



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0053549
(43) 공개일자 2023년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7044185
(22) 출원일자(국제) 2021년05월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월16일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/051207
(87) 국제공개번호 WO 2021/234381
국제공개일자 2021년11월25일
(30) 우선권주장
2007404.3 2020년05월19일 영국(GB)

(71) 출원인
바이오시리우스 엘티디
영국, 디티11 7큐디, 도깃, 블랜드퍼드, 샬리스버리 로드, 뱃저 하우스
(72) 발명자
나세르, 사이드 무하마드 타히르
영국, 파넘 서리 지유9 8엘에이, 그레이트 오스틴스, 더 린덴스, 플랫 22
(74) 대리인
이명진

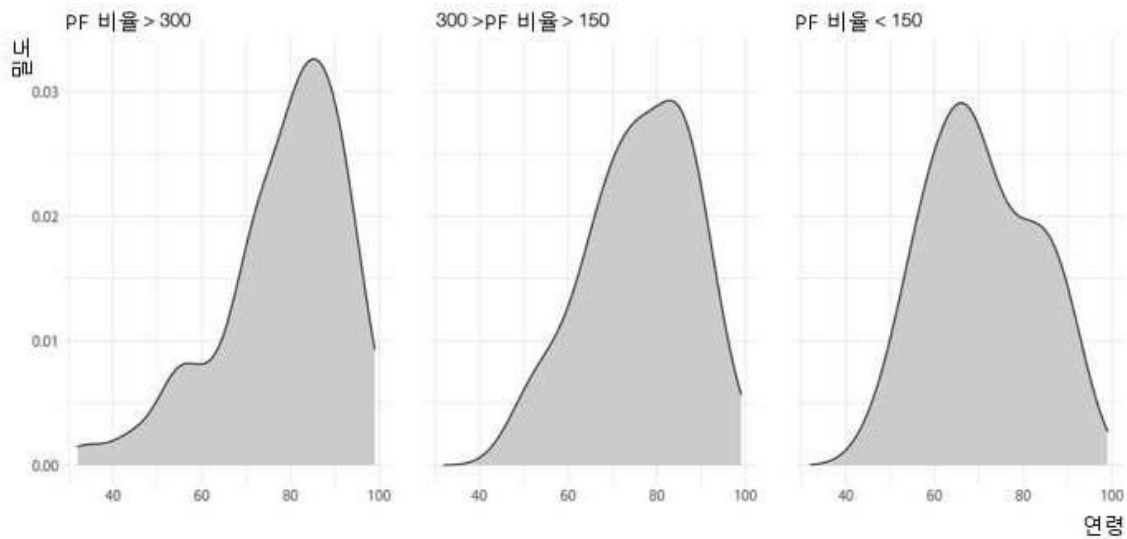
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 바이러스성 호흡기 감염에 대한 치료

(57) 요약

본 발명은 바이러스 호흡기 감염의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 IL-18 길항물질 및 (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는 (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염의 치료에서의 그것의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 대상체에서의 바이러스 호흡기 감염 치료용 IL-18 길항물질.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체는 IL-18 결합 단백질, 자연 살해 세포 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 획득된 결핍을 가진 것인 IL-18 길항물질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 이들의 조합을 가지며, 바람직하게 상기 대상체는 대사 증후군 및 선택적으로 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증 및 제2형 당뇨병 중 하나 이상을 가지는 것인 IL-18 길항물질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 것은 상기 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하는 것인 IL-18 길항물질.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스(coronavirus), 인플루엔자 바이러스(influenza virus), 인간 파라인플루엔자 바이러스(human parainfluenza virus), 호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 리노바이러스(rhinovirus), 인간 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus), 인간 보카바이러스(human bocavirus) 또는 아데노바이러스(adenovirus)에 의한 감염인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 코로나바이러스 또는 중동 호흡기 증후군(MERS) 코로나바이러스이며, 선택적으로 상기 코로나바이러스는 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV2)인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19), SARS, MERS이고/거나 상기 바이러스 호흡기 감염은 바이러스성 폐렴, 바이러스 기관지염 또는 바이러스 세기관지염을 유발하는 것인 IL-18 길항물질.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 결합하는 단백질인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 포유류 또는 바이러스 IL-18 결합 단백질, 바람직하게 인간 IL-18 결합 단백질인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은:

- (i) 서열 번호 1 내지 9 중 어느 하나, 바람직하게 서열 번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열;
 - (ii) 서열 번호 1 내지 9 중 어느 하나, 바람직하게 서열 번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열; 또는
 - (iii) (i) 또는 (ii)의 IL-18 결합 단편
- 을 포함하는 IL-18 결합 단백질인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 재조합 인간 IL-18 결합 단백질인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 특이적으로 결합하는 항체인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항체는 인간 또는 인간화된 항체 및/또는 단클론성 항체인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 항체는 IgG 항체인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 항체의 IL-18 결합 단편인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 Fab', Fab, F(ab')₂, 단일 도메인 항체(single domain antibody), TandAb 이량체(TandAb dimer), Fv, scFv, dsFv, ds-scFv, Fd, 선형 항체(linear antibody), 미니바디(minibody), 디아바디(diabody), 이중특이적 항체 단편(bispecific antibody fragment), 바이바디(bibody), 트라이바디(tribody), sc-디아바디(sc-diabody), 카파(람다) 바디(kappa(lambda) body), BiTE, DVD-Ig, SIP, SMIP, DART 또는 하나 이상의 CDR을 포함하는 작은 항체 모방물(small antibody mimetic)인 것인 IL-18 길항물질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 약학적으로 허용되는 희석제 또는 부형제를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 추가 치료적 활성 작용제를 더 포함하는 약학적 조성물로 제공되는 것인 IL-18 길항물질.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 비경구로 투여되는 것인 IL-18 길항물질.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 정맥내로, 피하로 또는 흡입을 통해 투여되는 것인 IL-18 길항물질.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 치료를 위한 대상체를 선택 또는 확인하는 방법으로서,

(i) 상기 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양을 측정하는 것; 및

(ii) 상기 혈액 샘플 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양을 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양과 비교하는 것을 포함하며,

여기서:

(a) 상기 대상체의 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양이 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양보다 높은 경우, 상기 대상체는 IL-18 길항물질, 바람직하게 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 IL-18 길항물질에 의한 치료를 위해 선택되고/거나;

(b) 상기 대상체의 혈액 샘플 중의 IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양이 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양보다 적은 경우, 상기 대상체는 IL-18 길항물질, 바람직하게 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 IL-18 길항물질에 의한 치료를 위해 선택되는, 방법.

청구항 21

(a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는

(b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍

을 가진, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같고/거나 상기 IL-18 길항물질은 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은 것인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 대상체는 제2항 또는 제3항에서 정의된 것과 같은 것인 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 것은 상기 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 바이러스 호흡기 감염의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 IL-18 길항물질 및 바이러스 호흡기 감염의 치료에서 그것의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수많은 바이러스 감염이 상기도 또는 하기도에 영향을 미친다. 호흡기 감염은 원인 바이러스(예컨대, 코로나바이러스, 인플루엔자 바이러스)에 의해 또는 유발된 증후군(예컨대, 일반적인 감기, 세기관지염(bronchiolitis), 크룹(croup), 폐렴)에 따라 분류될 수 있다. 비록 특정 바이러스 병원체가 전형적으로 특징적인 임상 증상을 유발하지만(예컨대, 리노바이러스는 전형적으로 일반적인 감기를 유발하며, 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV)는 전형적으로 세기관지염을 유발함), 각각은 많은 바이러스 호흡기 증후군을 유발할 수 있다.

[0003] 바이러스 호흡기 질병의 중증도는 바이러스 병원체 및 환자 특징, 예컨대, 연령, 성별, 건강 상태 등에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 많은 감염의 경우, 중증 질환은 고령 환자 및 유아에게서 더 많이 발생할 가능성이

있다. 이환율은 바이러스 감염으로부터 직접적으로 발생하거나 또는 기저 질환, 예컨대 심폐 질환의 악화, 또는 폐, 부비동, 또는 중이의 후속적인 박테리아 중복 감염으로 인해 간접적일 수 있다.

[0004] COVID-19 팬데믹은 전세계적인 규모로 건강 및 경제적 문제를 유발하였다. 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)는 중증의 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV2)에 의해 유발된다. SARS-CoV2로의 감염은 2 단계를 가지는 것으로 기술되었고, 대다수의 개인은 제1 단계만을 경험한다. 제1 단계는 플루 유사 질병으로 이루어지며, 고통받는 사람은 간헐적 열, 무기력 및 새로운 발병 지속성 기침을 서술한다. 증상이 나타나고 5-7일 정도에 시작하는 제2 단계는 점진적으로 악화되는 호흡 곤란의 갑작스러운 발병을 특징으로 한다. 이 단계에서 환자는 보통 병원에 입원하고 환자의 상당한 비율이 침습성 환기 및 집중적인 치료 지원을 필요로 한다.

[0005] 질환의 제2 단계로의 이행을 방지할 수 있고/거나 제2 단계에 있는 환자들의 급성 호흡기 증후군을 완화할 수 있는 효과적인 치료의 부재 하에, 침습성 환기를 필요로 하는 환자의 상대적으로 높은 비율이 있었다. 이것은 감염률을 제한하기 위하여 엄격한 사회적 거리두기 조치를 집행하고, 그로써 중증 형태의 COVID-19 환자로 의료 서비스가 압도되지 않도록 보장할 것을 필요로 하였다. 그러나, 이들 조치는 장기간의 사회적 및 경제적 영향을 나타낼 가능성이 있고 COVID-19에 대한 새로운 효과적인 치료에 대한 필요성이 있다.

[0006] 본 발명으로 이어지는 작업에서, 발명자는 중증 COVID-19의 발병기전을 설명하는 근본적인 이유, 그것의 임상 양상, 위험 요인 및 인구통계학적 사망 패턴을 확인하기 위하여 SARS-CoV2 양성 환자의 부검 조직병리학적 소견, 기관지폐포 세척액 세포 분석 및 말초 혈류 세포측정 분석을 사용하였다. 발명자는 예상치 못하게 인터류킨-18(IL-18)이 COVID-19 면역병리학의 면역학적 넥서스(nexus)에서 중심 노드를 나타내는 것을 측정하였다. 이론에 매이는 것을 바라지 않지만, 발명자는 COVID-19에 의해 중증으로 영향을 받은 환자의 면역병리학과 대사 증후군 및 관련 장애, 예컨대 관상 동맥 질환, 고혈압 및 당뇨병, 특히 고혈압 환자의 면역병리학 사이의 연결을 확인하였다. 특히, COVID-19가 대사 증후군 및 관련된 장애로 인해, 또는 정상적인 노화 과정에서 발생하는 것과 같이, 선천성 면역 체계에서 내재적 약점을 드러낼 수 있다고 가설이 세워진다. 예를 들어, IL-18의 활성화 형태로의 절단을 초래하는 자연 살해 세포 기능장애, 슈퍼 항원 제공 및 인플라마솜(inflammasome)의 활성화는 염증의 양성 피드백 주기를 초래할 수 있는 것으로 여겨진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, IL-18 활성화의 차단은 특히 유리 IL-18의 증가된 수준 및/또는 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍과 관련된 근본적인 병리, 예컨대 대사 증후군을 가진 대상체에서 COVID-19에 특징적인 파괴적인 면역병리의 발달을 방지할 것으로 예상된다. 더욱이, 실시예에서 기술되는 COVID-19의 면역학적 모델은 IL-18이 일반적으로 그러한 대상체에서 바이러스 호흡기 감염에 대한 치료적 표적을 나타내는 것을 나타낸다.

과제의 해결 수단

[0008] 따라서, 가장 광범위하게, 본 발명은:

[0009] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는

[0010] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는데 사용하기 위한 IL-18 길항물질을 제공한다.

[0011] 대안으로 보면, 본 발명은:

[0012] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는

[0013] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 방법을 제공하며,

[0014] 상기 방법은 IL-18 길항물질의 유효량을 대상체에 투여함으로써, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0015] 또 다른 측면으로, 발명은

[0016] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는

[0017] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을

치료하기 위한 의약의 제조에서 IL-18 길항물질의 용도를 제공한다.

- [0018] 본 발명은, 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상동맥 경화증, 제2형 당뇨병 또는 이들의 조합을 가지는 대상체에서의 바이러스성 호흡기 감염 치료용 조성물을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 대상체는 고혈압을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 대상체는 대사 증후군을 가지고, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상동맥 경화증, 및 제2형 당뇨병 중 하나 이상을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명은 상기 치료를 위한 대상체를 선택 또는 확인하는 방법으로서,
- [0022] (i) 상기 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양을 측정하는 단계; 및
- [0023] (ii) 상기 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양을 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 유리 IL-18의 양과 비교하는 단계를 포함하며,
- [0024] 여기서 상기 대상체의 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양이 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양보다 높은 경우, 상기 대상체는 IL-18 길항물질, 바람직하게 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 IL-18 길항물질에 의한 치료를 위해 선택되는 방법을 제공한다.
- [0025] 본 발명은 대상체에서 바이러스성 호흡기 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체는 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상동맥 경화증, 제2형 당뇨병 또는 이들의 조합을 가지고, 상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "바이러스 호흡기 감염"은 바이러스 병원체로의 하기도 및 선택적으로 상기도의 감염, 즉 바이러스 호흡기 병원체로의 감염을 지칭한다. 그러므로, 바이러스 호흡기 감염은 바이러스 병원체로의 기관지 및/또는 폐의 감염이다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "바이러스 호흡기 증후군"은 특정 바이러스 호흡기 감염 및/또는 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 또는 촉발된 질환 또는 장애, 예컨대 바이러스성 폐렴과 관련된 의학적 신호(예컨대 환자의 체온, 혈압 등) 및 증상(예컨대 기침, 호흡 곤란 등)의 세트를 지칭한다.
- [0028] 실시예에서 보다 상세하게 기술되는 바, 발명자는 일부 바이러스 호흡기 감염, 예컨대 SARS-CoV2 감염이 감염된 대상체에서 유리(free) IL-18 수준의 전신적인 증가를 촉발시킬 수 있는 것을 측정하였다. 이론에 매이는 것을 바라지 않지만, 유리 IL-18의 증가, 특히 IL-18 결합 단백질(IL-18BP) 자극 및/또는 방출의 실패로 인한 증가는 바이러스 호흡기 감염의 중증 증상, 예컨대 다중 장기 부전, 림프구 감소증 등을 나타내는 환자의 임상적 특징의 기초가 될 수 있는 것으로 가설이 세워진다. 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 바, 기능장애 자연 살해 세포를 가진 대상체(예컨대 유전자 상태 또는 후천적 장애, 예컨대 대사 증후군 또는 나이의 증가의 결과로서)는 IL-18BP 발현의 핵심 프로모터인 인터페론 감마(IFN-감마)를, 질환의 중증 형태에서 IL-18BP의 충분한 양의 방출을 자극하기 위해 충분한 양으로 방출할 수 없는 것으로 여겨진다. 그러므로, 일부 구현예에서, 바이러스 호흡기 감염은 감염된 대상체에서 유리 IL-18의 수준의 전신적 증가, 즉 유리 IL-18의 혈중 수준의 증가를 촉발시킬 수 있는 바이러스 병원체에 의한 감염이다.
- [0029] 수많은 바이러스 병원체가 호흡기를 감염시키는 것으로 알려져 있고 임의의 그러한 바이러스 병원체는 위에서 정의된 것과 같이 바이러스 호흡기 감염을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스, 인플루엔자 바이러스, 인간 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 리노바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 인간 보카바이러스 또는 아데노바이러스에 의한 감염이다.
- [0030] 일부 구현예에서, 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스 또는 인플루엔자 B 바이러스이다.
- [0031] 일부 바람직한 구현예에서, 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스에 의한 감염이다. 일부 구현예에서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 코로나바이러스(예컨대 SARS-CoV 또는 SARS-CoV2) 또는 중증 호흡기 증후군(MERS) 코로나바이러스이다. 특히 바람직한 구현예에서, 코로나바이러스는 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV2)이다.
- [0032] 그러므로, 대안으로 보면, 일부 구현예에서 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19), SARS 또는 MERS이다.
- [0033] 일부 구현예에서, 바이러스 호흡기 감염은 바이러스 호흡기 증후군, 예컨대 바이러스성 폐렴, 바이러스 기관지

염 또는 바이러스 세기관지염을 유발한다.

