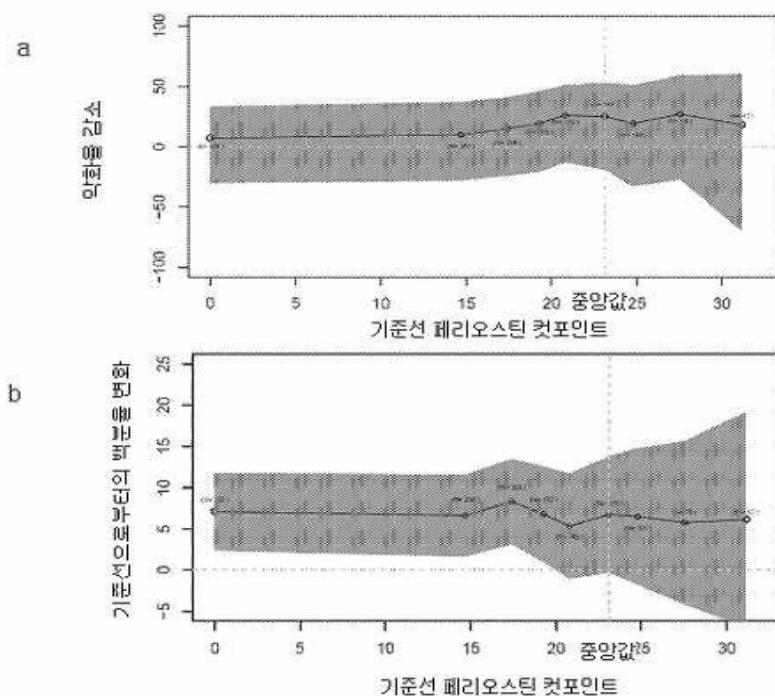


도면9

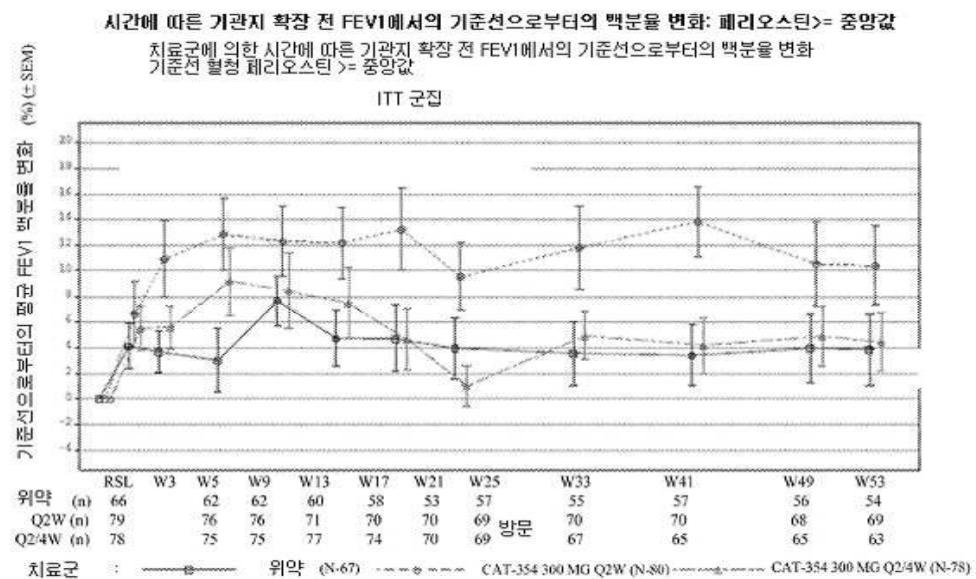


도면10

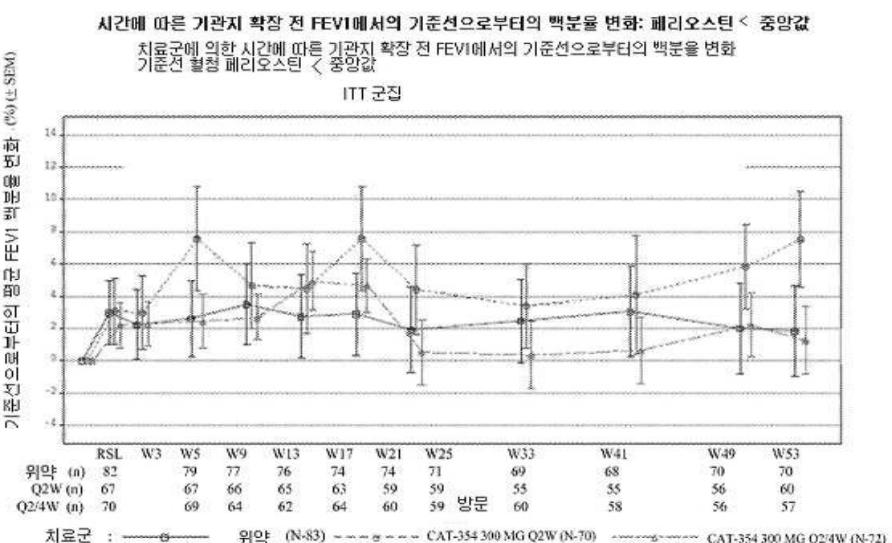
기준선 헬철 페리오스틴 수준에 의한 53주에서 환자에 대한 천식 악화율 감소 및 기관지 확장 전 FEV1에서 기준선으로부터의 평균 백분율 변화(트릴로카니발 Q2W 대 위약)