- [0034] 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 포유류, 바람직하게 인간을 지칭한다. 특히, 용어 대상체 및 환자는 본원에서 정의된 (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는(b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍, 바이러스 호흡기 감염을 가진, 치료를 필요로 하는 인간을 지칭한다. 대안으로 보면, 대상체는 인터페론 감마 방출이 결핍될 수 있다. 아래에서 추가로 논의되는 것과 같이, 대상체는 선천적으로, 즉 유전자 상태로 인해 위에서 기술된 것과 같은 하나 이상의 결핍을 가질 수 있거나, 또는 노화 및/또는 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 당뇨병(예컨대 제2형 당뇨병) 또는 그것들의 조합과 같은 또 다른 질환 또는 장애의 결과로서 결핍을 획득할 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 고혈압의 결과로서 위에서 기술된 하나 이상의 결핍을 가질 수 있다.
- [0035] 용어 "IL-18 결합 단백질의 결핍"은 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 IL-18BP의 양보다 적은 혈중 IL-18BP의 양을 가진 대상체를 지칭한다. 위에서 주지된 것과 같이, IL-18 결합 단백질의 결핍은 유리 IL-18 수준의 증가를 초래한다. 그러므로, 일부 구현예에서 IL-18 결합 단백질의 결핍을 가진 대상체는 고수준의 유리 IL-18을 가지는, 즉 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양보다 높은 혈중 유리 IL-18의 양을 가진 대상체로서 볼 수 있다. 그러므로, 일부 구현예에서, 대상체는 IL-18 결합 단백질의 결핍 및/또는 고수준의 유리 IL-18을 가진다.
- [0036] 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 IL-18BP 및/또는 유리 IL-18의 양은 참조 값일 수 있다. 일부 구현예에서, 참조 값은 대상체의 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 토대로 조정된다. 그러므로, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 IL-18BP 및/또는 유리 IL-18의 양은 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상 또는 동일하거나 유사한(즉 비교되는) 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체로부터 얻어진 참조 값과 비교된다. 예를 들어, 비교되는 대조군 대상체는 테스트되는 대상체와 동일한 성별, 민족성 및 동일한 연령대, 예컨대 40-49, 50-59, 60-69세 등의 대상체일 수 있다.
- [0037] 일부 구현예에서, IL-18BP의 결핍은 참조 값보다 적어도 5% 더 적은, 예컨대 참조 값보다 적어도 10, 15, 20, 25, 30% 또는 그 이하인, 예컨대 참조 값보다 적어도 50, 75 또는 100% 더 적은, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 IL-18BP의 양을 가진 대상체를 지칭한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 고수준의 유리 IL-18은 참조 값보다 적어도 5% 더 높은, 예컨대 참조 값보다 적어도 10, 15, 20, 25, 30% 또는 그 이상인, 예컨대 참조 값보다 적어도 50, 75 또는 100% 더 높은, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양을 가진 대상체를 지칭한다.
- [0039] 대상체로부터의 샘플 중의 IL-18BP 및/또는 유리 IL-18의 양을 측정(assay)하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다. 대상체로부터의 샘플에서 IL-18BP 및/또는 유리 IL-18의 양을 측정하기 위한 임의의 적합한 방법이 본 발명에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체로부터의 샘플에서 IL-18BP 및/또는 유리 IL-18의 양을 측정하는 방법은 면역측정, 예컨대 실험실에서 일상적으로 사용되는 효소 결합 면역흡착 측정(ELISA) 및 방사성 면역측정(RIA)이다.
- [0040] IL-18BP 및/또는 유리 IL-18의 양은 전형적으로 혈액 샘플에서 측정된다.
- [0041] 자연 살해(NK) 세포는 생식선 암호화된 활성화 수용체의 결핍 후 세포독성을 매개하고 사이토카인을 생성하는 선천성 면역 체계의 림프구이다. 그 결과로서, 그것은 오랫동안 선천성 면역 체계의 일부인 것으로 여겨져 왔다. NK 세포는 주로 바이러스 감염에 대한 선천성 방어 및 종양 세포 감시에서 기능하지만 또한 면역조절, 면역의 조정, 및 자가반응의 조절에 참여한다.
- [0042] NK 세포는 림프구이며 선천성 림프양 세포 계열의 주 구성원으로, 골수의 CD341 조혈 세포로부터 발달하고 이차 림프양 조직에서 마지막 성숙을 진행한다. 인간에서 NK 세포는 고전적으로 T 세포 수용체 복합체의 부재 및 신경 세포 부착 분자(클러스터 지정 시스템에 따라 CD56으로 표시됨)의 존재에 의해 확인된다. 대부분의 말초혈 NK 세포는 IgG Fc 수용체 FcγRIIIA(CD16) 뿐만 아니라 저수준의 CD56을 발현한다. 소수의 말초혈 NK 세포는 CD16을 발현하지 않으면서 고수준의 CD56을 발현하고 발달상으로는 미성숙하지만 기능적으로는 가능한 NK 세포 하위세트를 포함하는 것으로 여겨진다.
- [0043] 용어 "자연 살해(NK) 세포의 결핍"은 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡

기 감염을 가진 대상체의 혈중 NK 세포의 양보다 적은 혈중 NK 세포의 양을 가진 대상체를 지칭한다.

- [0044] 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 NK 세포의 양은 참조 값일 수 있다. 일부 구현예에서, 참조 값은 대상체의 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 토대로 조정된다. 그러므로, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 NK 세포의 양은 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상 또는 동일하거나 유사한(즉 비교되는) 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체로부터 얻어진 참조 값과 비교된다. 예를 들어, 비교되는 대조군 대상체는 테스트되는 대상체와 동일한 성별, 민족성 및 동일한 연령대, 예컨대 40-49, 50-59, 60-69세 등의 대상체일 수 있다.
- [0045] 일부 구현예에서, NK 세포의 결핍은 참조 값보다 적어도 5% 더 낮은, 예컨대 참조 값보다 적어도 10, 15, 20, 25, 30% 또는 그 이하인, 예컨대 참조 값보다 적어도 50, 75 또는 100% 더 낮은, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 NK 세포의 양을 가지는 대상체를 지칭한다.
- [0046] 대상체로부터의 샘플에서 NK 세포의 양을 측정하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다. 대상체로부터의 샘플에서 NK 세포의 양을 측정하기 위한 임의의 적합한 방법이 본 발명에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체로부터의 샘플에서 NK 세포의 양을 측정하는 방법은 실험실에서 일상적으로 사용되는 유동 세포분석이다. 예를 들어, 위에서 언급된 세포 마커, TCR 복합체, CD56 및 선택적으로 CD16은 샘플 중의 NK 세포를 표지화하고 세포의 수를 정량화하기 위해 사용될 수 있다.
- [0047] NK 세포의 양은 전형적으로 혈액 샘플에서 측정된다.
- [0048] 활성화 후에, NK 세포는 면역 방어의 3가지 주요 기능을 할 수 있다. 첫 번째이며 가장 잘 특성화되어 있는 것은 표적 세포의 접촉 의존성 사멸을 매개하는 능력이다. 이것은 기공 형성 분자 퍼포린 및 사멸 유도 효소, 예컨대 그랜자임을 함유하는 용해성 과립으로서 알려져 있는 NK 세포의 고도로 특수화된 소기관의 고정을 포함한다. 사멸 프로그램이 NK 세포에서 촉발된 후에는, 용해성 과립은 표적 세포와 형성된 계면으로 수송되고, 그것의 내용물이 그 안으로 분비된다. 세포독성의 이런 기능은 선천성 면역 방어로서 NK 세포 활성화 수용체에 의해 또는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)를 가능하게 하는 CD16을 통한 IgG 옵소닌화 세포의 인식에 의해 평가될 수 있다. ADCC를 통해, NK 세포는 적응 면역과 친밀한 인터페이스를 가지며 또한 특정 치료 mAb의 기능을 가능하게 한다.
- [0049] NK 세포의 두 번째 기능은 항질환 효과를 지시하는 것을 촉진할뿐만 아니라, 면역을 추가로 유도하거나 조절하는 가용성 인자의 생성이다. 이것들에는 광범위한 사이토카인, 케모카인, 및 다른 조절제가 포함된다. 특히, 기능성 NK 세포는 IFN-감마를 생성한다.
- [0050] NK 세포의 세 번째 기능은 접촉 의존성 공동 자극 및 조절 메커니즘을 통해 면역을 촉진하고 조절하는 기능이다. NK 세포는 대다수의 관련된 공동 자극 및 조절 리간드를 발현하거나 발현하도록 유도될 수 있고 면역 반응에 대한 이들 접촉 의존성 기여가 영향을 받을 수 있는 이차 림프양 조직을 포함한 핵심 면역조절 부위에 국지화될 수 있다.
- [0051] 용어 "기능적 자연 살해(NK) 세포의 결핍"은 결핍성 NK 세포 활성화, 예컨대 위에서 언급된 활성화 중 하나 이상을 가지는 혈중 NK 세포를 가지는 대상체를 지칭한다. 대안으로 보면, 혈중 NK 세포의 활성화는 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 NK 세포의 활성화보다 더 낮다.
- [0052] 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 NK 세포의 활성화는 참조 값일 수 있다. 일부 구현예에서, 참조 값은 대상체의 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 토대로 조정된다. 그러므로, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 NK 세포의 활성화는 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상 또는 동일하거나 유사한(즉 비교되는) 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체로부터 얻어진 참조 값과 비교된다. 예를 들어, 비교되는 대조군 대상체는 테스트되는 대상체와 동일한 성별, 민족성 및 동일한 연령대, 예컨대 40-49, 50-59, 60-69세 등의 대상체일 수 있다.
- [0053] 일부 구현예에서, 기능적 NK 세포의 결핍은 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 NK 세포의 활성화가 참조 값보다 적어도 5% 더 낮은, 예컨대 참조 값보다 적어도 10, 15, 20, 25, 30% 또는 그 이하인, 예컨대 참조 값보다 적어도 50, 75 또는 100% 더 낮은, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 NK 세포의 양을 가지는 대상체를 지칭한다.

- [0054] 대상체로부터의 샘플에서 NK 세포의 활성을 측정하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있고 위에서 언급된 활성 중 임의의 것이 샘플 중의 NK 세포의 활성을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, NK 활성은 표적 세포의 접촉 의존성 사멸을 매개하는 샘플로부터의 NK 세포의 능력 및/또는 IFN-감마를 분비하는 NK 세포의 능력을 측정함으로써 측정된다. 대상체로부터의 샘플에서 NK 세포의 활성을 측정하기에 적합한 임의의 방법이 본 발명에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체로부터의 샘플에서 NK 세포의 활성을 측정하는 방법은 세포로부터 방출된 IFN-감마의 양을 측정하기 위한 면역측정이다. NK 세포의 활성은 전형적으로 혈액 샘플로부터 얻어진 세포를 사용하여 측정된다.
- [0055] 그러므로, 일부 구현예에서, 혈액 샘플 중의 IFN-감마의 양은 NK 세포 활성에 대한 대용물로 사용될 수 있고, 즉 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 IFN-감마의 양은 위에서 정의된 참조 값보다 적어도 5% 더 적으며, 예컨대 참조 값보다 적어도 10, 15, 20, 25, 30% 또는 그 이하, 예컨대 참조 값보다 적어도 50, 75 또는 100% 더 적다.
- [0056] 위에서 언급된 것과 같이, IL-18BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 결핍은 유전적 장애, 예컨대 X-연관 SCID, 상염색체 열성 SCID, 성장 호르몬 결핍이 있는 IPEX 유사 증후군, 판코니 빈혈(Fanconi anemia), 체디악-히가시(Chediak-Higashi) 증후군 등으로 인해 발생할 수 있다. 그러므로, 일부 구현예에서, 대상체는 예컨대 위에서 정의된 것과 같은 유전적 장애의 결과로서 (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는(b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진다.
- [0057] 그러나, IL-18BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 결핍은 노화 및/또는 다른 장애, 예컨대 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 당뇨병(예컨대 제2형 당뇨병) 또는 그것들의 조합의 결과로서 획득될 수 있다. 그러므로, 바람직한 구현예에서, 대상체는 예컨대 위에서 정의된 것과 같은 노화 및/또는 후천적 장애의 결과로서 (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는(b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진다.
- [0058] 그러므로, 일부 구현예에서, 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가진 대상체에서, 예컨대 고혈압을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는데 사용하기 위한 IL-18 길항물질을 제공하는 것으로 볼 수 있다.
- [0059] 추가 측면으로, 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가지는, 치료를 필요로 하는 대상체에서(예컨대 고혈압을 가진 대상체에서) 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 대상체에게 투여함으로써 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0060] 또 추가의 측면으로, 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가지는 대상체에서, 예컨대 고혈압을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하기 위한 의학의 제조에서 IL-18 길항물질의 용도를 제공한다.
- [0061] 용어 "대사 증후군"은 전형적으로 복부 비만, 높은 혈액 압력(고혈압), 높은 혈당(예컨대 당뇨병), 높은 혈청 트라이글리세라이드, 및 낮은 혈청 고밀도 리포단백질(HDL)로부터 선택된 하나 이상의 병태, 예컨대 적어도 3가지 병태를 가진 대상체를 지칭한다. 그러므로, 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 복부 비만, 높은 혈액 압력, 높은 혈당(예컨대 당뇨병), 높은 혈청 트라이글리세라이드, 및 낮은 혈청 고밀도 리포단백질(HDL)로부터 선택된 한가지 이상의 병태를 가진다. 복부 비만은 대사 증후군의 중요한 신호이기 때문에, 일부 바람직한 구현예에서, 치료될 대상체는 복부 비만 및 높은 혈액 압력, 높은 혈당(예컨대 당뇨병), 높은 혈청 트라이글리세라이드, 및 낮은 혈청 고밀도 리포단백질(HDL)로부터 선택된 하나 이상의 병태(예컨대 2, 3 또는 4가지 병태)를 가진다. 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 높은 혈액 압력 및 복부 비만, 높은 혈당(예컨대 당뇨병), 높은 혈청 트라이글리세라이드, 및 낮은 혈청 고밀도 리포단백질(HDL)로부터 선택된 하나 이상의 병태(예컨대 2, 3 또는 4가지 병태)를 가진다.
- [0062] 용어 "복부 비만"은 위 및 복부 주변의 과도한 복부 지방이 건강에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있는 정도로 축적된 상태를 지칭한다. 이것은 또한 중심 비만 또는 몸통 비만으로서 알려져 있다.
- [0063] 용어 "높은 혈액 압력" 및 "고혈압"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며 동맥의 혈압이 지속적으로 상승하는 장기 의학적 상태를 지칭한다. 성인의 경우, 안정기 혈압이 지속적으로 130/80 또는 140/90 mmHg에 있거나 그 이상이면 높은 혈액 압력이 존재한다.

- [0064] 높은 혈액 압력은 원발성(본태성) 고혈압 또는 이차 고혈압으로 분류될 수 있다. 원발성 고혈압은 비특이적 생활방식 요인(예컨대 식단의 과도한 염분, 과도한 체중, 흡연, 및 알코올 사용) 및 유전적 요인으로 인한 높은 혈액 압력을 지칭한다. 이차 고혈압은 확인 가능한 원인, 예컨대 만성 신장 질환, 신장 동맥의 협소화, 내분비 장애, 또는 피임약의 사용으로 인한 높은 혈액 압력을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 원발성 고혈압을 가진다.
- [0065] 대사 증후군을 가진 대상체는 다양한 장애, 특히 고혈압, 제2형 진성 당뇨병 및 관상 동맥 질환의 위험이 증가된다. 그러나, 고혈압, 제2형 진성 당뇨병 및/또는 관상 동맥 질환이 있는 대상체가 또한 반드시 대사 증후군을 가지는 것은 아니다.
- [0066] 그러므로, 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 대사 증후군 없이 고혈압, 제2형 진성 당뇨병, 죽상 동맥경화증 및/또는 관상 동맥 질환을 가진다. 그러나, 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 대사 증후군 및 선택적으로 고혈압, 제2형 진성 당뇨병, 관상 동맥 질환, 죽상 동맥경화증 및 그것들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 다른 병태를 가진다.
- [0067] "죽상 동맥경화증"은 플라크의 축적으로 인해 동맥 내부가 협소해지고 영향을 받는 동맥에 따라 관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 동맥 질환, 또는 신장 문제를 초래할 수 있는 질환이다.
- [0068] "관상 동맥 질환"(CAD)은 심장의 동맥에 플라크 축적으로 인해 심장 근육으로 흐르는 혈액 흐름의 감소, 즉 심장 동맥의 죽상 동맥경화증을 지칭한다. 그러므로, CAD는 또한 죽상 경화성 심장 질환, 관상 심장 질환(CHD) 또는 허혈성 심장 질환(IHD)으로서 알려진다.
- [0069] "제2형 당뇨병"(T2D) 및 성인 발병 당뇨병으로도 알려져 있는 "제2형 진성 당뇨병"은 높은 혈당, 인슐린 저항성, 및 상대적인 인슐린 결핍을 특징으로 하는 당뇨병 형태이다.
- [0070] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임상 병태 또는 장애의 관리에 유익한 임의의 효과 또는 단계(또는 개입)를 광범위하게 지칭한다. 그러므로 치료는 치료 전의 증상과 비교하여 치료되고 있는 바이러스 호흡기 감염 또는 증후군의 발달을 감소, 완화, 개선, 둔화, 또는 하나 이상의 증상을 제거하는 것, 또는 어떠한 방식으로든 대상체의 임상 상태를 개선하는 것을 지칭할 수 있다. 치료는 치료 프로그램 또는 요법에 기여하는, 또는 그것의 일부인 임의의 임상 단계 또는 개입을 포함할 수 있다.
- [0071] 치료는 예를 들어 치료 전 증상과 비교하여 바이러스 호흡기 감염 또는 증후군의 하나 이상의 증상의 발병을 지연, 제한, 감소 또는 방지하는 것을 포함할 수 있다. 그러므로, 치료는 분명하게 바이러스 호흡기 감염 또는 증후군의 증상의 발생 또는 발달의 절대적인 예방, 및 바이러스 호흡기 감염 또는 증후군 또는 그것의 증상의 발달의 임의의 지연, 또는 바이러스 호흡기 감염 또는 증후군 또는 그것의 증상의 발달 또는 진행에 대한 감소 또는 제한을 모두 포함한다.
- [0072] 실시예에서 추가로 논의되는 것과 같이, 유리 IL-18의 차단은 환자의 염증 상태뿐만 아니라 선천성 면역 체계를 다시 균형을 잡는 기능을 함으로써, 신체가 바이러스 감염을 정화할 수 있게 하는 것으로 여겨진다. 그러므로, 용어 "치료"는 반드시 바이러스 호흡기 감염 또는 증후군 또는 그것의 증상의 치유 또는 완전한 폐지 또는 제거를 함축하는 것은 아니다.
- [0073] 그러므로, 일부 구현예에서, 대상체를 치료하는 것은 바이러스 호흡기 감염이 있는 대상체에서 면역병리를 치료하는 것으로 볼 수 있다. 그러므로, 일부 구현예에서, 발명은 바이러스 호흡기 감염; 및
- [0074] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- [0075] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공하는 것으로 볼 수 있으며,
- [0076] 상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 IL-18 결합 단백질의 결핍을 치료하고/거나 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 치료하여, 예컨대 대상체의 선천성 면역 체계를 보조 또는 향상시킴으로써, 호흡기 바이러스 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0077] 위에서 주지된 것과 같이, 코로나바이러스, 예컨대 SARS CoV2로 감염된 일부 대상체는 감염의 제1기와 관련된 증상만, 예컨대 간헐적 열, 무기력 및 새로 시작된 연속적인 기침을 나타낼 수 있고, "가벼운" 감염, 예컨대 가벼운 COVID-19를 가진 것으로 특성화될 수 있다. 그러한 환자는 치료를 필요로 하지 않고 회복될 수 있다. 그러나, 위에서 정의된 기저 병태, 예컨대 대사 증후군에서, 또는 연령 증가의 결과로서, 바이러스 호흡기 감염에

의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태가 발병할 위험을 증가시키는, 예컨대 후천적 IL-18BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 결핍을 가진 대상체의 경우, 감염의 제1기에서 대상체를 치료하여 발명의 제2기, 즉 질환의 중증 형태의 발병을 방지하는 것이 유리할 수 있다. 그러므로, 일부 구현예에서, 대상체를 치료하는 것은 바이러스 호흡기 감염에 대한 전신적인, 병리학적 반응을 예방하는 것으로 볼 수 있다.

- [0078] 그러므로, 일부 구현예에서, 발명은
- [0079] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- [0080] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 방지하기 위하여 바이러스 호흡기 감염을 치료하는데 사용하기 위한 IL-18 길항물질을 제공한다.
- [0081] 대안으로 보면 발명은
- [0082] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- [0083] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 방법을 제공하며,
- [0084] 상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 대상체에게 투여함으로써, 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하는 단계를 포함한다.
- [0085] 또 다른 측면으로, 발명은
- [0086] (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- [0087] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하기 위하여 바이러스 호흡기 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 IL-18 길항물질의 용도를 제공한다.
- [0088] 바람직한 구현예에서, 결핍은 연령의 증가, 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 당뇨병 또는 그것들의 조합으로 인한 획득된 결핍이다.
- [0089] 그러므로, 일부 구현예에서, 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하기 위해 바이러스 호흡기 감염을 치료하는데 사용하기 위한 IL-18 길항물질을 제공한다.
- [0090] 대안으로 보면 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가진, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 대상체에게 투여함으로써, 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하는 단계를 포함한다.
- [0091] 또 다른 측면으로, 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가진 대상체에서, 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하기 위하여 바이러스 호흡기 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에서 IL-18 길항물질의 용도를 제공한다.
- [0092] 그러나, 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 위에서 정의된 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태를 가진다. 일부 특히 바람직한 구현예에서, 치료될 대상체는 COVID-19의 중증 증세, 즉 질환의 제2기와 관련된 증상, 예컨대 호흡곤란 및/또는 침습성 환기의 필요성을 가진다.
- [0093] 그러므로, 일부 구현예에서, 바이러스 호흡기 감염은 중증 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)이다.
- [0094] 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병의 증가된 위험과 관련된 다른 특징을 가질 수 있다.
- [0095] 예를 들어, 대상체의 연령, 민족성 및/또는 성별은 특히 위에서 기술된 기저 병태와 조합된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태(예컨대 COVID-19)의 발병의 증가된 위험을 나타낼 수 있다.
- [0096] 대표적인 구현예에서, 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태(예컨대 COVID-19)가 발병할 위험이 높은 대상체에는 다음 특징 중 하나 이상을 가진 대상체가 포함된다: (i) 남성; (ii) 50세 이상, 예컨대 55, 60, 65세 이상; 및/

또는 (iii) 아프리카 또는 인도-파키스탄 아시아 민족. 이들 특징, 특히 연령은 주로, 건강한 기능화가 IL-18 결합 단백질 자극에 필요한 선천성 면역 체계 기능의 악화로 인한 IL-18의 증가된 수준과 관련이 있다.

- [0097] 그러므로, 일부 구현예에서, 대상체는 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양보다 더 높은 혈중 유리 IL-18의 양을 가질 수 있다.
- [0098] 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 적어도 50세, 예컨대 55, 60, 65세 또는 그 이상이다(즉 노화 대상체). 일부 특정 구현예에서, 예방 치료를 위해, 즉 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하기 위해 선택된 대상체는 적어도 50세, 예컨대 55, 60, 65세 또는 그 이상이다.
- [0099] 일부 구현예에서, 대상체는 유리 IL-18, IL-18BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 혈중 수준을 토대로 예방 치료를 위해 선택될 수 있다. 그러므로, 추가 측면으로 발명은 발명에 따르는 치료를 위해 대상체를 선택 또는 확인하는 방법을 제공하며, 방법은:
- [0100] (i) 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양을 측정하는 단계; 및
- [0101] (ii) 혈액 샘플 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양을 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양과 비교하는 단계를 포함하며,
- [0102] 여기서:
- [0103] (a) 대상체의 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양이 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양보다 높은 경우, 대상체는 본원에서 정의된 IL-18 길항물질로의 치료를 위해 선택되고/거나;
- [0104] (b) 대상체의 혈액 샘플 중의 IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양이 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양보다 적은 경우, 대상체는 본원에서 정의된 IL-18 길항물질로의 치료를 위해 선택된다.
- [0105] 그러므로, 일부 구현예에서, 방법은 발명에 따르는 치료에 대한 대상체의 적합성을 측정하는 것으로 볼 수 있다.
- [0106] 그러므로, 일부 바람직한 구현예에서, 방법은 예방 치료를 위해, 즉 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방하기 위하여 대상체를 선택(대상체의 적합성을 측정)하기 위한 것이다.
- [0107] 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양은 참조 값일 수 있다. 일부 구현예에서, 참조 값은 대상체의 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 토대로 조정된다. 그러므로, 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양은 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상 또는 동일하거나 유사한(즉 비교되는) 특징, 예컨대 연령, 성별 및/또는 민족성을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체로부터 얻어진 참조 값과 비교된다. 예를 들어, 비교되는 대조군 대상체는 테스트되는 대상체와 동일한 성별, 민족성 및 동일한 연령대, 예컨대 40-49, 50-59, 60-69세 등의 대상체일 수 있다.
- [0108] 일부 구현예에서, 대상체는 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양이 참조 값보다 적어도 5% 높은 경우, 예컨대 참조 값보다 적어도 10, 15, 20, 25, 30% 또는 그 이상, 예컨대 참조 값보다 적어도 50, 75 또는 100% 더 높은 경우 본원에 정의된 IL-18 길항물질로의 치료에 대해 선택된다.
- [0109] 대상체로부터의 샘플에서 유리 IL-18의 양을 측정하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다(예컨대 본원에 참조로 포함되는 WO 2016/139297). 대상체로부터의 샘플에서 유리 IL-18의 양을 측정하기에 적합한 임의의 방법, 예컨대 WO 2016/139297에서 개시된 방법은 본 발명에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체로부터의 샘플에서 유리 IL-18의 양을 측정하는 방법은 면역측정, 예컨대 실험실에서 일상적으로 사용되는 효소 결합 면역흡착 측정(ELISA) 및 방사성 면역측정(RIA)이다. 유리 IL-18의 양은 전형적으로 혈액 샘플에서 측정된다.
- [0110] 본원에서 사용되는 용어 "혈액 샘플"은 전혈 또는 그것의 구성요소 또는 유도체, 예컨대 말초 전혈 또는 그것의 구성요소 또는 유도체를 지칭할 수 있다. 그러므로, 일부 구현예에서, 혈액 샘플은 전혈, 혈청 또는 혈장일 수 있다. 일부 구현예에서, 혈액 샘플은 전혈의 유도체인 희석된 전혈이다. 일부 구현예에서, 혈액 샘플은 헤파린,

시트르산 나트륨 또는 에틸렌 다이아민 테트라 아세트산(EDTA)과 같은 항응고제의 존재 하에 유지될 수 있다.