도면11a



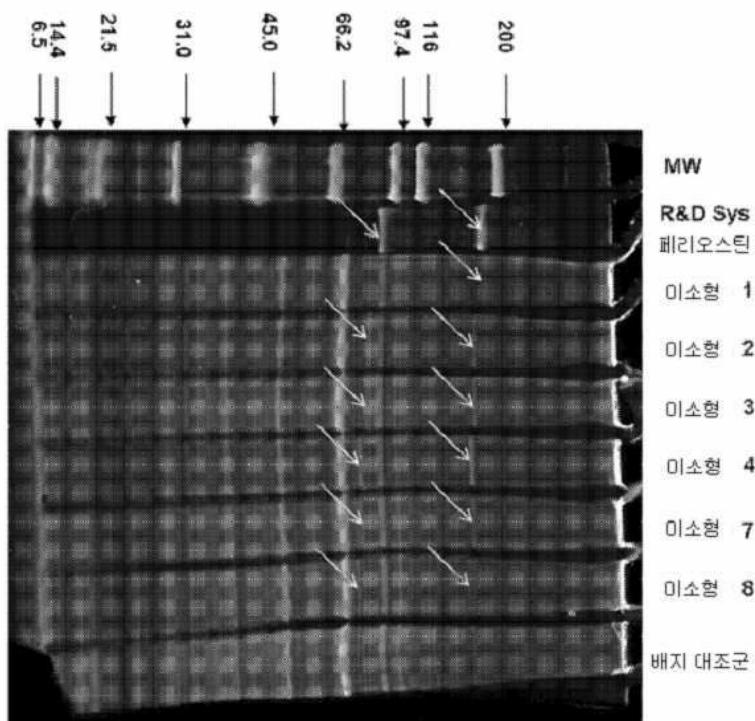
도면11b



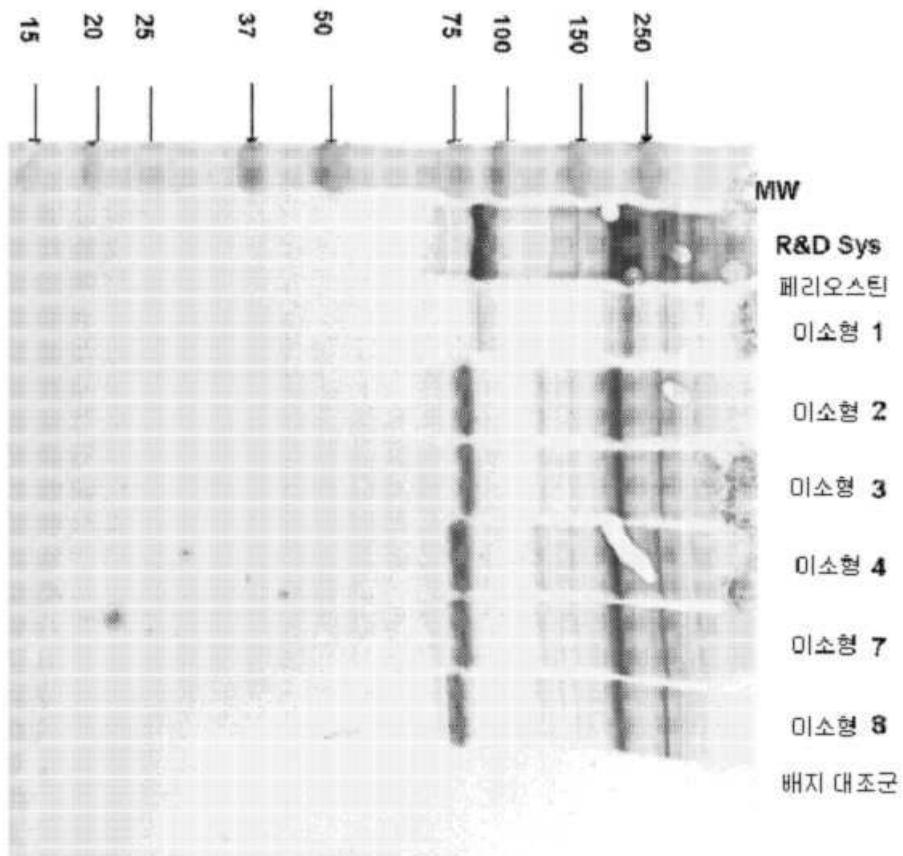
도면12

| | | | | | | | | |
|-------|------|-------|----|----|----|----|----|-------|
| 미소형 1 | 1-13 | 14-16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22-23 |
| 미소형 2 | 1-13 | 14-16 | | | 19 | 20 | 21 | 22-23 |
| 미소형 3 | 1-13 | 14-16 | | 18 | 19 | 20 | | 22-23 |
| 미소형 4 | 1-13 | 14-16 | | | 19 | 20 | | 22-23 |
| 미소형 7 | 1-13 | 14-16 | | | | 20 | 21 | 22-23 |
| 미소형 8 | 1-13 | 14-16 | | | | 20 | | 22-23 |