- [0111] 인터페론 감마 유도 인자로서도 알려져 있는 인터류킨-18(IL-18)은 활성화된 대식세포, 쿠퍼(Kupffer) 세포 및 다른 세포에 의해 생성된 사이토카인이다. IL-18은 IL-18 수용체(IL-18R)에 결합하여 세포 매개 면역을 유도한다. IL-18 수용체 또는 IL-18의 결핍(예컨대 녹아웃(knock-out))은 손상된 자연 살해(NK) 세포 활성화 및 손상된 Th1 반응으로 이어진다. 본원에서 사용되는 용어 "IL-18"은 전형적으로 인간 IL-18을 지칭한다.
- [0112] 용어 "IL-18 길항물질" 또는 "IL-18 억제제"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 IL-18, 예컨대 IL-18 신호전달의 활성화 또는 기능을 직접 또는 간접적으로 억제, 감소 또는 차단할 수 있는 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 직접 억제제에는 IL-18의 활성화 또는 기능을 억제, 감소 또는 차단하기 위하여 IL-18과 직접적으로 상호작용하는 작용제가 포함된다. 그러한 작용제는 경합 억제, 비경합 억제, 경합중인 억제 또는 혼합 억제를 통해 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18과 그것의 수용체 사이의 상호작용을 파괴한다. 그러므로, 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18 수용체와 상호작용할 수 있다. 이런 관점에서, 간접 억제제는 IL-18과 직접적으로 상호작용하지 않는다. 그러므로, 예를 들어, 간접 억제제는 IL-18을 암호화하는 유전자의 발현을 감소 시킴으로써 IL-18의 활성화 또는 기능을 억제, 감소 또는 차단할 수 있다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18이 그것의 활성화 형태로 처리되는 것을 간섭할 수 있고, 예컨대 IL-18 길항물질은 카스파제-I 억제제, 예컨대 경구 전구약물 VX-765일 수 있다. 바람직한 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18의 활성화 또는 기능을 직접적으로 억제, 감소 또는 차단한다.
- [0113] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질의 조합이 IL-18 활성화 또는 신호전달의 억제 또는 차단을 이루기 위해 사용될 수 있다.
- [0114] 용어 "작용제", "화합물", 및 "활성"은 원하는 약물학적 및/또는 생리적 효과를 유도하는 물질을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어는 또한 염을 포함하여, 그것의 약학적으로 허용되는 및 약물학적으로 활성인 형태를 아우른다. 원하는 효과는 IL-18 활성화 또는 신호전달의 억제 또는 차단 또는 IL-18을 암호화하는 유전자의 발현의 억제이다.
- [0115] 단백질성, 비-단백질성(예컨대 화학적 실체) 및 핵산 분자 IL-18 길항물질은 본원에서 기술된 치료에 사용될 수 있다.
- [0116] 단백질성 분자에는 펩타이드, 폴리펩타이드 및 단백질이 포함된다. 용어 폴리펩타이드와 단백질은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0117] 비-단백질성 분자에는 작은, 중간 또는 큰 화학적 분자뿐만 아니라 천연 생성물 스크리닝 또는 화학적 라이브러리의 스크리닝으로부터 확인된 분자가 포함된다. 천연 생성물 스크리닝에는 IL-18 활성화 또는 IL-18 유전자 발현 수준에 영향을 미치는 분자 또는 분자 그룹에 대해 식물, 미생물, 토양, 강바다, 산호 및 수중 환경을 포함한 천연 생성물의 임의의 적합한 공급원으로부터 추출물 또는 샘플의 스크리닝이 포함된다. 이들 분자는 또한 IL-18과 그것의 수용체 사이의 상호작용에 영향을 미칠 수 있다.
- [0118] 핵산 분자 작용제("핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드")에는 RNA, cDNA, 게놈 DNA, 합성 형태 및 혼합 중합체, 센스 및 안티센스 가닥 둘 다가 포함되고, 기술분야에 숙련된 사람들에게 의해 쉽게 인정되는 것과 같이, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 비천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 함유할 수 있다. 또한 수소 결합 및 다른 화학적 상호작용을 통해 지정된 서열에 결합하는 능력에 있어 폴리뉴클레오타이드를 모방하는 합성 분자가 포함된다. 그러한 분자는 기술분야에 알려져 있고, 예를 들어, 펩타이드 결합이 분자 백본에서 포스페이트 결합을 대체하는 것들이 있다.
- [0119] 바람직한 구현예에서, IL-18 길항물질은 단백질성 작용제, 예컨대 단백질이다. 특히 바람직한 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18 또는 IL-18 수용체에 선택적으로 결합하는 단백질, 바람직하게 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 선택적으로 결합하는 단백질이다.
- [0120] IL-18에 결합하여 억제하는 단백질은 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, IL-18 결합 단백질(IL-18BP)은 1 대1 비율로 순환하는 IL-18을 효과적으로 중화시키는 고친화성 내인성 수용체이다. 더욱이, IL-18에 결합하는 수많은 항체가 개발되었고 임의의 그러한 항체가 본원에 기술된 치료에서 활용될 수 있다. 특히, IL-18 항체는 WO 2012/085015 및 WO 2016/139297(특히 본원에 기술된 IL-18 항체와 관련하여 두 문헌 모두 본원에 참조로 포함됨)에서 기술되며 본원에 기술된 치료에서 활용될 수 있다. 더욱이, 표적 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 제조하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있고 아래에서 한층 더 기술된다.

- [0121] 천연 포유류 IL-18 결합 단백질(예컨대 인간 동형 a-d, 서열 번호: 1-4)이 생체내에서 IL-18의 효과를 제어하기 위한 내인성 수단으로서 존재하지만, 수많은 감염원, 예컨대 바이러스는 IL-18 결합 단백질을 진화시켰다. 예를 들어, IL-18 결합 단백질은 전염성 물렁종(Molluscum contagiosum) 바이러스 하위유형 1(MC51L, MC53L, 및 MC54L, 예컨대 GenBank 수탁 번호 CAB89814.1, 서열 번호: 5), 백시니아 바이러스(예컨대 GenBank 수탁 번호 CAB89842.1, 서열 번호: 6), 엑트로멜리아(Ectromelia) 바이러스(예컨대 GenBank 수탁 번호 CAB89805.1, 서열 번호: 7), 럽피 스킨병(Lumpy skin disease) 바이러스(예컨대 GenBank 수탁 번호 AAK43555.1, 서열 번호: 8) 및 우두 바이러스(예컨대 GenBank 수탁 번호 ARB50252.1, 서열 번호: 9)에서 확인되었다.
- [0122] 그러므로, 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 포유류 IL-18 결합 단백질(IL-18BP), 바람직하게 인간 IL-18 결합 단백질, 또는 그것의 IL-18 결합 단편 또는 변이체(예컨대 IL-18BP의 동형)이다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 재조합 인간 IL-18BP이다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 바이러스 IL-18 결합 단백질 또는 그것의 IL-18 결합 단편 또는 변이체이다.
- [0123] 그러므로, 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은
- [0124] (i) 서열 번호: 1-9 중 어느 하나, 바람직하게 서열 번호: 1-4 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열;
- [0125] (ii) 서열 번호: 1-9 중 어느 하나, 바람직하게 서열 번호: 1-4 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열; 또는
- [0126] (iii) (i) 또는 (ii)의 IL-18 결합 단편
- [0127] 을 포함하는 IL-18 결합 단백질이다.
- [0128] 본원에서 언급되는 바 "단편"은 그것이 유래되는 단백질의 아미노산의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%를 포함할 수 있다. 상기 단편은 서열의 중심, N-말단 또는 C-말단 부분으로부터 얻어질 수 있다. 단편의 크기는 원래의 단백질의 크기에 따라 달라지겠지만, 일부 구현예에서 단편은 그것이 유래되는 서열보다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40개 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 더 짧고, 예컨대 그것이 유래되는 서열보다 1-40, 2-35, 3-30, 4-25개 아미노산 잔기 더 짧다.
- [0129] 본원에서 언급되는 바 서열의 "변이체" 또는 "유도체"는 그것이 비교되는 서열에 대해 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일하다.
- [0130] 서열 동일성은 예컨대 가변 펩팩터(pamfactor)가 있는 FASTA pep-cmp를 사용하는 SWISS-PROT 단백질 서열 데이터뱅크, 및 12.0에서 설정된 갭 생성 페널티 및 4.0에서 설정된 갭 연장 페널티, 및 2개 아미노산의 창을 사용함으로써 측정될 수 있다. 바람직하게 상기 비교는 서열의 전장에 대해 이루어지지만, 더 작은 비교창, 예컨대 200, 100, 50, 20 또는 10개의 연속적인 아미노산에 대해서 이루어질 수도 있다.
- [0131] 바람직하게 그러한 서열 동일성 관련 단백질, 즉 변이체 또는 유도체는 인용된 서열 번호에 제시된 단백질과 기능적으로 동등하다. 유사하게, 서열 번호에 제시된 서열을 가진 단백질은 폴리펩타이드의 서열에 영향을 미치지 않으면서 변형될 수 있다.
- [0132] 나아가, 본원에 기술된 "단편"은 기능성 동등물이다. 바람직하게 이들 단편은 본원에서 언급된 동일성(비교되는 영역에 비해) 조건을 충족한다.
- [0133] 본원에서 언급되는 바, "기능적 동등물"을 이루기 위해 단백질 단편 및/또는 변이체는 모(parent) 분자(즉 그것이 예컨대 아미노산 치환에 의해 유래되는 분자)에 비해 기능을 수행하는 데 약간 감소된 효능을 보일 수 있지만, 바람직하게는 똑같이 효율적이거나 더 효율적이다. 그러므로, 기능적 동등물은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 선택적으로 결합하고, 그것의 기능을 길항하는 데 효과적인 단백질을 지칭한다. 이것은 단편 또는 변이체가 유래되는 단백질과 관련하여 단편 또는 변이체 단백질의 효과를 정성적 또는 정량적 방식으로, 예컨대 기술 분야에 알려져 있고 WO 2016/139297(본원에 참조로 포함됨)에서 기술된 시험관내 분석을 수행함으로써 비교함으로써 테스트될 수 있다. 정량적 결과가 가능한 경우, 단편 또는 변이체는 모 단백질에 비해 적어도 30, 50, 70 또는 90% 효과적이다.
- [0134] 모 단백질과 연관된 또는 모 단백질로부터 유래된 기능적으로 동등한 단백질은 단일 또는 다중 아미노산 치환, 첨가 및/또는 결실(그것이 위에서 언급된 서열 동일성 요구조건을 만족하는 경우)에 의해 모 아미노산 서열을 변형시킴으로써, 그러나 분자의 기능을 파괴하지 않으면서 얻어질 수 있다. 바람직하게 모 서열은 60개 미만의 치환, 첨가 또는 결실, 예컨대 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3 또는 2개 미만의 그러한 변형을 가진다. 그러한 단

백질은 하나 이상의 염기의 적절한 치환, 첨가 및/또는 결실에 의해 생성될 수 있는 "기능적으로 동등한 핵산 분자"에 의해 암호화될 수 있다.

- [0135] 일부 구현예에서, 모 단백질과 관련하여 변이체 단백질에 존재하는 임의의 치환은 보존성 아미노산 치환일 수 있다. 보존성 아미노산 치환은 폴리펩타이드의 물리화학적 특징을 보존하는 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 대체를 지칭한다(예컨대 D는 E에 의해 대체되거나 그 반대이고, N은 Q에 의해, 또는 L 또는 I는 V에 의해 또는 그 반대이다). 그러므로, 일반적으로 아미노산을 치환하는 것은 대체되는 아미노산과 유사한 특성, 예컨대 소수성, 친수성, 전기 음성도, 부피가 큰 측쇄 등을 가진다. 천연 L 아미노산의 이성질체, 예컨대 D 아미노산이 포함될 수 있다.
- [0136] 본원에 기술된 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 선택적으로 결합한다. 용어 "선택적으로 결합"은 단백질이 다른 구성요소, 예컨대 IL-18이 존재하는 샘플(예컨대 혈액, 조직) 중의 다른 구성요소보다 더 큰 친화성 및/또는 특이성으로 IL-18에 비공유적으로(예컨대 반 데르 발스 힘 및/또는 수소 결합에 의해) 결합하는 능력을 지칭한다. 그러므로, IL-18 결합 단백질은 대안으로, 적합한 조건 하에서 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 특이적으로 및 가역적으로 결합하는 것으로 볼 수 있다.
- [0137] 용어 "유리 IL-18"은 이미 그것의 각각의 IL-18 결합 단백질 또는 IL-18 수용체에 결합되어 있지 않은 IL-18을 지칭한다.
- [0138] IL-18에 대한 결합은 샘플에 존재하는 다른 분자(예컨대 펩타이드 또는 폴리펩타이드)에 대한 결합과 구별될 수 있다. IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)은 샘플에 존재하는 다른 분자(예컨대 펩타이드 또는 폴리펩타이드)에 결합하지 않거나 또는 임의의 그러한 비특이적 결합이, 발생한다면, IL-18에 대한 결합과 쉽게 구별될 수 있는, 무시할만하거나 검출할 수 없는 정도이다.
- [0139] 특히, 만약 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)이 IL-18 이외의 분자에 결합한다면, 그러한 결합은 일시적이어야 하고 결합 친화성은 IL-18에 대한 IL-18 결합 단백질의 결합 친화성보다 더 적어야 한다. 그러므로, IL-18에 대한 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)의 결합 친화성은 샘플에 존재하는 다른 분자(즉 비동종 분자)보다 적어도 10배 더 커야 한다. 바람직하게, IL-18에 대한 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)의 결합 친화성은 다른 분자(예컨대 펩타이드 또는 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화성보다 적어도 20, 30, 40, 50, 또는 60배 더 커야 한다.
- [0140] 그러므로, 선택적인 또는 특이적인 결합은 IL-18에 대한 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)의 친화성을 지칭하며, IL-18에 대한 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)의 분리 상수는 약 10^{-3} M 미만이다. 바람직한 구현예에서 IL-18에 대한 IL-18에 결합하는 단백질(예컨대 IL-18 결합 단백질, 항체)의 분리 상수는 약 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M 또는 10^{-9} M 미만이다.
- [0141] 일부 구현예에서, 위에서 기술된 IL-18 결합 단백질 단편 및 변이체는 그것이 유래되는 모 단백질과 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 대한 결합에 대해 경합한다. 그러므로, IL-18 결합 단백질 단편 및 변이체는 "경합 IL-18 결합 단백질 단편 및 변이체"로서 볼 수 있고, 이 용어는 모 단백질과 거의, 실질적으로 또는 본질적으로 동일한, 또는 심지어 동일한 에피토프에 결합하는 단백질을 지칭한다. "경합 IL-18 결합 단백질 단편 및 변이체"는 중복하는 에피토프 특이성을 가진 단백질을 포함한다. 그러므로 경합 IL-18 결합 단백질 단편 및 변이체는 IL-18에 대한 결합에 대해 모 단백질과 효과적으로 경합할 수 있다.
- [0142] 본원에 기술된 폴리펩타이드는 분리된, 정제된, 재조합 또는 합성된 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0143] 본원에서 사용되는 용어 "폴리펩타이드"는 용어 "단백질"과 상호교환적으로 사용된다. 위에서 주지된 것과 같이, 용어 폴리펩타이드 또는 단백질은 전형적으로 적어도 40개의 연속 아미노산 잔기, 예컨대 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150개의 아미노산, 예컨대 40-1000, 50-900, 60-800, 70-700, 80-600, 90-500, 100-400개의 아미노산을 포함하는 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0144] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 선택적으로(위에서 정의된 것과 같이) 결합하는 항체이다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 IL-18, 즉 유리 IL-18에 대한 결합에 대해 IL-18 결합 단백질(예컨대 본원에 기술된 IL-18 결합 단백질 중 임의의 하나, 바람직하게 서열 번호: 1-4 중 적어도 하나(예컨대 전부))과 효과적으로 경합하는 항체이다. 그러므로, 일부 구현예에서, 항체는 IL-18 결합 단백질과 거의, 실질적으로 또는 본질적으로 동일한, 또는 심지어 동일한, 바람직하게 서열 번호: 1-4 중 임의의 하나와 동일한 에피토프에 결합한다.

- [0145] 기술분야에 숙련된 사람들에게 이해되는 것과 같이, 용어 "항체"에 의해 포함되는 면역학적 결합 시약은 전체 항체, 이량체, 삼량체 및 다량체 항체; 이중특이적 항체; 키메라 항체; 재조합 및 조작된 항체, 및 그것들의 단편을 포함한 모든 항체 및 그것의 항원 결합 단편으로 확장된다.
- [0146] 그러므로 용어 "항체"는 항원 결합 영역을 가지는 임의의 항체 유사 분자를 지칭하기 위해 사용되며, 이 용어에는 Fab', Fab, F(ab')₂, 단일 도메인 항체(DAB), TandAb 이량체, Fv, scFv(단일 사슬 Fv), dsFv, ds-scFv, Fd, 선형 항체, 미니바디, 디아바디, 이중특이적 항체 단편, 바이바디(bibody), 트라이바디(tribody)(scFv-Fab 융합, 각각 이중특이적 또는 삼중특이적)와 같은 항원 결합 도메인을 포함하는 항체 단편; sc-디아바디; 카파(람다) 바디(scFv-CL 융합); 이중특이적 T 세포 관여자(BiTE)(T 세포를 유인하기 위한 scFv-scFv 탠덤); 이중가변 도메인(DVD)-Ig(이중특이적 포맷); 작은 면역단백질(SIP)(미니바디 종류); SMIP("작은 모듈 면역억제") scFv-Fc 이량체; DART(ds-안정화 디아바디 "이중 친화성 재표적화"); 하나 이상의 CDR을 포함하는 작은 항체 모방물 등이 포함된다.
- [0147] 다양한 항체 기반 구성물 및 단편을 제조 및 사용하는 기법은 기술분야에 잘 알려져 있다(본원에 참조로 구체적으로 포함된 Kabat 등, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 647-669, 1991을 참고). 특히 디아바디는 WO 93/11161에서 한층 더 기술되는 반면; 선형 항체는 Zapata et al.(*Protein Eng.*, 8(10):1057-1062, 1995)에서 한층 더 기술된다.
- [0148] 항체는 종래 기법을 사용하여 단편화될 수 있다. 예를 들어, F(ab')₂ 단편은 항체를 펩신으로 처리함으로써 생성될 수 있다. 결과적으로 생성된 F(ab')₂ 단편은 이황화 가교를 환원하도록 처리되어 Fab' 단편을 생성할 수 있다. 파과인 소화는 Fab 단편의 형성으로 이어질 수 있다. Fab, Fab' 및 F(ab')₂, scFv, Fv, dsFv, Fd, dAb, TandAb, ds-scFv, 이량체, 미니바디, 디아바디, 이중특이적 항체 단편 및 다른 단편이 또한 재조합 기법에 의해 합성될 수 있거나 화학적으로 합성될 수 있다. 항체 단편을 제조하는 기법은 기술분야에 잘 알려져 있고 기술되어 있다.
- [0149] 항체 또는 항체 단편은 자연적으로 생성되거나 전체적으로 또는 부분적으로 합성에 의해 제조될 수 있다. 그러므로, 항체는 임의의 적절한 공급원, 예를 들어 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있고/거나 유전자도입 동물 또는 유전자도입 식물에서, 또는 IgY 기술을 사용하여 난에서 생성될 수 있다. 그러므로, 항체 분자는 시험관내에서 또는 생체내에서 제조될 수 있다.
- [0150] 바람직하게, 항체 또는 항체 단편은 3개의 CDR을 포함하는 항체 경쇄 가변 영역(VL) 및 3개의 CDR을 포함하는 항체 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 상기 VL 및 VH는 일반적으로 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0151] "Fv" 단편은 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 긴밀하고 비공유적인 회합의 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체를 가진다. 바로 이런 구성으로 각각의 가변 도메인의 3개의 초가변 영역(CDR)이 상호작용하여 VH-VL 이량체의 표면 상에 항원 결합 부위를 규정한다. 종합적으로, 6개의 초가변 영역(CDR)이 항체에 대한 항원 결합 특이성을 부여한다.
- [0152] 그러나, 기술분야에 항체의 경쇄 가변 도메인으로부터 3개의 CDR 및 중쇄 가변 도메인으로부터 3개의 CDR의 존재는 항원 결합에 필요하지 않은 것으로 잘 문서화되어 있다. 그러므로, 위의 고전적인 항체 단편보다 더 작은 구성물이 효과적인 것으로 알려진다.
- [0153] 예를 들어, 낙타과 항체는 광범위한 항원 결합 레퍼토리를 갖지만 경쇄가 없다. 또한, VH 도메인 단독 또는 VL 도메인 단독을 포함하는 단일 도메인 항체를 사용한 결과는 이들 도메인이 허용되는 높은 친화성으로 항원에 결합할 수 있음을 보여준다. 그러므로, 3개의 CDR은 항원에 효과적으로 결합할 수 있다. 나아가, 또한 단일 CDR, 또는 2개의 CDR이 항원에 효과적으로 결합할 수 있는 것으로 알려진다.
- [0154] 특히, 2개의 CDR은 항원에 효과적으로 결합할 수 있고, 심지어 모 항체가 갖는 것보다 월등한 특성을 부여하는 것으로 알려진다. 예를 들어, 모 항체로부터의 2개의 CDR(VH CDR1 및 VL CDR3 영역)은 모 분자의 항원 인식 특성을 유지할 수 있지만 종양을 침투하는 월등한 능력을 가지고 있는 것으로 나타났다. 이들 CDR 도메인을 천연 모 항체를 닮은 방식으로 CDR을 배향하기 위해 적절한 링커 서열(예컨대, VH FR2로부터 유래)과 연결시키면 더 나은 항원 인식을 유발하였다. 그러므로, 기술분야에는 모 항체에서 발견되는 입체형태를 유지하기 위하여 적절한 프레임워크 영역에 의해 배향된 2개의 CDR 도메인(바람직하게 하나는 VH 도메인으로부터 하나는 VL 도메인으로부터 유래되고, 보다 바람직하게는 두 CDR 도메인 중 하나는 CDR3 도메인임)을 포함하는 항원 결합 항체 모방물을 구성하는 것이 가능한 것으로 알려져 있다.

- [0155] 그러므로, 비록 발명의 바람직한 항체는 6개의 CDR 영역(경쇄로부터 3개 및 중쇄로부터 3개)을 포함하는 것이지만, 6개보다 적은 CDR 영역을 갖는 항체 및 하나 또는 2개처럼 소수의 CDR 영역을 갖는 항체가 발명에 포함된다. 더불어, 중쇄 또는 경쇄만으로부터의 CDR을 가진 항체도 또한 고려된다.
- [0156] 특정 구현예에서, 항체 또는 항체 단편은 중쇄 불변 영역, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역의 전부 또는 일부를 포함한다. 바람직하게, 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역, 또는 그것의 일부이다. 나아가, 항체 또는 항체 단편은 카파 경쇄 불변 영역 또는 람다 경쇄 불변 영역의 전부 또는 일부, 또는 그것들의 일부를 포함할 수 있다. 그러한 불변 영역의 전부 또는 일부는 자연적으로 생성되거나 전체적으로 또는 부분적으로 합성될 수 있다. 그러한 불변 영역에 적절한 서열은 기술분야에 잘 알려져 있고 문서화되어 있다. 중쇄 및 경쇄로부터의 불변 영역의 완전한 보체가 발명의 항체에 포함될 때, 그러한 항체는 전형적으로 본원에서 "전장" 항체 또는 "전체" 항체로서 언급된다.
- [0157] Fc 영역을 함유하는 항체가 생체내 치료 용도에 바람직하다.
- [0158] 바람직한 구현예에서, 발명의 항체는 인간화된 또는 인간 단클론성 항체일 수 있는 단클론성 항체이다. 이런 견지에서, 인간 또는 인간화된 항체는 일반적으로 인간 요법에 사용하기 위한 적어도 3가지 잠재적 장점을 갖는다. 첫째, 인간 면역 체계는 항체를 외래물로서 인식하지 않아야 한다. 둘째, 인간 순환계에서의 반감기는 자연적으로 발생하는 인간 항체와 유사할 것이어서 더 작고 더 적은 빈도의 용량이 제공되는 것을 허용한다. 셋째, 이펙터 부분이 인간이기 때문에, 인간 면역 체계의 다른 부분과 더 잘 상호작용할 것이다.
- [0159] 비인간 항체는 알려진 방법으로, 예를 들어 상기 비인간 항체의 CDR 영역을 인간 항체의 프레임워크에 삽입함으로써 "인간화"될 수 있다. 인간화된 항체는 Verhoeyen *et al*(1988) *Science*, 239, 1534-1536, 및 Kettleborough *et al*,(1991) *Protein Engineering*, 14(7), 773-783에서 기술된 기법 및 접근법을 사용하여 만들어질 수 있다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비인간 잔기에 의해 대체된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 모든 또는 대부분의 CDR 영역이 비인간 면역글로불린의 그것에 상응하는 가변 도메인, 및 실질적으로 또는 완전히 인간 면역글로불린 공통 서열의 것인 프레임워크 영역을 함유할 것이다.
- [0160] 완전히 인간 항체는 재조합 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 전형적으로 수십억개의 상이한 항체를 포함하는 큰 라이브러리가 사용된다. 예컨대 쥐과 항체의 키메라화 또는 인간화를 사용하는 이전 기술과 대조적으로 이 기술은 특정 항체를 생성하기 위하여 동물의 면역화에 의존하지 않는다. 대신 재조합 라이브러리는 라이브러리가 임의의 항원에 대해 특이적인 적어도 하나의 항체를 가지게 될 가능성이 있는 많은 수의 사전 제조된 항체 변이체를 포함한다. 그러므로, 본 발명의 맥락에서, 원하는 결합 특성을 갖는 결합 항체는 그러한 라이브러리를 사용하여 확인될 수 있다. 효율적인 방식으로 라이브러리에서 양호한 결합자를 찾기 위하여, 표현형 즉 항체 또는 항체 단편이 그것의 유전자형, 즉 암호화 유전자에 연결되는 다양한 시스템이 고안되었다. 가장 흔히 사용된 그러한 시스템은 항체 단편이 파지 코트 단백질과의 융합으로서 발현되고, 사상 파지 입자 표면 상에 디스플레이되는 한편, 디스플레이된 분자를 암호화하는 유전자 정보를 동시에 운반하는 소위 파지 디스플레이 시스템이다(McCafferty *et al*, 1990, *Nature* 348: 552-554). 특정 항원에 특이적인 파지 디스플레이 항체 단편이 문제의 항원에 대한 결합을 통해 선택될 수 있다. 분리된 파지는 그런 후 증폭되고 선택된 항체 가변 도메인을 암호화하는 유전자가 선택적으로 다른 항체 포맷, 예컨대 전장 면역글로불린으로 전달되고, 기술분야에 잘 알려져 있는 적절한 벡터 및 숙주 세포를 사용하여 다량으로 발현될 수 있다. 대안으로, "인간" 항체는 본질적으로 인간 면역글로불린 유전자를 함유하는 유전자도입 마우스를 면역화함으로써 만들어질 수 있다(Vaughan *et al*(1998) *Nature Biotechnol.* 16, 535-539).
- [0161] 발명의 "인간" 및 "인간화된" 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기, 예컨대, 시험관내에서 무작위 또는 부위 지정 돌연변이생성에 의해 도입된 돌연변이, 예를 들어 시험관내 클로닝 또는 PCR에 의해 도입된 돌연변이를 포함할 수 있다. 그러한 돌연변이의 특정 예는 보존성 치환을 포함하는 돌연변이 또는 항체의 소수의 잔기, 예컨대, 항체의 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 잔기, 바람직하게 예컨대, 항체의 하나 이상의 CDR을 구성하는 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 잔기에서의 다른 돌연변이(비보존성 치환, 첨가 및/또는 결실)이다. 그러한 "인간" 및 "인간화된" 항체의 특정 예에는 잠재적으로 면역원성 부위의 양을 감소시키기 위해 표준 변형 기법이 적용된 항체 및 가변 영역이 포함된다.
- [0162] 그러므로, 발명의 "인간" 및 "인간화된" 항체는 인간에서 발견되는 서열로부터 유래된 및 관련된 서열을 포함하지만, 그것은 생체내에서 인간 항체 생식선 레퍼토리 내에 자연적으로 존재할 수 없다. 더불어, 본 발명의 인간 및 인간화된 항체는 인간 서열, 또는 인간 서열에 실질적으로 상동하는 서열로부터 확인된 인간 공통 서열을 포

함하는 단백질을 포함한다.

- [0163] 더불어, 본 발명의 인간 및 인간화된 항체는 그 자체가 인간 항체 분자에서 조합되어 발견되는 VH, VL, CDR 또는 FR 영역의 조합에 한정되지 않는다. 그러므로, 발명의 인간 및 인간화된 항체는 인간에서 반드시 자연적으로 존재하는 것이 아닌 그러한 영역의 조합을 포함하거나 그것에 상응할 수 있다.
- [0164] 일부 구현예에서, 인간 항체는 완전한 인간 항체일 수 있다. "완전히 인간" 항체는, 본원에서 사용되는 바, 위에서 정의된 것과 같이, 실질적인 비인간 항체 서열 없이 또는 임의의 비인간 항체 서열 없이 "인간" 가변 영역 도메인 및/또는 CDR을 포함하는 항체이다. 예를 들어, "실질적인 비인간 항체 서열 없이" 인간 가변 영역 도메인 및/또는 CDR을 포함하는 항체는 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산만이 인간 항체 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산인 항체, 도메인 및/또는 CDR이다. 그러므로, "완전히 인간" 항체는 실질적으로 비인간 가변 영역 도메인, 예컨대, 마우스 가변 영역 도메인을 토대로 한, 특정 아미노산이 인간 항체에 전형적으로 존재하는 아미노산과 더 잘 상응하도록 변경된 "인간화된" 항체와 구별된다.
- [0165] 발명의 "완전히 인간" 항체는 임의의 다른 실질적인 항체 서열이 없는 인간 가변 영역 도메인 및/또는 CDR, 예컨대 단일 사슬 항체일 수 있다. 대안으로, 발명의 "완전히 인간" 항체는 하나 이상의 인간 항체 불변 영역과 통합된 또는 작동 가능하게 부착된 인간 가변 영역 도메인 및/또는 CDR일 수 있다. 특정 바람직한 완전히 인간 항체는 IgG 불변 영역의 완전한 보체를 가진 IgG 항체이다.
- [0166] 다른 구현예에서, 발명의 "인간" 항체는 부분 인간 키메라 항체일 것이다. 본원에서 사용되는 바, "부분 인간 키메라" 항체는 비인간 종, 예컨대 래트 또는 마우스의 불변 영역에 작동 가능하게 부착된, 또는 그것에 그래프팅된 "인간" 가변 영역 도메인 및/또는 CDR을 포함하는 항체이다. 그러한 부분 인간 키메라 항체는, 예를 들어, 전임상 연구에 사용될 수 있고, 여기서 불변 영역은 바람직하게 전임상 테스트에서 사용된 동물의 동일 종의 것일 것이다. 이들 부분 인간 키메라 항체는 또한, 예를 들어, 생체의 진단에(예컨대 위에서 기술된 치료를 위해 대상체를 선택하는 방법에) 사용될 수 있고, 여기서 비인간 종의 불변 영역은 항체 검출을 위한 추가 옵션을 제공할 수 있다.
- [0167] 단백질성 IL-18 길항물질이 바람직하지만, 숙련된 사람은 다른 길항물질이 발명의 치료에 활용될 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 핵산 분자가 IL-18 활성 및/또는 신호전달을 간접적으로 억제하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, IL-18 또는 IL-18 수용체(IL-18R) 유전자 또는 mRNA에 대해 지시된 센스 및/또는 안티센스 핵산 분자가 IL-18 길항물질로서 고려된다. 그러한 센스 또는 안티센스 분자에는 IL-18 또는 IL18R 유전자 또는 mRNA의 리더 서열 및 선택된 인트론 또는 엑손을 포함한 코딩 또는 비코딩 영역의 임의의 부분에 혼성화하는 분자가 포함된다. 20 내지 30개 뉴클레오타이드 염기 길이의 센스 및 안티센스 분자, 특히 예컨대 IL-18 또는 IL18R 암호화 핵산에 대해 지시된 siRNA 분자가 고려된다.
- [0168] 작은 간섭 RNA(siRNA)는 RNA 간섭(RNAi) 경로 내에서 작동하는, miRNA와 유사한, 20-25 염기쌍 길이의 이중 가닥 RNA 비코딩 RNA 분자의 부류이다. siRNA는 전사 후에 mRNA를 분해하고, 그로써 번역을 방지함으로써 상보하는 뉴클레오타이드 서열을 가진 특정 유전자의 발현을 간섭한다.
- [0169] 그러므로, 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 핵산 분자이다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 핵산, 예컨대 IL-18 또는 IL-18R, 바람직하게 IL-18의 발현을 간섭하는 siRNA이다.
- [0170] IL-18 길항물질은 기술분야에서 알려져 있고 문헌에서 전반적으로 기술된 임의의 종래 방법에 따라 제형화될 수 있는 약학적 조성물로 제공될 수 있다. 그러므로, IL-18 길항물질은, 선택적으로 다른 활성 물질과 함께, 하나 이상의 종래 담체, 희석제 및/또는 부형제와 함께 통합될 수 있다.
- [0171] 본원에 기술된 약학적 조성물은 임의의 적합한 수단을 사용하여 대상체에게 전신적으로 또는 국소적으로 투여될 수 있고 투여 경로는 약학적 조성물의 제형에 따라 좌우될 것이다.
- [0172] 일부 구현예에서, 전신적 투여가 특히 유용할 수 있다. "전신적 투여"는 작용제(즉 IL-18 길항물질)가 신체에 투여되어 투여된 작용제를 전 신체가 받게 되는 결과를 초래하는 임의의 형태의 투여를 포함한다. 편리하게, 전신적 투여는 장 전달(예컨대 경구) 또는 비경구 전달(예컨대 정맥내, 근육내, 피하, 기관내, 기관 내, 흡입)을 통해서 이루어질 수 있다.
- [0173] "국소적 투여"는 감염의 일차 부위(예컨대 호흡기)에 또는 감염의 일차 부위에 가까운 곳에, 예컨대 흡입을 통해 작용제를 투여하는 것을 지칭한다. 그러나, 일부 형태의 국소 투여는 수용하는 전신이 투여된 작용제(예컨대 흡입)를 수용하는 결과를 초래할 수 있는 것이 분명할 것이다. 그러므로, 일부 구현예에서, 작용제는 처음에 국

소 효과 및 후속적인 전신 효과를 제공하기 위해 투여될 수 있다.