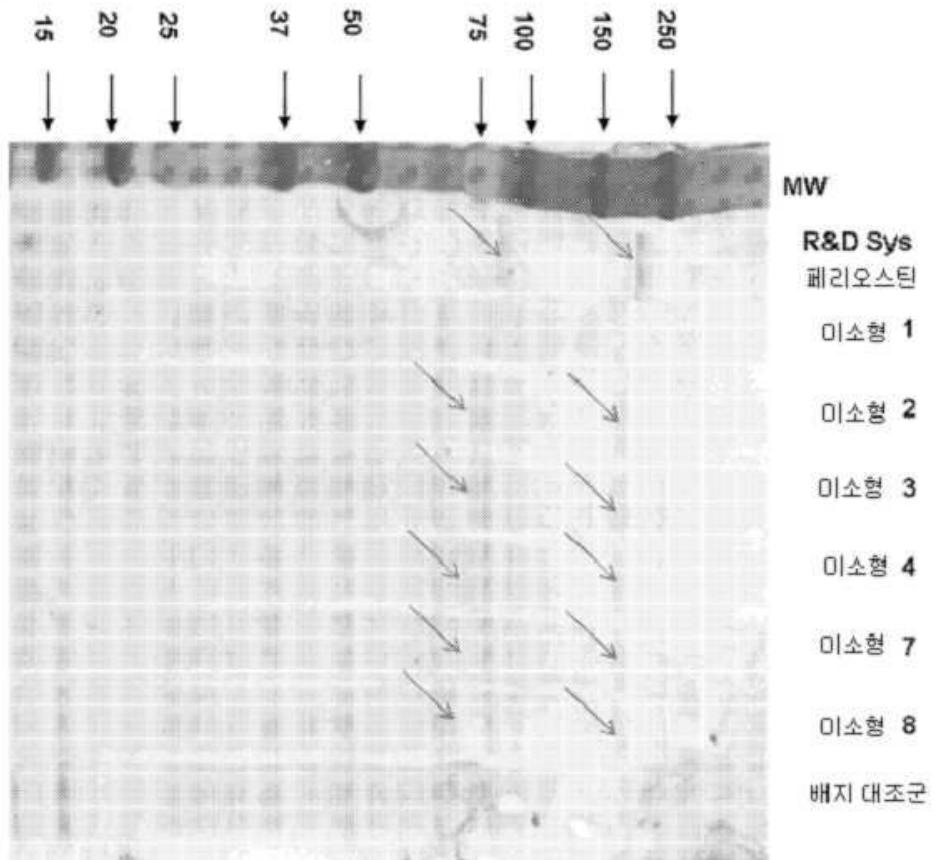
도면13



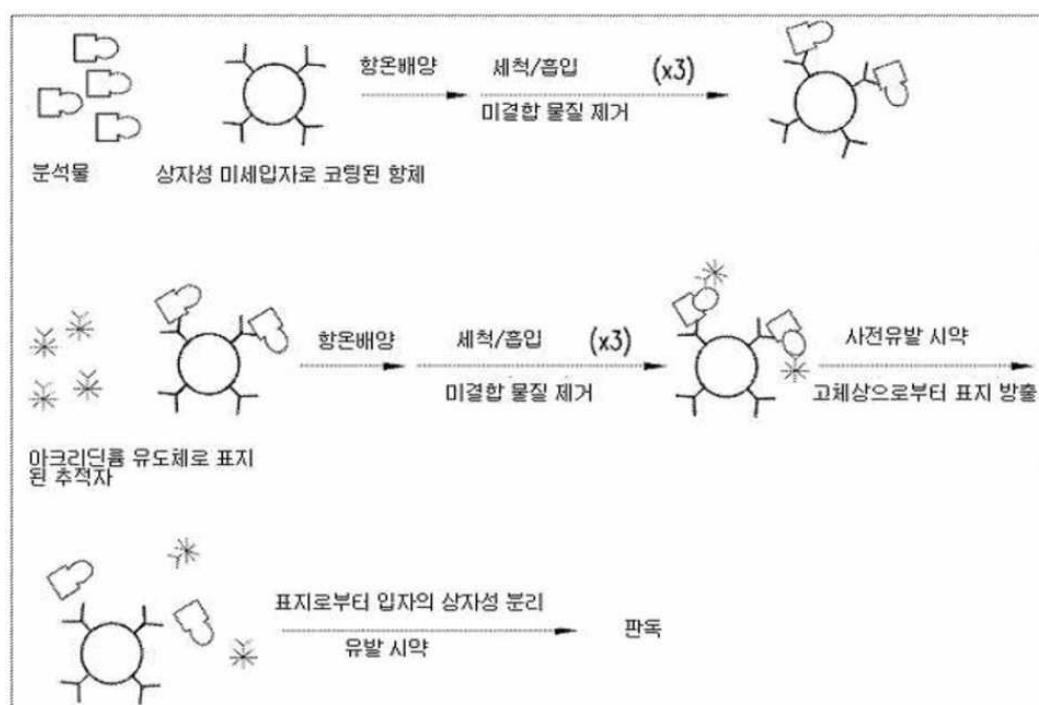
도면14a



도면 14b



도면15



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ABBOTT LABORATORIES

<120> NOVEL ASSAY TO DETECT HUMAN PERIOSTIN

<130> 029996-1906-W000 & W001

<140> New PCT International Patent Application

<141> 2015-02-05

<150> US 61/936,967

<151> 2014-02-07

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 836

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val

1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser

20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln

35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr

50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys

65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu

85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr

100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly

115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn

130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val

305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp

325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val

340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp

355 360 365

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 |
| Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp | | |
| 385 | 390 | 395 |
| 395 400 | | |
| Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Leu Glu Thr Ile Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr | | |
| 450 | 455 | 460 |
| Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly | | |
| 465 | 470 | 475 |
| 475 480 | | |
| Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu | | |
| 485 | 490 | 495 |
| Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe | | |
| 500 | 505 | 510 |
| Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro | | |
| 515 | 520 | 525 |
| Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met | | |
| 530 | 535 | 540 |
| 540 545 | | |
| Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln | | |
| 545 | 550 | 555 |
| 555 560 | | |
| Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly | | |
| 565 | 570 | 575 |
| 575 580 | | |
| Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys | | |
| 580 | 585 | 590 |
| 590 595 | | |
| Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys | | |
| 595 | 600 | 605 |
| 605 610 | | |
| Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val | | |
| 610 | 615 | 620 |

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
 625 630 635 640
 Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
 645 650 655

 Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys
 660 665 670
 Ile Ile Thr Lys Val Val Glu Pro Lys Ile Lys Val Ile Glu Gly Ser
 675 680 685
 Leu Gln Pro Ile Ile Lys Thr Glu Gly Pro Thr Leu Thr Lys Val Lys
 690 695 700
 Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile
 705 710 715 720

 Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile
 725 730 735
 Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu
 740 745 750
 Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly
 755 760 765
 Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val
 770 775 780

 Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Asp Gly His Leu Phe Glu
 785 790 795 800
 Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys
 805 810 815
 Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu
 820 825 830
 Gly Arg Ser Gln
 835
 <210> 2
 <211> 779
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val

1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser

20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln

35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr

50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys

65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu

85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr

100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly

115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn

130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
 245 250 255
 Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
 260 265 270
 Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
 275 280 285
 Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
 290 295 300
 Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
 305 310 315 320
 Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
 325 330 335
 Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
 340 345 350
 Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
 355 360 365
 Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
 370 375 380
 Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
 385 390 395 400
 Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
 405 410 415
 Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430
 Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445
 Leu Glu Thr Ile Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460
 Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu

| | | |
|---|-----|-----|
| 485 | 490 | 495 |
| Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe | | |
| 500 | 505 | 510 |
| Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro | | |
| | | |
| 515 | 520 | 525 |
| Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met | | |
| 530 | 535 | 540 |
| Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln | | |
| 545 | 550 | 555 |
| Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly | | |
| 565 | 570 | 575 |
| Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys | | |
| | | |
| 580 | 585 | 590 |
| Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys | | |
| 595 | 600 | 605 |
| Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val | | |
| 610 | 615 | 620 |
| Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu | | |
| 625 | 630 | 635 |
| Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val | | |
| | | |
| 645 | 650 | 655 |
| Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Lys Pro Ile | | |
| 660 | 665 | 670 |
| Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr | | |
| 675 | 680 | 685 |
| Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys | | |
| 690 | 695 | 700 |
| Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys | | |
| | | |
| 705 | 710 | 715 |
| Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly | | |
| 725 | 730 | 735 |

Gly Asp Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln
 740 745 750

Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly
 755 760 765

Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln
 770 775

<210> 3

<211> 781

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val
 1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
 20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln
 35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr

50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
 65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
 85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
 100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly

115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
 130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

| | | |
|---|-----|-----|
| 165 | 170 | 175 |
| Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu | | |
| | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys | | |
| | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His | | |
| | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe | | |
| | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr | | |
| | | |
| | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe | | |
| | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu | | |
| | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His | | |
| | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val | | |
| | | |
| | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp | | |
| | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val | | |
| | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp | | |
| | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe | | |
| | | |
| | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp | | |
| | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp | | |
| | | |
| 405 | 410 | 415 |

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430
 Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445
 Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460
 Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
 485 490 495
 Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
 500 505 510
 Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
 515 520 525
 Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
 530 535 540
 Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
 545 550 555 560
 Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
 565 570 575
 Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
 580 585 590
 Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
 595 600 605
 Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
 610 615 620
 Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
 625 630 635 640
 Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
 645 650 655
 Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Arg Pro Thr

| | | |
|---|-----|-----|
| 660 | 665 | 670 |
| Leu Thr Lys Val Lys Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys | | |
| 675 | 680 | 685 |
| Glu Gly Glu Thr Ile Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys | | |
| | | |
| 690 | 695 | 700 |
| Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys | | |
| 705 | 710 | 715 |
| Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr | | |
| 725 | 730 | 735 |
| Arg Ile Ser Thr Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu | | |
| 740 | 745 | 750 |
| Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val | | |
| | | |
| 755 | 760 | 765 |
| Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln | | |
| 770 | 775 | 780 |
| <210> 4 | | |
| <211> 751 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <400> 4 | | |
| Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val | | |
| 1 | 5 | 10 |
| Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser | | |
| 20 | 25 | 30 |
| Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln | | |
| | | |
| 35 | 40 | 45 |
| Ile Leu Gly Thr Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu | | |
| 85 | 90 | 95 |

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr

100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly

115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn

130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val

305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp

325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val

| | | |
|---|-----|-----|
| 340 | 345 | 350 |
| Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp | | |
| | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp | | |
| 385 | 390 | 395 |
| 395 | | |
| Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His | | |
| | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gln Ile | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr | | |
| 450 | 455 | 460 |
| 460 | | |
| Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly | | |
| 465 | 470 | 475 |
| 475 | | |
| Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu | | |
| | | |
| 485 | 490 | 495 |
| Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe | | |
| 500 | 505 | 510 |
| 510 | | |
| Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro | | |
| 515 | 520 | 525 |
| 525 | | |
| Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met | | |
| 530 | 535 | 540 |
| 540 | | |
| Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln | | |
| | | |
| 545 | 550 | 555 |
| 555 | | |
| Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly | | |
| 565 | 570 | 575 |
| 575 | | |
| Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys | | |
| 580 | 585 | 590 |
| 590 | | |

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

595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val

610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu

625 630 635 640

Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val

645 650 655

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

660 665 670

Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr

675 680 685

Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys

690 695 700

Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys

705 710 715 720

Lys Leu Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys

725 730 735

Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln

740 745 750

<210> 5

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mature N-terminal region common to the four periostin isoforms

<400> 5

Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser Arg Ile Arg Gly Arg

1 5 10 15

Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys

20 25 30

Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys

| | | |
|---|-----|-----|
| 35 | 40 | 45 |
| Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Gln Arg Tyr Ser | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr | | |
| | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu | | |
| 130 | 135 | 140 |
| His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys Asn | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe Ile Asn | | |
| | | |
| 165 | 170 | 175 |
| His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys Ala Arg Ile Ile His | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His Val Ile Asp Arg Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe Ile Glu Ala Glu Asp | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr Ser Asp Ile Leu Glu | | |
| | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe Ala Pro Thr Asn Glu | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu Arg Ile Met Gly Asp | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu | | |
| 275 | 280 | 285 |

Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu

| | | |
|---|-----|-----|
| 290 | 295 | 300 |
| Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met Asp | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His Ile Leu Lys Val Lys | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Glu Thr Ile Gly | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala Val Cys Ile Glu | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly Arg Asn Gly Ala Ile | | |
| 450 | 455 | 460 |
| His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu Lys Ser Leu His Glu | | |
| 465 | 470 | 475 |
| Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu | | |
| 485 | 490 | 495 |
| Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu | | |
| 500 | 505 | 510 |
| Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys | | |
| 515 | 520 | 525 |
| Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr | | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 530 | 535 | 540 | |
| His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val | | | |
| 545 | 550 | 555 | 560 |
| Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu | | | |
| 565 | 570 | 575 | |
| Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp | | | |
| 580 | 585 | 590 | |
| Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr | | | |
| 595 | 600 | 605 | |
| Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn | | | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 610 | 615 | 620 | |
| Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr Phe | | | |
| 625 | 630 | 635 | 640 |
| Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Gly Gly Ser Gly Gly His His His | | | |
| 645 | 650 | 655 | |
| His His His | | | |

<210> 6
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(445)
 <223> Lebrikizumab Heavy chain
 <400> 6

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

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

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 7

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(218)

<223> Lebrikizumab Light chain

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

| | | |
|---|-----|-----|
| 50 | 55 | 60 |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln | | |
| | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser | | |
| 145 | 150 | 155 |
| 160 | | |
| Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys | | |
| | | |
| 180 | 185 | 190 |
| His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys | | |
| 210 | 215 | |
| <210> 8 | | |
| <211> 122 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| <220><221> MISC_FEATURE | | |
| <222> (1)..(122) | | |
| <223> Tralokinumab Heavy chain | | |
| <400> 8 | | |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala | | |

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp

100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 9

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(108)

<223> Tralokinumab Light chain

<400> 9

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 10

<211> 2563

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

ggcgcgccgc accatgattc ccttttacc catgtttct ctactattgc tgcttattgt 60

taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatctg gctcatagtc gtatcagggg 120

tcgggaccaa gcccuaatg tctgtgcct tcaacagatt ttgggacca aaaagaaata 180

cttcagcaact tgaagaact ggtataaaaa gtcacatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt 240

atatgaatgt tgcctgggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagttt 300

gcccatttgc acatgtttagt gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgccgccta 360

ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgaggaaag ggatccttca cttactttgc 420

accgagtaat gaggcttggg acaacttggg ttctgatatc ctagaggtt tggagagcaa 480

cgtgaatgtt gaattactga atgcattaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgc 540

caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttg ggctttcat 600

taaccattat cctaattgggg ttgtcaactgt taattgtgct cgaatcatcc atggaaacca 660

gattgcaaca aatgggtttg tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggcaccc 720

aattcaagac ttcatgttgg cagaagatga ctttcatct ttttagagcag ctgcacac 780

atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggctacttc acactcttgc ctccaccaa 840

tgaggctttt gagaaacttc cacgagggtgt cctagaaagg atcatggag acaaagtggc 900

ttccgaagct ttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtggtctg agtctattat 960

gggaggagca gtcttgaga cgctggagg aaatacaatt gagataggat gtgacggta 1020

cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg 1080

tgtgatccat ttgattgtatc aggtcctaat tcctgattct gccaaacaag ttattgagct 1140

ggctggaaaa cagcaaacca cttcacgga tcttggcc caattaggct tggcatctgc 1200

| | |
|---|------|
| tctgaggcca gatggagaat acactttgt ggcacctgt aataatgcat tttctgtatga | 1260 |
| tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt | 1320 |
| aaaagttggc cttaatgagc tttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca | 1380 |

| | |
|--|------|
| gctcagagtc ttctatatac gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg | 1440 |
| gagtaagcaa gggagaaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga | 1500 |
| gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgctt agcaccttcc tcagcctact | 1560 |
| tgaagctgca gacttggaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtcc | 1620 |
| aaccaatgat gctttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacggacaa | 1680 |
| aatgctttt caaaacatca ttcttatca cctgacacca ggagtttca ttggaaaagg | 1740 |
| atttgaacct ggtgttacta acatttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa | 1800 |

| | |
|--|------|
| agaagtaaat gatacacttc tggtaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac | 1860 |
| aacaaatggt gtaattcatg ttgttagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg | 1920 |
| aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagttgt | 1980 |
| tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat acaactaaaa ttataaccaa | 2040 |
| agttgtggaa ccaaaaatta aagtgttga aggcatctt cagccttata tcaaaactga | 2100 |
| aggacccaca ctaacaaaag tcaaaattga aggtgaacct gaattcagac tgatataaga | 2160 |
| aggtgaaaca ataactgaag tgatccatgg agagccaatt attaaaaat acaccaaaat | 2220 |

| | |
|--|------|
| cattgatgga gtgcctgtgg aaataactga aaaagagaca cgagaagaac gaatcattac | 2280 |
| aggtcctgaa ataaaataca ctaggatttc tactggaggt ggagaaacag aagaaactct | 2340 |
| gaagaaattt ttacaagaag aggtcaccaa ggtcaccaa ttcatgttgaag gtgggtatgg | 2400 |
| tcattttttt gaagatgaag aaattaaaag actgcttcag ggagacacac ccgtgaggaa | 2460 |
| gttgcagcc aacaaaaaaag ttcaaggatc tagaagacga ttaagggaaag gtcgttctca | 2520 |
| ggggcttggc tcaggacacc atcatcacca tcatcaccac taa | 2563 |

<210> 11

<211> 2392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

| | |
|--|-----|
| ggcgccgc accatgattc ctttttacc catgtttct ctactattgc tgcttattgt | 60 |
| taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatctg gctcatagtc gtatcagggg | 120 |
| tcgggaccaa gcccataatg tctgtgccct tcaacagatt ttggcacca aaaagaata | 180 |

| | |
|---|------|
| cttcagcaact tctaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt | 240 |
| atatgaatgt tgcctgggtt atatgagaat ggaaggaaatg aaaggctgcc cagcagtttt | 300 |
| gcccattgac catgttatg gcactctggg catcgtggaa gccaccacaa cgcagcgcta | 360 |
| ttctgaccc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccctca cttactttgc | 420 |
| accgagtaat gaggctggg acaacttggaa ttctgatatac cgtagagggtt tggagagcaa | 480 |
| cgtgaatgtt gaattactga atgcatttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac | 540 |
| caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggctttcat | 600 |
| taaccattat cctaattgggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atggaaacca | 660 |
| gattgcaaca aatgggttgc tccatgtcat tgaccgtgtt cttacacaaa ttggcaccc | 720 |
| aattcaagac ttcatgttgaag cagaagatga ctttcatct ttttagagcag ctgccccatcac | 780 |
| atcgacata ttggaggccc ttggaaagaga cggtcacttc acacttttgc ctccaccaa | 840 |
| tgaggctttt gagaacttc cacgagggtt cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc | 900 |
| ttccgaagct ctatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgtctg agtctattat | 960 |
| gggaggagca gtcatttggaa cgttggaaagg aaatacaatt gagataggat gtgacggtga | 1020 |
| cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatgggtt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg | 1080 |
| tgtatccat ttgattgtatc aggtcctaattt tcctgattct gccaacaag ttattgagct | 1140 |
| ggctggaaaa cagcaacca ctttcacggaa tcttggcc caattaggct tggcatctgc | 1200 |
| tctgaggcca gatggagaat acactttgtt ggcacccgtt aataatgtcat tttctgtat | 1260 |
| tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt | 1320 |
| aaaagttggc cttatgagc ttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaacaa | 1380 |
| gctcagagtc ttcttatatc gtacagctgt ctgcatttgc aattcatgc tggagaaagg | 1440 |
| gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgatca catattccgc gagatcatca agccagcaga | 1500 |
| gaaatccctc catgaaaatgtt taaaacaaga taagcgctt agcaccccttc tcagccact | 1560 |
| tgaagctgca gacttggaaag agctcctgac acaacccgtt gactggacat tatttgc | 1620 |
| aaccaatgtat gcttttaagg gaatgacttag tgaagaaaaa gaaattctga tacggacaa | 1680 |
| aaatgctttt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagtttca ttggaaaaagg | 1740 |
| atttgaacctt gggtttacta acattttaaa gaccacacaa ggaagaaaaa tctttctgaa | 1800 |
| agaagtaaat gatacacttc tgggtaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac | 1860 |
| aacaaatgggtt gtaattcatg ttgttagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg | 1920 |
| aaatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaataaaa tacatccaaa ttaagttgtt | 1980 |
| tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgtt gactgtctat aagccaaatataa ttaaaaata | 2040 |