- [0174] "전신적 투여"에 대한 언급은 동맥내, 정맥내, 복강내, 및 피하 주사, 주입, 뿐만 아니라 경구, 직장 및 비강 경로를 통한, 또는 흡입을 통한 투여를 포함한다. 피하 주사 또는 흡입을 통한 투여가 특히 바람직하다.
- [0175] 그러므로, 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 비강내, 볼, 경구, 경점막, 기관내, 정맥내, 피하, 요로내, 직장내, 질내, 혀밑, 기관지내, 폐내, 경피 또는 근육내 투여를 위해 제공되고/거나 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질(즉 약학적 조성물)은 기관지-폐 투여에 의해 투여된다.
- [0176] 약학적 조성물은 경점막 투여, 예컨대 비강내, 볼, 구강 경점막, 기관내, 요로내, 질내, 혀밑, 기관지내, 폐내 및/또는 경피 투여를 위해 액체, 액체 스프레이, 마이크로스피어, 반고체, 젤, 또는 분말로서 제공될 수 있다. 추가로, 조성물은 볼, 구강 경점막 및/또는 혀밑 투여를 위해 고체 투여 형태일 수 있다. 비강내, 볼, 경구 기관지내, 요로내, 질내, 경점막 및 혀밑 투여는 구강에서 체온에서 본원에 기술된 조성물의 붕해로 이어지고 선택적으로 구강의 신체 조직에 부착될 수 있다. 추가적으로, 본원에 개시된 조성물은 추가로 하나 이상의 부형제, 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제, 봉해제, 탈감작제, 유화제, 점막 접착제, 가용화제, 현탁제, 점도 변형제, 이온성 등장화제, 완충제, 담체, 계면활성제, 향료, 또는 그것들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0177] 일부 구현예에서, 조성물은 비경구, 정맥내, 정제, 알약, 생체부착 패치, 액적, 스펀지, 필름, 로젠지, 경질 캔디, 웨이퍼, 스피어, 막대 사탕, 디스크 모양의 구조체, 좌약 또는 스프레이로서 제형화된다. 경점막 투여는 일반적으로 점막으로의 풍부한 혈관 공급과 표피의 각질층 부족으로 인해 신속하다. 그러한 약물 수송은 전형적으로 혈중 농도의 급격한 상승을 제공하며, 유사하게 장간 순환 및 위산에 의한 즉각적인 파괴 또는 장벽 및 간대사의 부분적인 1차 통과 효과를 피한다. 약물은 전형적으로 유의한 약물 흡수가 일어나기 위해 점막 표면에 장기간 노출될 필요가 있다.
- [0178] 경점막 경로는 또한 이들 경로가 상대적으로 더 빠른 흡수 및 치료 작용의 개시를 제공할 수 있다는 점에서 경구 경로보다 효과적일 수 있다. 추가로, 경점막 경로는 정제, 캡슐, 또는 다른 경구용 고체를 삼키기 어려운 환자, 또는 질환으로 인해 장 흡수가 손상된 환자를 치료하는데 사용하기에 바람직할 수 있다.
- [0179] 비강내 또는 볼 경로에서, 약물 흡수는 지연되거나 연장될 수 있다. 그러나, 혀밑 경로는 풍부한 혈액 공급의 높은 투과성으로 인해 흡수가 거의 정맥내 볼루스가 투여된 것과 같이 신속할 수 있는 신속한 작용 개시를 제공할 수 있다.
- [0180] 비강내 조성물은 그것의 형태에 따라 임의의 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 마이크로스피어 또는 분말을 포함한 조성물은 비강 취입 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이들 장치의 예는 기술분야에 숙련된 사람들에게 잘 알려져 있고, Fisons Lomudal 시스템과 같은 상업적 분말 시스템을 포함한다. 취입기는 건조 분말 또는 마이크로스피어의 미세하게 분할된 구름을 생성한다. 취입기는 바람직하게 조성물의 실질적으로 고정된 양의 투여를 보장하기 위한 메커니즘과 함께 제공된다. 분말 또는 마이크로스피어는 분말 또는 마이크로스피어용 병 또는 용기가 제공되어 있는 취입기로 직접 사용될 수 있다. 대안으로, 분말 또는 마이크로스피어는 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐, 또는 비강 투여를 위해 적응된 다른 단일 용량 장치에 충전될 수 있다. 취입기는 바람직하게 캡슐 또는 다른 장치를 깨트려서 개방하는 메커니즘을 가진다. 추가로, 조성물은 예를 들어, 한 가지 이상의 유형의 마이크로스피어 또는 분말을 제공함으로써, 활성 성분의 초기의 신속한 방출과 이어서 활성 성분의 지속적인 방출을 제공할 수 있다. 추가로, 비강에 조성물을 투여하기에 적합한 대체 방법이 기술분야에 통상적인 지식을 가진 사람에게 잘 알려져 있다. 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 적합한 방법의 보다 상세한 설명은 EP2112923, EP1635783, EP1648406, EP2112923(이것들의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 본 발명의 한 구현예에서, 약학적 조성물은 비강내로, 즉 흡입에 의해 투여될 수 있고, 따라서 비강내 투여에 적합한 형태로, 즉 에어로졸, 건조 분말 제형 또는 액체 제제로서 제형화될 수 있다.
- [0181] 적합한 약학적 담체, 부형제 및/또는 희석제의 예는 기술분야에 잘 알려져 있고, 한정하는 것은 아니지만, 검, 진분(예컨대 옥수수 전분, 사전젤라틴화된 전분), 당(예컨대, 락토스, 만니톨, 수크로스, 텍스트로스), 셀룰로스 물질(예컨대 미정질 셀룰로스), 아크릴레이트(예컨대 폴리메틸아크릴레이트), 탄산 칼슘, 산화 마그네슘, 또는 그것들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0182] 액체 제형을 위한 약학적으로 허용되는 담체는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 에멀션 또는 오일이다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 에틸 올레에이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 오일의 예는 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것들, 예를 들어, 땅콩 기름, 대두유, 올리브유, 해바라기 기름, 생선 간유, 다른 수산유, 또는 우유 또는 난의 지질이다.

- [0183] 본 발명은 또한 건조 분말, 기체 또는 휘발성 제형으로서 약학적 조성물의 전신적인 순환계로의 호흡기를 통한 흡입에 의한 경폐 투여(transpulmonary administration)에 관한다. 폐포 및 혈관 상피 막이 상당히 투과성이 고, 혈류가 풍부하며 흡수를 위한 매우 큰 표면이 있기 때문에 흡수는 실제로 제형이 폐의 폐포에 전달될 수 있는 것처럼 신속하다. 예를 들어, 에어로졸은 압력 포장된 계량 흡입기(MDI)로부터 전달될 수 있다.
- [0184] 약학적 조성물은 일반적으로 선택된 흡입 수단 및 표준 약학적 실시와 관련하여 선택된 적합한 약학적 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 투여될 것이다.
- [0185] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 선택적으로, 약학적으로 허용되는 담체로서 알려져 있고, 바람직하게 건조 분말 흡입 조성물에서 담체로서 알려져 있는 물질, 예를 들어 아라비노스, 글루코스, 프룩토스, 리보스, 만노스, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 말토스, 전분, 텍스트란, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 단당류, 이당류, 다당류 및 당 알코올을 포함한 당류로부터 선택된 하나 이상의 물질일 수 있는 적어도 하나의 특정한 약학적으로 허용되는 담체와 함께 건조 분말 조성물로서 제공된다. 대표적인 구현예에서, 담체는 락토스, 예를 들어 락토스 단일수화물 또는 무수 락토스이다.
- [0186] 일부 구현예에서, 건조 분말은 단일 용량 또는 다중 용량 장치일 수 있는 건조 분말 흡입 장치에, 바람직하게 캡슐당 5 mg 내지 50 mg의 분말의 총 중량을 만들기 위한 양의 담체와 함께 투여 단위에 사용하기 위하여, 예를 들어, 젤라틴 또는 플라스틱의 캡슐에, 또는 블리스터(예컨대 알루미늄 또는 플라스틱 소재의)에 단위 용량으로서 함유될 수 있다. 대안으로, 건조 분말은 전달을 위해 적응된 다중 용량 건조 분말 흡입(MDDPI) 장치의 저장소에 함유될 수 있다.
- [0187] 수성 담체는 인산염 완충 식염수 용액과 같은 식염수 및 완충 배지, 물, 에멀션, 예컨대 오일/물 에멀션, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한 물, 알코올성/수성 용액, 에멀션 또는 현탁액을 포함한다. 그러한 담체를 포함하는 조성물은 잘 알려져 있는 종래 방법에 의해 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 IL-18 길항물질과 조합되었을 때 생물학적 활성을 유지하는 임의의 물질을 포함할 수 있다.
- [0188] 경점막 투여를 위한 제제는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 건조 분말 제형 및 에멀션을 포함할 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염수 및 완충 배지를 포함한 물, 알코올성/수성 용액, 에멀션 또는 현탁액을 포함한다. 경점막 비히클은 염화 나트륨 용액, 링거 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화 나트륨, 락테이트화된 링거액, 또는 고점 오일을 포함할 수 있다. 예를 들어, 향미생물제, 향산화제, 킬레이트화제, 및 비활성 가스 등을 포함한 보존제 및 다른 첨가제가 또한 존재할 수 있다. 더불어, 약학적 조성물은 예컨대, 혈청 알부민 또는 면역글로불린, 바람직하게 인간 기원의 것과 같은 단백질성 담체를 포함한다.
- [0189] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 제어된 방출 조성물, 즉 활성 성분이 투여 후 일정 기간 동안 방출되는 조성물로서 투여될 수 있다. 제어된 또는 지속적인 방출 조성물은 친유성 데포(예컨대 지방산, 왁스, 오일)에 제형을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 즉시 방출 조성물, 즉 모든 활성 성분이 투여 직후 방출되는 조성물이다. 적합한 제형에 대한 추가의 예는 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 WO 2006/085983에서 제공된다. 예를 들어, 약학적 조성물은 리포솜 제형으로서 제공될 수 있다. 리포솜 현탁액을 형성하는 기술은 기술분야에 잘 알려져 있다. 사용된 지질 층은 임의의 종래 조성물의 것일 수 있고 콜레스테롤을 함유하거나 콜레스테롤이 없을 수 있다. 리포솜은 표준 초음파처리 및 균질화 기법을 사용함으로써 크기를 감소시킬 수 있다. 약학적 조성물을 함유한 리포솜 제형은 리포솜 현탁액을 생성하기 위하여 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 물로 재구성될 수 있는 동결건조물을 생성하기 위하여 동결건조될 수 있다.
- [0190] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 용해된 또는 가용화된 형태로 IL-18 길항물질을 함유하고 그대로 또는 약학적으로 허용되는(예컨대 정맥내) 희석제에 추가로 희석될 때 사용될 수 있도록 의도된 "사용 준비"된 제형이다. 그러나, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 액체 제형을 제공하기 위하여 적합한 용매에 용해될 고체 형태로, 예컨대 동결건조물로서 제공될 수 있다.
- [0191] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질(예컨대 단백질)은 염, 즉 약학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 예를 들어, IL-18 길항물질은 산성 또는 염기성 염의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 중성 염 형태이다.
- [0192] 약학적으로 허용되는 염에는 약학적 허용 가능한 염기 부가염 및 산 부가염, 예를 들어, 금속 염, 예컨대 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 암모늄 염, 유기 아민 부가염, 및 아미노산 부가염, 및 설포네이트 염이 포함된다. 산 부가염에는 염산염, 황산염 및 인산염과 같은 무기산 부가염, 및 알킬 설포네이트, 아릴설포네이트,

아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 락테이트와 같은 유기산 부가염이 포함된다. 금속염의 예는 알칼리 금속염, 예컨대 리튬염, 나트륨염 및 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 마그네슘염 및 칼슘염, 알루미늄염, 및 아연염이다. 암모늄 염의 예는 암모늄 염 및 테트라메틸암모늄 염이다. 유기 아민 부가염의 예는 모르폴린 및 피페리딘과의 염이다. 아미노산 부가염의 예는 글리신, 페닐알라닌, 글루탐산 및 리신과의 염이다. 실포네이트 염에는 메실레이트, 토실레이트 및 벤젠 설폰산 염이 포함된다.

- [0193] 본원에서 언급되는 "약학적으로 허용되는"은 수령체에게 생리적으로 허용될뿐만 아니라 발명의 방법 또는 용도에 사용된 다른 성분과 부합할 수 있는 성분을 지칭한다.
- [0194] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 및 "치료적 유효량"은 IL-18의 활성을 (위에서 정의된 것과 같이 직접 또는 간접적으로) 억제함으로써 원하는 치료적 또는 생리적 효과 또는 결과를 제공하는 IL-18 길항물질의 충분한 양을 의미한다. 더불어, 효과는 바이러스 호흡기 감염(예컨대 COVID-19), 그것으로부터 발생된 관련된 병태 및/또는 합병증의 증상 또는 증세의 개선일 수 있다. 바람직하지 못한 효과, 예컨대 부작용은 때때로 원하는 치료 효과와 함께 나타날 수 있다; 그러므로, 의사는 적절한 "유효량"을 결정할 때 잠재적인 위험에 반하여 잠재적인 이점의 균형을 맞춘다.
- [0195] 필요한 IL-18 길항물질의 정확한 양은 대상체의 연령 및 일반적인 상태, 투여 방식, 체중, 신체 표면적, 성별, 동시에 투여되는 다른 약물 등과 같은 수많은 매개변수에 따라 대상체별로 달라질 것이다. 그러므로, 정확한 "유효량"을 명시하는 것이 가능하지 않을 수 있다. 그러나, 임의의 개체에서 적절한 "유효량"은 일상적인 실험을 사용하여 기술분야에 통상적인 지식을 가진 사람에 의해 결정될 수 있다.
- [0196] 유리하게, 대상체에서 유리 IL-18의 양은 위에서 기술된 것과 같이 기술분야에서 일상적인 측정, 예컨대 면역측정을 사용하여 결정될 수 있다. 유리 IL-18의 양은 대상체에게 투여될 IL-18 길항물질의 양을 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0197] 그러므로, 일부 구현예에서, 치료 방법은:
- [0198] (i) 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양을 측정하는 단계; 및
- [0199] (ii) 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양을 토대로 대상체에게 투여될 IL-18 길항물질의 양을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0200] 위의 단계 (ii)는 위에서 기술된 발명에 따르는 치료에 대해 대상체를 선택 또는 확인하거나 치료에 대한 대상체의 적합성을 결정하는 방법의 일부로서 수행될 수 있다.
- [0201] 그러므로, IL-18 길항물질은 임의의 적합한 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0202] 본 발명의 한 구체예가 단백질성 길항물질(예컨대 IL-18 결합 단백질 또는 IL-18 또는 그것의 수용체에 대한 항체)의 용도에 관한 한, 유효량은 약 10 µg/kg 체중 내지 약 20 mg/kg 체중의 길항물질, 예컨대 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µg/kg 체중, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 µg/kg 체중 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 mg/kg 체중을 포함한다.
- [0203] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 치료는 IL-18 길항물질, 예컨대 IL-18 결합 단백질과 IL-18 또는 IL-18R에 대한 항체의 조합을 이용할 수 있다. 위에서 기술된 양은 그러한 병용 요법에서 각각의 길항물질 작용체에 대해 사용될 수 있다.
- [0204] BSA(체표면적)는 예를 들어, Mosteller 식($\sqrt{([\text{신장}(\text{cm}) \times \text{무게}(\text{kg})]/3600)}$)을 사용하여 계산될 수 있다. 필요에 따라 이것은 평균 성인의 경우 $0.025 \text{ mg/kg} = 1 \text{ mg/m}^2$ BSA의 변환 계수를 사용하여 mg/kg으로 변환될 수 있다.
- [0205] 그러므로, 일부 구현예에서, 단백질성 길항물질(예컨대 IL-18 결합 단백질 또는 IL-18 또는 그것의 수용체에 대한 항체)은 약 0.4 mg/m^2 BSA 내지 약 80 mg/m^2 BSA의 길항물질의 유효량, 예컨대 약 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0, 2.4, 2.8, 3.2, 3.6, 4.0 mg/m^2 BSA, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 mg/m^2 BSA 또는 80, 120, 160, 200, 240, 280, 320, 360, 400, 440, 480, 520, 560, 600, 640, 680, 720, 760 또는 800 mg/m^2 BSA로 투여될 수 있다.
- [0206] IL-18 길항물질의 투여 요법은 주치의 및 임상 요인에 의해 결정될 것이다. 의학 기술분야에서 잘 알려진 것과

같이, 임의의 한 대상체에 대한 투여량은 대상체의 크기, 체표면적, 연령, 투여될 특정 화합물, 성별, 투여 시간 및 경로, 일반적인 건강, 및 동시에 투여되는 다른 약물을 포함한 많은 요인에 따라 좌우된다.

- [0207] 예를 들자면, 발명의 일부 구현예에서 IL-18 길항물질은 매일 또는 2-3일마다 투여된다. 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 적어도 3일 동안, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10일 또는 그 이상의 날(예컨대 20, 25, 30일 또는 그 이상의 날) 동안 투여될 수 있다. 이런 투여된 단일 주기로 또는 전체적으로 다중 주기로 이루어질 수 있다.
- [0208] 본원에서 언급되는 바 "주기"는 특정 치료 요법이 적용되는 기간이며 일반적으로 주기적 치료를 제공하기 위해 반복된다. 각 주기의 치료는 동일하거나 상이할 수 있다(예컨대 상이한 투여량, 타이밍 등이 사용될 수 있다). 일부 구현예에서, 주기는 3-6일 또는 3-12일의 길이, 예컨대 3, 4, 6, 9 또는 12일 주기일 수 있다. 일부 구현예에서, 주기는 약 1-6주, 즉 약 1-6, 예컨대 1-4 또는 1-3주, 예컨대 약 1 또는 2주 동안 매일 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 주기는 적어도 1회 반복된다. 그러므로, 다중 주기, 예컨대 적어도 2, 3, 4 또는 5회 주기, 예컨대 6, 7, 8, 9 또는 10회(예컨대 10, 20, 30회 또는 그 이상)의 주기가 사용될 수 있다.
- [0209] 일부 구현예에서, 치료 주기는 치료의 중단, 예컨대 IL-18 길항물질의 매일 투여가 없는 기간에 의해 구분될 수 있다. 일부 구현예에서, 주기 사이의 기간은 적어도 1일, 예컨대 2, 3, 4일 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 주기 사이의 기간은 적어도 1주, 예컨대 2, 3, 4주 또는 그 이상의 주이다.
- [0210] 그러나, 일부 구현예에서, 제2 또는 후속 치료 주기는 제1 또는 이전 주기에 바로 이어질 수 있다. 예를 들어, 만약 제1 주기의 제3 일일 용량이 3일 ± 1일 제에 투여되었다면, 제2 주기의 제1 일일 용량은 4일 ± 1일 제에 투여될 수 있다.
- [0211] 발명의 일부 구현예에서, 환자는 본 발명의 치료 전에, 치료와 동시에, 또는 후에 다른 치료를 받을 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 호흡기 감염과 관련된 증상의 치료를 위한 다른 절차, 예컨대 기술분야에 알려져 있는 과정에 따른 보조 환기로 치료될 수 있다.
- [0212] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질은 바이러스 호흡기 질환 또는 다른 기저 병태, 예컨대 대사 증후군, CAD, 고혈압 등과 관련된 증상의 치료를 위한 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다.
- [0213] 그러므로, 일부 구현예에서, IL-18 길항물질을 함유하는 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 함유할 수 있거나 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여하기 위한 것일 수 있다.
- [0214] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질을 함유하는 약학적 조성물은 바이러스 개입을 치료하는데 유용한 추가 치료제, 즉 항바이러스제를 함유하거나 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 오셀타미비르(oseltamivir) 및 자나미비르(zanamivir)가 인플루엔자를 치료하는데 효과적이다. 많은 RNA 및 DNA 바이러스의 복제를 억제하는 구아노신 유사체인 리바비린(Ribavirin)은 RSV로 인한 하기도 감염 환자의 치료에 이용될 수 있다. RSV 융합 단백질에 대한 단클론성 항체인 팔리비주맙(Palivizumab)은 RSV 감염을 치료할 수 있다. 적합한 항바이러스제가 바이러스 감염을 토대로 선택될 수 있다.
- [0215] 일부 구현예에서, IL-18 길항물질을 함유하는 약학적 조성물은 감염의 증상, 예컨대 호흡 곤란을 치료하는데 유용한 추가 치료제를 함유하거나 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 추가 치료제는 흡입 기관지 확장제 및/또는 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, IL-18 길항물질을 함유하는 약학적 조성물은 장기 작용 베타 아드레날린 수용체 작용물질(LABA), 예컨대 포르모테롤, 및/또는 스테로이드, 예컨대 베클로메타손을 함유하거나 함께 투여될 수 있다.
- [0216] 다른 치료제는 혼합물의 형태로, IL-18 길항물질을 이미 포함하는 동일한 조성물의 일부일 수 있고, IL-18 길항물질 및 다른 치료제는 동일한 약학적으로 허용되는 용매 및/또는 담체에 또는 용매 및/또는 담체와 혼합되거나 또는 부분들의 키트의 형태로 별도로 또는 함께 제공될 수 있는 별도의 조성물의 일부로서 별도로 제공될 수 있다.
- [0217] 그러므로, IL-18 길항물질은 별도로 다른 치료제와 동시에, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-18 길항물질은 제1 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로 상기 제1 추가 치료제의 투여 후에 또는 전에 투여될 수 있다. 만약 치료 요법 또는 스케줄이 하나 이상의 추가 치료제를 활용한다면, 다양한 작용제는 부분적으로 동시에, 부분적으로 다양한 조합으로 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0218] 그러므로, 일부 구현예에서, 발명은 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는데 사용하기 위한 별도의, 동시의 또는 순차적

투여를 위해 또 다른 치료제(예컨대 항바이러스제, 기관지 확장제, 스테로이드 등)와 조합된 생성물로 IL-18 길항물질을 제공한다.

- [0219] 대안으로 보면, 발명의 방법은 상기 대상체에게 또 다른 치료제(예컨대 항바이러스제, 기관지 확장제, 스테로이드 등)를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 치료제는 본원에서 정의된 IL-18 길항물질과 별도로, 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0220] IL-18 길항물질과 조합하여 사용하기 위한 치료제는 위에서 정의된 약학적 조성물로 제공될 수 있고 위에서 정의된 것과 같이 투여될 수 있다. 그러므로, 추가 치료제를 포함하는 조성물은 그러한 제형에 적합한 약학적으로 허용되는 부형제, 용매 및 희석제를 포함할 수 있다.
- [0221] 숙련된 사람은 임의의 제공된 추가 치료제에 대해 적합한 투여량 범위를 인식할 것이다. 바람직한 구현예에서, 추가 치료제는 전형적인 용량 범위로 약학적 조성물에 존재하거나, 또는 대상체에 투여된다.
- [0222] 본 발명은 (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- [0223] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍
- [0224] 을 가진 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는데 사용하기 위한 IL-18 길항물질을 제공한다.
- [0225] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 대상체는 IL-18 결합 단백질, 자연 살해 세포 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 획득된 결핍을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0226] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 대상체는 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 제2형 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가지며, 바람직하게 대상체는 대사 증후군 및 선택적으로 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증 및 제2형 당뇨병 중 하나 이상을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0227] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 것은 상기 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0228] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스, 인플루엔자 바이러스, 인간 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 리노바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 인간 보카바이러스 또는 아데노바이러스에 의한 감염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0229] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 코로나바이러스 또는 중등 호흡기 증후군(MERS) 코로나바이러스이며, 선택적으로 상기 코로나바이러스는 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV2)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0230] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염은 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19), SARS, MERS 이/거나 상기 바이러스 호흡기 감염은 바이러스성 폐렴, 바이러스 기관지염 또는 바이러스 세기관지염을 유발할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0231] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 결합하는 단백질일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0232] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 포유류 또는 바이러스 IL-18 결합 단백질, 바람직하게 인간 IL-18 결합 단백질일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0233] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은:
- [0234] (i) 서열 번호 1 내지 9 중 어느 하나, 바람직하게 서열 번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열;
- [0235] (ii) 서열 번호 1 내지 9 중 어느 하나, 바람직하게 서열 번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열; 또는
- [0236] (iii) (i) 또는 (ii)의 IL-18 결합 단편
- [0237] 을 포함하는 IL-18 결합 단백질일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0238] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 재조합 인간 IL-18 결합 단백질일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0239] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 IL-18, 바람직하게 유리 IL-18에 특이적으로 결합하는

항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0240] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 항체는 인간 또는 인간화된 항체 및/또는 단클론성 항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0241] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 항체는 IgG 항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0242] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 항체는 항체의 IL-18 결합 단편일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0243] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 항체는 Fab', Fab, F(ab')₂, 단일 도메인 항체, TandAb 이량체, Fv, scFv, dsFv, ds-scFv, Fd, 선형 항체, 미니바디, 디아바디, 이중특이적 항체 단편, 바이바디, 트라이바디, sc-디아바디, 카파(람다) 바디, BiTE, DVD-Ig, SIP, SMIP, DART 또는 하나 이상의 CDR을 포함하는 작은 항체 모방물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0244] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 약학적으로 허용되는 희석제 또는 부형제를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 추가 치료적 활성 작용제를 더 포함하는 약학적 조성물로 제공될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0245] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 비경구로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0246] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 IL-18 길항물질은 정맥내로, 피하로 또는 흡입을 통해 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0247] 본 발명은 상기 치료에 대해 대상체를 선택 또는 확인하는 방법으로서,
- [0248] (i) 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양을 측정하는 단계; 및
- [0249] (ii) 혈액 샘플 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양을 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 유리 IL-18, IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양과 비교하는 단계를 포함하며,
- [0250] 여기서:
- [0251] (a) 대상체의 혈액 샘플 중의 유리 IL-18의 양이 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈중 유리 IL-18의 양보다 높은 경우, 대상체는 IL-18 길항물질, 바람직하게 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 IL-18 길항물질로의 치료를 위해 선택되고/거나;
- [0252] (b) 대상체의 혈액 샘플 중의 IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양이 건강한 대조군 대상체 또는 덜 중증인 증상을 가진 동일한 바이러스 호흡기 감염을 가진 대상체의 혈액 중의 IL-BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 양보다 적은 경우, 대상체는 IL-18 길항물질, 바람직하게 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 IL-18 길항물질로의 치료를 위해 선택되는, 방법을 제공한다.
- [0253] 본 발명은 (a) IL-18 결합 단백질의 결핍; 및/또는
- [0254] (b) 자연 살해 세포의 결핍 및/또는 기능적 자연 살해 세포의 결핍
- [0255] 을 가진, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 방법으로서,
- [0256] 상기 방법은 유효량의 IL-18 길항물질을 상기 대상체에게 투여함으로써 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0257] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염은 상기에서 정의된 것과 같고/거나 상기 IL-18 길항물질은 상기에서 정의된 것과 같을 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0258] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 대상체는 상기에서 정의된 것과 같을 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0259] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 바이러스 호흡기 감염을 치료하는 것은 상기 바이러스 호흡기 감염에 의해 유발된 바이러스 호흡기 증후군의 중증 형태의 발병을 예방할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0260] 발명은 이제 다음의 비제한적인 실시예 및 도면을 참조로 한층 더 기술될 것이다:

도 1은 질환의 중증도에 걸친 연령 분포를 도시한다(최악의 PF 비율).

도 2는 동반이환 점수에 의한 환자의 비율을 도시하며(0 = 당뇨병 또는 고혈압 없음; 1 = 고혈압 또는 당뇨병; 2 = 당뇨병 및 고혈압), 경미(최악 PFR > 300), 중간(300 < 최악 PFR < 150) 및 중증(최악 PFR < 150) COVID-19 질환을 나타낸다.

도 3은 60일 사망률(Y = 사망; N = 생존)과 입원 기간 중에 기록된 최악 PF 비율 사이의 관계를 도시한다.

도 4는 기록된 최악 PFR에 의해 측정되는 바, 고혈압과 COVID-19 질환의 상이한 중증도 수준에 걸친 60일 사망률 사이의 관계를 도시한다. 피셔 정확 테스트를 사용하여 고혈압의 동반질환을 가진 환자의 비율에서 사망한 사람과 생존한 사람 사이의 차이의 유의성을 조사하였다.

도 5는 환자 질환 중증도(최악 PFR)당 BMI를 도시한다. 가장 중증의 범주는 중간 범주(p=0.023)의 사람들 및 가장 경증 범주(p=2.161x10⁻⁰⁶)의 사람들보다 유의하게 더 높은 BMI를 가진다.

도 6은 질환 중증도(최악 PFR)에 대한 연령 범위(한계값: 60세)에 따르는 환자 BMI 분할을 도시한다.