| | |
|---|------|
| caccaaaaatc attgatggag tgcctgtgga aataactgaa aaagagacac gagaagaacg | 2100 |
| aatcattaca ggtcctgaaa taaaatacac taggatttct actggaggtg gagaaacaga | 2160 |
| agaaaactctg aagaaattgt tacaagaaga ggtcaccaag gtcaccaat tcattgaagg | 2220 |
| tggtgatggt catttatttgc aagatgaaga aattaaaaga ctgcttcagg gagacacacc | 2280 |
| cgtgaggaag ttgcaagcca acaaaaaagt tcaaggatct agaagacgtat aaggaaagg | 2340 |
| tcgttctcag gggctggct caggacacca tcatcaccat catcaccact aa | 2392 |
| <210> 12 | |
| <211> 2398 | |
| <212> DNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 12 | |
| ggcgcgcgc accatgattc ctttttacc catgtttct ctactattgc tgcttattgt | 60 |
| taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatcttgc gtcataatgc gtatcagggg | 120 |
| tcgggaccaa gcccataatgt tctgtccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata | 180 |
| cttcagcaact tgaagaact ggtataaaaa gtcacatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt | 240 |
| atatgaatgt tgcctgggtt atatgagaat ggaaggaaatg aaaggctgcc cagcagttt | 300 |
| gcccatttgc acatgtttagt gcaactctggg catcgtggga gccaccacaa cgccgccta | 360 |
| ttctgacgcc tcaaaaactga gggaggagat cgaggaaag ggatccttca cttactttgc | 420 |
| accgagtaat gaggcttggg acaacttggaa ttctgtatc ctagaggtt tggagagcaa | 480 |
| cgtgaatgtt gaattactga atgcatttaca tagtccatg attaataaga gaatgttgc | 540 |
| caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggctttcat | 600 |
| taaccattat cctaattgggg ttgtcactgt taattgtgt cgaatcatcc atggaaacca | 660 |
| gattgcaaca aatgggtttg tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggcaccc | 720 |
| aattcaagac ttcatgttgc cagaagatga ctttcatct ttttagagcag ctgcacac | 780 |
| atcggacata ttggaggccc ttggaaagaga cggctacttc acactcttgc ctccaccaa | 840 |
| tgaggctttt gagaacttc cacgaggtgt cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc | 900 |
| ttccgaagct ctatgttgc accacatctt aaatacttc cagttgttgc agtctattat | 960 |
| ggggggggca gtctttgaga cgctggaggaa aataacaatt gagataggat gtgacgggtga | 1020 |
| cagtataaca gtaaatggaa taaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg | 1080 |
| tgtgatccat ttgttgcatttgc aggtcctaat tcctgttgc acactcttgc ttattgtgt | 1140 |
| ggctggaaaa cagcaacca ctttcacggaa tcttgcgttcc caattaggct tggcatctgc | 1200 |

| | |
|--|------|
| tctgaggcca gatggagaat acactttgt ggcacctgt aataatgcat tttctgtatga | 1260 |
| tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt | 1320 |
| | |
| aaaagttggc ctaatgagc tttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca | 1380 |
| gctcagagtc ttctatcgtatcgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg | 1440 |
| gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga | 1500 |
| gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgctt agcaccttcc tcagcctact | 1560 |
| tgaagctgca gacttggaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgcc | 1620 |
| aaccaatgat gctttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacggacaa | 1680 |
| aaatgctt caaaacatca ttcttatca cctgacacca ggagtttca ttggaaaagg | 1740 |
| | |
| atttgaacct ggttacta acatttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa | 1800 |
| agaagtaaat gatacacttc tggtaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac | 1860 |
| aacaaatggt gtaattcatg ttgttagataa actccttat ccagcagaca cacctgttgg | 1920 |
| aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagttgt | 1980 |
| tcgtggtagc accttcaaag aaatcccgt gactgtctat agacccacac taacaaaagt | 2040 |
| caaaattgaa ggtgaacctg aattcagact gattaaagaa ggtgaaacaa taactgaagt | 2100 |
| gatccatgga gagccaatta taaaaata caccaaaatc attgatggag tgcctgtgga | 2160 |
| | |
| aataactgaa aaagagacac gagaagaacg aatcattaca ggtcctgaaa taaaatacac | 2220 |
| taggatttct actggaggtg gagaacaga agaaactctg aagaaattgt tacaagaaga | 2280 |
| cacacccgtg aggaagttgc aagccaacaa aaaagttcaa ggatctagaa gacgattaag | 2340 |
| ggaaggtcgt tctcagggt ctggctcagg acaccatcat caccatcatc accactaa | 2398 |
| <210> 13 | |
| <211> 2308 | |
| <212> DNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 13 | |
| ggcgcgcgc accatgattc ctttttacc catgtttct ctactattgc tgcttattgt | 60 |
| taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatctg gctcatagtc gtatcagggg | 120 |
| | |
| tcgggaccaa ggcaccaatg tctgtgcct tcaacagatt ttgggacca aaaagaaata | 180 |
| cttcagcaact tggataaaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt | 240 |
| atatgaatgt tgcctgggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagttt | 300 |
| gcccattgac catgtttatg gcactctggg catcgtggaa gccaccacaa cgccagcgcta | 360 |

| | |
|--|------|
| ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccttca cttactttgc | 420 |
| accgagataat gaggcttggg acaacttgg a ttctgatatc cgtagaggtt tggagagcaa | 480 |
| cgtgaatgtt gaattactga atgcttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgc | 540 |
| | |
| caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttg ggctttcat | 600 |
| taaccattat cctaattgggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atggaaacca | 660 |
| gattgcaaca aatgggtttg tccatgtcat tgaccgtgt cttacacaaa ttggcaccc | 720 |
| aattcaagac ttcatgttgaag cagaagatga cctttcatct ttttagagcag ctgccccatcac | 780 |
| atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactcttgc ctcccacaa | 840 |
| tgaggctttt gagaacttc cacgagggtt cctagaaagg atcatggag acaaagtggc | 900 |
| ttccgaagct ctatgaagt accacatctt aaatacttc cagtgttctg agtctattat | 960 |
| | |
| gggaggagca gtcttgaga cgcttggaaagg aaatacaatt gagataggat gtgacggta | 1020 |
| cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg | 1080 |
| tgtgatccat ttgattgatc aggtccta at tcctgattct gccaaacaag ttattgagct | 1140 |
| ggctggaaaa cagcaacca cttcacgga tcttggcc caattaggct tggcatctgc | 1200 |
| tctgaggcca gatggagaat acactttgtt ggcacctgt aataatgcat tttctgtga | 1260 |
| tactctcagc atggatcagc gcctccta attaattctg cagaatcaca tattgaaagt | 1320 |
| aaaagttggc cttaatgagc ttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca | 1380 |
| | |
| gctcagagtc ttcttatc gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg | 1440 |
| gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga | 1500 |
| gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgctt agcaccttcc tcagcctact | 1560 |
| tgaagctgca gacttggaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgc | 1620 |
| aaccaatgat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacggacaa | 1680 |
| aaatgctctt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagtttca ttggaaaagg | 1740 |
| atttgaacct ggttacta acatttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa | 1800 |
| | |
| agaagtaaat gatacacttc tggtaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac | 1860 |
| aacaaatggt gtaattcatg ttgtgatataa actcccttat ccagcagaca cacctgtgg | 1920 |
| aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagttgt | 1980 |
| tcgtggtagc accttcaag aaatccccgt gactgtctat aagccaaat ttaaaaaata | 2040 |
| ccccaaaatc attgatggag tgcctgtgga aataactgaa aaagagacac gagaagaacg | 2100 |
| aatcattaca ggtctgaaa taaaatacac taggattct actggaggtt gagaacaga | 2160 |

| | |
|---|------|
| agaaaactcg aagaattgt tacaagaaga cacaccgtg aggaagttgc aagccaacaa | 2220 |
| aaaagttcaa ggatctagaa gacgattaag ggaaggtcgt tctcaggggt ctggctcagg | 2280 |
| acaccatcat caccatcatc accactaa | 2308 |
| <210> 14 | |
| <211> 2302 | |
| <212> DNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 14 | |
| ggcgcgccgc accatgattc ctttttacc catgtttct ctactattgc tgcttattgt | 60 |
| taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatctt gctcatagtc gtatcagggg | 120 |
| tcgggaccaa gcccuaatg tctgtgcct tcaacagatt ttgggaccca aaaagaata | 180 |
| cttcagcaact tgaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt | 240 |
| atatgaatgt tgcctgggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagttt | 300 |
| gcccattgac catgtttatg gcactctggg catcggtt gccaccacaa cgcagcgta | 360 |
| ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccttca cttactttgc | 420 |
| accgagtaat gaggcttggg acaacttggg ttctgatatc cgttagaggtt tggagagcaa | 480 |
| cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac | 540 |
| caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggctttcat | 600 |
| taaccattat cctaatgggg ttgtcaactgt taattgtgct cgaatcatcc atggaaacca | 660 |
| gattgcaaca aatgggtttg tccatgtcat tgaccgtgt cttacacaaa ttggcacctc | 720 |
| aattcaagac ttcatgtaa cagaagatga ctttcatct ttttagagcag ctgcacac | 780 |
| atcgacata ttggaggccc ttggaagaga cggtaacttc acacttttgc cttccacaa | 840 |
| tgaggcttt gagaaacttc cacgagggtt cctagaaagg atcatggag acaaagtggc | 900 |
| ttccgaagct ctatgtaaatg accacatctt aaatactctc cagtgttgc agtctattat | 960 |
| gggaggagca gtcttgaga cgctggagg aaatacaatt gagataggat gtgacgggtga | 1020 |
| cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg | 1080 |
| tgtgatccat ttgattgtat aggtcctaatt tcctgattct gccaacaag ttattgagct | 1140 |
| ggctggaaaa cagcaacca cttcacggta tcttgcgtt caattaggct tggcatctgc | 1200 |
| tctgaggcca gatggagaat acactttgtt ggcacactgtt aataatgttcat tttctgtatgt | 1260 |
| tactctcaggc atggatcaggc gcctccttaa attaattctgt cagaatcaca tattgaaagt | 1320 |
| aaaagttggc cttaatgagc tttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaacaa | 1380 |

| | |
|---|------|
| gctcagagtc ttcttatc gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg | 1440 |
| gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga | 1500 |

| | |
|---|------|
| gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgctt agcacccctcc tcagcctact | 1560 |
| tgaagctgca gacttgaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgc | 1620 |
| aaccaatgat gctttaagg gaatgactag tgaagaaaaaa gaaattctga tacggacaa | 1680 |
| aatgcttttcaaaacatca ttcttatca cctgacacca ggagtttca ttggaaaagg | 1740 |
| atttgaacct ggttacta acatttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa | 1800 |
| agaagtaaat gatacacttc tggtaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac | 1860 |
| aacaaatggt gtaattcatg ttgttagataa actcccttat ccagcagaca caccgttgg | 1920 |

| | |
|---|------|
| aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagttgt | 1980 |
| tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat ggtcctgaaa taaaatacac | 2040 |
| taggattct actggaggtg gagaaacaga agaaactctg aagaattgt tacaagaaga | 2100 |
| ggtcaccaag gtacccaaat tcattgaagg tggatgtt catttattt aagatgaaga | 2160 |
| attaaaaga ctgttcagg gagacacacc cgtgaggaag ttgcaagcca aaaaaaaagt | 2220 |
| tcaaggatct agaagacgt taaggaaagg tcgttctcag gggctggct caggacacca | 2280 |
| tcatcaccat catcaccact aa | 2302 |

<210> 15

<211> 2212

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

| | |
|--|-----|
| ggcgccgc accatgattc ctttttacc catgtttct ctactattgc tgcttattgt | 60 |
| taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatctg gtcataatgc gtatcagggg | 120 |
| tcggaccaa gccccaaatg tctgtccct tcaacagatt ttggcacca aaaagaaata | 180 |
| ttcagcaact tggataaaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtt | 240 |
| atatgaatgt tgcctgggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagttt | 300 |
| gccatttgc catgtttatg gcactctggg catcggtt gccaccacaa cgcaagccta | 360 |

| | |
|---|-----|
| ttctgacgcc tcaaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatcctca cttactttgc | 420 |
| accgagataat gaggcttggg acaacttggaa ttctgtatc cgttagaggtt tggagagcaa | 480 |
| cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtccatg attaataaga gaatgttgc | 540 |
| caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggctttcat | 600 |

| | |
|---|------|
| taaccattat cctaattgggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atggaaacca | 660 |
| gattgcaaca aatgggttg tccatgtcat tgaccgttg cttacacaaa ttggcaccc | 720 |
| aattcaagac ttcatgttga cagaagatga ccttcatct tttagagcag ctgccatcac | 780 |
| | |
| atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactcttg ctcccaccaa | 840 |
| tgaggcttt gagaaacttc cagcagggtgt cctagaagg atcatggag acaaagtggc | 900 |
| ttccgaagct ctatgaagt accacatctt aaatactctc cagttctg agtctattat | 960 |
| gggaggagca gtcttgaga cgcttggagg aaatacaatt gagataggat gtgacgggtga | 1020 |
| cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg | 1080 |
| tgtgatccat ttgattgtatc aggtcctaatttccatgttctt gccaaacaag ttatgtgact | 1140 |
| ggctggaaaa cagcaaacca cttcacggta tcttggcc caattaggct tggcatctgc | 1200 |
| | |
| tctgaggcca gatggagaat acactttgtt ggcacccgtg aataatgtat tttctgtat | 1260 |
| tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt | 1320 |
| aaaagtggc ctaatgagc ttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaca | 1380 |
| gctcagagtc ttctatgttctt gtagctgtt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg | 1440 |
| gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgttca catattccgc gagatcatca agccagcaga | 1500 |
| gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgctt agcaccccttcc tcagccctact | 1560 |
| tgaagctgca gacttggaaag agctcctgac acaacctggaa gactggacat tatttggcc | 1620 |
| | |
| accacatgtat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacggacaa | 1680 |
| aaatgctttt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagtttca ttggaaaagg | 1740 |
| atttgaaacctt ggtgttacta acatttaaa gaccacacaa ggaagaaaaa tctttctgaa | 1800 |
| agaagtaaat gatacacttc tggtaatgtatc attgaaatca aaagaatctg acatcatgac | 1860 |
| aacaaatggt gtaattcatg ttgttagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg | 1920 |
| aaatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagttgt | 1980 |
| tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat ggtcctgaaa taaaatacac | 2040 |
| | |
| taggatttctt actggagggtg gagaaacaga agaaactctg aagaatttgt tacaagaacc | 2100 |
| cgtgaggaag ttgcaagcca acaaaaaagt tcaaggatct agaagacgt taaggaaagg | 2160 |
| tcgttctcag gggctggctt caggacacca tcatcaccat catcaccact aa | 2212 |
| <210> 16 | |
| <211> 788 | |
| <212> PRT | |
| <213> Homo sapiens | |

<400> 16

Ala Arg Arg Thr Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Ile Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile
 20 25 30

Leu Ala His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys
 35 40 45

Ala Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys
 50 55 60

Lys Asn Trp Tyr Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu
 65 70 75 80

Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Glu Thr Arg Met Glu Thr Glu Gly
 85 90 95

Met Glu Thr Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr
 100 105 110

Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp
 115 120 125

Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr
 130 135 140

Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg
 145 150 155 160

Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu His
 165 170 175

Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Glu Thr Leu Thr Lys Asp Leu Lys
 180 185 190

Asn Gly Met Glu Thr Ile Ile Pro Ser Met Glu Thr Tyr Asn Asn Leu
 195 200 205

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys
 210 215 220

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His
 225 230 235 240

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 245 250 255
 Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
 260 265 270
 Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
 275 280 285

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
 290 295 300
 Arg Ile Met Glu Thr Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Glu
 305 310 315 320
 Thr Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met
 325 330 335
 Glu Thr Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu
 340 345 350

Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Glu
 355 360 365
 Thr Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu
 370 375 380
 Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu
 385 390 395 400
 Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly
 405 410 415

Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro
 420 425 430
 Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu
 435 440 445
 Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu
 450 455 460
 Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln
 465 470 475 480

Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 485 | 490 | 495 | |
| Met Glu Thr Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly Arg Asn Gly Ala Ile His | | | |
| 500 | 505 | 510 | |
| Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu Lys Ser Leu His Glu Lys | | | |
| 515 | 520 | 525 | |
| Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu Ala | | | |
| 530 | 535 | 540 | |
| Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu Phe | | | |
| 545 | 550 | 555 | 560 |
| Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys Glu | | | |
| 565 | 570 | 575 | |
| Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr His | | | |
| 580 | 585 | 590 | |
| Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val Thr | | | |
| 595 | 600 | 605 | |
| Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu Val | | | |
| 610 | 615 | 620 | |
| Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp Ile | | | |
| 625 | 630 | 635 | 640 |
| Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro | | | |
| 645 | 650 | 655 | |
| Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn Lys | | | |
| 660 | 665 | 670 | |
| Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr Phe Lys | | | |
| 675 | 680 | 685 | |
| Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile | | | |
| 690 | 695 | 700 | |
| Ser Thr Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln | | | |
| 705 | 710 | 715 | 720 |
| Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His | | | |
| 725 | 730 | 735 | |

Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro
 740 745 750
 Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg
 755 760 765
 Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln Gly Ser Gly Ser Gly His His His
 770 775 780
 His His His His
 785

<210> 17

<211> 736

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Ala Arg Arg Thr Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu

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

65 70 75 80
 Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys
 85 90 95
 Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val

100 105 110
 Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu
 115 120 125
 Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu

130 135 140
 Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val | | | |
| 195 | 200 | 205 | |
| Thr Val Asn Cys Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn | | | |
| 210 | 215 | 220 | |
| Gly Val Val His Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Ile Gln Asp Phe Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala | | | |
| 245 | 250 | 255 | |
| Ala Ala Ile Thr Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His | | | |
| 260 | 265 | 270 | |
| Phe Thr Leu Phe Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg | | | |
| 275 | 280 | 285 | |
| Gly Val Leu Glu Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu | | | |
| 290 | 295 | 300 | |
| Met Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met | | | |
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |

Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala
 405 410 415
 Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile
 420 425 430
 Leu Gln Asn His Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr
 435 440 445
 Asn Gly Gln Ile Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe
 450 455 460
 Val Tyr Arg Thr Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly
 465 470 475 480
 Ser Lys Gln Gly Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile
 485 490 495
 Lys Pro Ala Glu Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg
 500 505 510
 Phe Ser Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu
 515 520 525
 Leu Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala
 530 535 540
 Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys
 545 550 555 560
 Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe
 565 570 575
 Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr
 580 585 590
 Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val
 595 600 605
 Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val
 610 615 620
 Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln

645 650 655

Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val

660 665 670

Tyr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Glu

675 680 685

Thr Glu Glu Thr Leu Lys Leu Leu Gln Glu Pro Val Arg Lys Leu

690 695 700

Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly

705 710 715 720

Arg Ser Gln Gly Ser Gly Ser His His His His His His His

725 730 735