도 7은 질환 중증도의 마커로서 산소 전달 방법에 의한 유리 IL18 수준을 도시한다. 삼관 및 HFNO 환자는 최소한의 산소 공급이 필요하거나 산소 공급이 필요하지 않지만, 여전히 COVID-19로 입원한 환자에 비해 통계적으로 유의미하게 더 높은 수준의 유리 IL18을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0261] **실시예**

[0262] 실시예 1 - COVID-19의 면역학적 모델

[0263] SARS-CoV2로의 감염은 2개의 기를 가지는 것으로 기술되었고, 대부분의 개체는 제1기만을 경험한다. 제1기는 독감 유사 질병으로 이루어지는데, 환자는 간헐적인 열, 무기력 및 새로 시작된 연속적인 기침을 묘사한다. 증상이 나타나고 5-7일 정도에 시작하는 제2기는 점진적으로 악화되는 갑작스러운 호흡 곤란의 발병을 특징으로 한다. 이 단계에서 환자는 보통 병원에 입원한다. 중환자실에서 침습적 환기가 필요한 환자들은 인구통계학적 특성뿐만 아니라 임상 양상에서도 놀라울 정도로 유사한 것이 주지되었다. 영국 East Surrey에 있는 본 발명자들의 병원에서 집중 치료 지원이 필요한 환자는 전형으로 하나 이상의 대사 증후군 병태를 가진 중년에서 노인 남성이다. 민족성이 또한 공통된 특징으로서 주지되었는데, 흑인 및 소수 민족(BAME)이라는 불균형한 숫자가 있었다. 생화학적 증상으로는 림프구 감소증, 고페리틴혈증 및 기록할 수 없는 높은 CRP 수준을 포함하며, 임상적 특징은 고열, 저체온증 및 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)으로 이루어진다. 일부 환자는 간 부전, 신장 부전 또는 뇌병증을 발생할 수 있고, 많은 환자가 제어되지 않은 고혈압을 보인다.

[0264] 위의 관찰은 광범위하게 인지되었지만, 근본적인 이유는 그렇지 않다. 아래에서 기술되는 COVID-19 면역병리학의 모델은 COVID-19 특정 데이터, 조직병리학적 부검 분석, 기관지폐포 세척액의 전사체학적 및 면역 분석, 및 말초혈류 세포분석적 분석의 주요 흐름을 토대로 한다. COVID-19 면역병리학의 이런 독특한 모델은 IL-18 활성화의 차단이 바이러스 호흡기 감염, 예컨대 COVID-19를 가진 대상체, 특히 대사 증후군, 관상 동맥 질환, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 당뇨병 또는 그것들의 조합을 가진 대상체에서와 같이 획득된 선천성 면역 결핍이 있는(즉 IL-18BP, NK 세포 및/또는 기능적 NK 세포의 결핍으로서 나타나는) 대상체 치료에 이용될 것이라는 놀라운 측정을 초래하였다.

[0265] COVID-19 특정 데이터의 주요 흐름의 요약

[0266] 일련의 연구에 걸친 조직병리학적 분석은 유사한 및 다른 특징을 드러냈다. 유사한 특징에는 유리질 막의 형성과 함께 미만성 폐포 질환, 폐포 부종 및 단백질성 삼출물의 존재가 포함되며, 모두 ARDS를 나타낸다. 염증 세포 조직 침윤의 정도에 차이가 발견되는데, 일부 논문에서는 다핵화된 합포체 세포가 있거나 없이 폐포 공기 공간에서 단핵 염증 세포가 발견되고 박리되었지만, 낮거나 중간 정도의 양과 비교하여 발견되는 것이 없었고, 확대된 유형 II 폐세포는 모든 연구에서 신뢰할만하게 보고된다. 특히 흥미로운 것은 흩어져 있는 CD8+ 세포의 상대적 부족과 비교하여 CD4+ T 림프구 침윤물의 우세에 대한 여러 연구에서의 언급이었다. 더불어, 10명의

COVID-19 환자로부터의 비장의 부검 분석은 괴사 및 변성의 징후와 함께 림프구 고갈을 입증하였으며, 이것은 바이러스 회피 메커니즘으로서 림프구에 대한 바이러스의 잠재적인 세포병리 효과를 나타낸다.

[0267] 6명의 COVID-19 양성 환자(3명은 중증 질환; 3명은 경증 질환)의 기관지폐포 세척액(BALF) 면역 분석은 2가지 주요 소견을 입증한다. 첫 번째는 단핵구 유래 유형에서 멀리 떨어진, 친 섬유화 및 폐포 대식세포 유형으로의 대식세포 집단의 변화와 함께, 경증 질환 및 건강한 대조군에 비교하여 중증 질환에서 대식세포의 대규모 클론성 팽창에 관련된다. 두 번째는 중증 질환에 비해 경증 COVID-19 질환에서 CD8+ T 세포가 우세하며, 중증 질환에서 CD4+ T 세포(T 조절 세포, 증식 세포 및 CCR7+ 세포)가 더 많이 활성화되는 것과 관련이 있다. 참고로 경증 COVID-19 질환의 CD8+ T 세포의 50% 이상이 팽창된 클론이었고, 반복된 항원 제공으로 인해 SARS-CoV2 특정 세포독성 T 세포를 나타낼 가능성이 있었다. 이들 클론성 CD8+ T 세포의 증폭 지수는 중증 경우와 비교하여 전부 3개의 경증 COVID-19 경우에 상당히 더 높았고, 이것으로부터 저자들은 초기의 및 신속한 특정 CD8+ T 세포 팽창이 바이러스 복제 및 활성을 제한하는 핵심이라고 추측하였다. COVID-19 감염에 특이적인 상향 조절된 유전자를 확인하기 위해, RNA-seq 처리를 통한 BALF 및 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 전사체 분석은, 위에서 기술된 비장의 부검 분석과는 대조적으로, 바이러스 관독이 BALF에서 높지만 PBMC에서는 없는 "사이토카인 폭풍" 유형의 특징을 드러냈다. 대신, PBMC는 p53 세포자멸 신호전달 경로 유전자에서 유의미한 상향조절의 증거를 보였다. 함께 취합하면, 이들 발견은 프로그램된 세포 사멸이 또한 임상적으로 관찰된 림프구 감소증의 핵심 원인일 수 있고, 질환 중증도를 예측해주는 것임을 나타낼 수 있다.

[0268] SARS-CoV2 양성 환자에서 말초혈 세포의 유동 세포측정 분석은 병원 입원시, 경증 질환은 건강한 대조군과 비교하여 자연 살해(NK) 세포 수는 보존되면서 감소된 CD8+ T 세포 수가 특징이었지만, 중증 질환은 둘 다 고갈된 것을 특징으로 한 것을 발견하였다. 더불어, NK 세포의 기능성 부전이 또한 나타났는데, 건강한 대조군에 비해 IFN- γ 및 그랜자임 B 방출이 COVID-19 환자에서 상당히 더 낮았다. 세포 분석과 임상 결과의 상관관계를 나타내는 중단 유동 세포 분석은 경증 경우와 반대로, 중증에서, 질환 발생 3일 전과 7-9일 사이의 시점에서 CD8+ T 세포의 고갈이 유의미한 한계값에 도달했지만, CD4+, CD3+ 및 NK 세포 수는 분석 기간에 걸쳐 유의미한 감소가 없었음을 발견하였다. 이것은 보다 확장된 분석에 의해 확인되었는데, 질환 발생의 10일이 핵심 시점인 것을 발견하였고, 환자를 림프구 감소증의 정도와 임상적 중증도에 따라 경증, 중간 및 중증의 세 그룹으로 분리하였다. 중증 질환으로 사망한 환자는 13일 이후 질환 전반에 걸쳐 지속적으로 5% 미만의 림프구 감소증을 보인 반면, 회복된 중증 환자는 림프구 수가 9% 미만으로 감소하지 않았다. 초기 감염 이외의 특정 림프구 하위 세트에 대한 분석은 Th1 반응을 입증하였다. 중증 질환 환자의 CD4+ Th1 세포는 GM-CSF, IL-6 및 IFN- γ 의 비정상적 공동발현을 나타내며, CD8+ T 세포는 또한 더 높은 수준의 GM-CSF 발현을 입증한다. 그러한 환자의 말초혈 단핵세포는 높은 염증 상태의 신호인 CD14 및 CD16을 공동 발현하였고, 이것은 Th1 활성화에 의해 유도된 사이토카인 환경에 의한 활성화를 나타낸다. 특히 유지되는 것은 이들 단핵세포가 또한 GM-CSF 및 IL-6을 모두 분비할 수 있는 것이었다. 그러므로, CD4+ Th1 세포는 GM-CSF IL-6을 분비하여 말초혈 다핵 세포를 유인하여 대식세포로서 폐를 침범하여 상피 손상 및 ARDS를 매개하는 반면, 단핵세포는 또한 GM-CSF 및 IL-6을 분비하여 골수 생성을 자극하고 더 많은 단핵 세포를 유인한다.

[0269] 이들 증거의 흐름을 함께 가져오면, 상대적으로 일관된 특징이 드러난다: 중증 질환은 후속 Th1 반응과 함께 NK 세포 및 CD8+ T 세포의 고갈 및 기능적 소모를 특징으로 하는 반면, 경증 질환은 NK 세포 수 및 기능이 보존된 CD8+ T 세포 활성화를 향한 중심축을 특징으로 한다. NK 세포 및 CD8+ T 세포가 바이러스 제거에 중요하기 때문에, 이것은 의미가 있다. 그러나, 이들 사실을 정확한 맥락에 놓으려면, 바이러스 유도 염증 과정에 대한 이해가 필요하다.

[0270] NK 세포 기능장애는 불량한 바이러스 제어를 뒷받침한다

[0271] NK 세포는 심지어 세포독성 T 세포 반응의 피크를 선행하는 방어의 제1선을 구성한다. NK 세포는 세포에 직접 결합하여 용해할 수 있고, 그렇게 하기 위해 활성화 자연 살해 세포 수용체(aNKR) 및 억제 자연 살해 세포 수용체(iNKR)의 입력 통합을 통해 활성화되며, 종종 표적 세포의 용해를 자극하기에 충분한 iNKR의 손실이 있다. iNKR은 주요 조직적합성 부류 1(MHC-1) 인간 백혈구 항원(HLA) A, B 또는 C의 하위세트로 이루어지는 한편, aNKR은 2가지 주요 그룹: NKG2D 수용체, 예컨대 UL-16 결합 단백질(ULBP) 및 MHC-I 관련 사슬(MIC) 단백질, 및 천연 세포독성 수용체(NCR) NKp30, NKp44, NKp46으로 이루어진다. 바이러스에 대한 NK 활성화는 중요하며, 세포독성 T 세포 반응과 차후 적응 반응이 증가할 시간을 벌어준다.

[0272] 바이러스 제어에서 NK 세포의 중요성은 대식세포 활성화 증후군(MAS)에서 전면에 나타난다. MAS는 이차 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)의 한 형태이다; 원발성 또는 "가족성" HLH는 퍼포린 배치의 유전적 결함에 의해 유발된

다. 항원 제공 세포(APC)로의 퍼포린 삽입은 NK 세포 및 CD8+ T 세포가 바이러스 감염된 세포를 제거하는 핵심 수단이다. 일부 유전적 결함은 기공 형성(PRF1)과 관련된 반면 다른 유전적 결함은 소포 프라이밍(UNC13D), 소포 융합(RAB27A), 소포 도킹(STX11), 또는 퍼포린 전달 및 방출과 관련된 기타 기능과 관련된다. 이 핵심 경로의 실패는 NK 세포와 CD8+ T 세포가 항원에 의해 지속적으로 공격을 받고 있음에도 불구하고 APC를 파괴할 수 없음을 의미한다. 슈퍼 항원 제공의 결과는 인플라마솜의 활성화이며, 이것에 대한 이해는 본원에 기술된 IL-18 매개 병인 모델을 이해하는 데 중요하다.

[0273] 중증 COVID-19 질환과 관련된 사망 위험 요인 중 하나는 연령이 증가함에 따라 한 후향적 연구에서 입증되었다. 이 연구는 또한 대사 증후군의 특징, 특히 고혈압(48% 대비 23%) 당뇨병(31% 대비 14%) 및 관상 동맥 질환(24% 대비 1%)의 발생률에서 사망한 사람과 비교하여 COVID-19에 생존하지 못한 사람들 사이에서 중요한 차이를 입증하였다. NK 세포는 연령의 증가에 따라, 그리고 대사 증후군 병태에서 모두 손상된다. 연령의 증가에 따라, NK 세포의 세포독성 능력 및 그것의 사이토카인 분비 능력은 모두 손상된다. 고수준의 순환 유리 지방산을 특징으로 하는 대사 증후군 병태에서, NK 세포는 페록시좀 증식자 활성화된 수용체(PPAR) 구동 지질 축적의 결과로서, mTOR 매개 당분해의 파괴를 통한 "재프로그래밍"을 진행한다. 이것은 산화성 인산화로부터 mTOR 매개 당분해로의 성공적인 전환이 NK 세포 활성화, 및 세포 독성 기능을 복원하는 NK 세포 미토콘드리아로의 지질 수송의 억제와 함께 NK 세포 표적 시냅스에 대한 세포 독성 기체의 수송과 같은 관련 기능에 필요하기 때문에 중요하다. 이것은 아프리카 및 인도-파키스탄 아시아 배경의 개인이 COVID-19의 중증 증상으로 불균형하게 고통받고 있다는 인구통계학적 관찰을 설명할 수 있고, 이들 그룹이 특히 복부에 지방 조직을 축적하기 때문에 유럽인보다 낮은 비만 수준에서 당뇨병에 대한 더 큰 성향을 설명해준다. 당뇨병 유발 지방이 많을수록 혈중 유리 지방산 수준이 더 커지는 결과를 초래하고, 후속하여 NK 세포에 지방산이 더 많이 축적된다. 그 결과는 중증 COVID-19 질환에서 이미 입증되고 위에서 인용된 것일 수 있다: NK 세포 증식 및 기능 부전.

[0274] NK 세포 부전이 CD8+ 소모 및 기능성 고갈에 참여할 수 있는 한 가지 특별한 방식은 NK 세포가 수행하는 면역 조절 역할을 통해서이다. 직접적인 항바이러스 작용 외에, NK 세포는 또한 바이러스 감염에 대한 반응으로 CD8+ T 세포 집단과 기능을 유지하는 역할을 하여 급속한 소진을 방지함으로써 면역 조절 역할을 한다. 이것은 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV) 아레나바이러스, 피킨데 바이러스, 및 코로나바이러스 마우스 간염 바이러스로부터 바이러스 감염의 일반 원리로서 2012년에 우아하게 입증되었다. 이 팀은 NK 세포가 바이러스 감염 중에 직접 활성화된 CD4+ 세포를 용해시키는 것을 보였다. CD4+ 축적은 효과적인 CD8+ 반응에 필요하기 때문에, 결과는 더 약한 CD8+ 반응이다. 바이러스 용량이 높을 때에는 이것이 중요한데, 그것이 급성 바이러스 감염에 대한 반응을 연장하는 것을 도와서 기능적 고갈 및/또는 사이토카인 폭풍을 초래하는 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 과도한 자극에 이차적인 치명적인 면역병리학 없이 궁극적으로 감염을 제거하는 것을 돕기 때문이다. 바이러스 용량이 중간인 경우에, NK 세포의 이런 작용은 숙주 반응에는 유해하지만, 바이러스 용량은 치명성을 유발하기에 충분히 높지 않다. 그러므로, NK 세포는 숙주 선천성 반응을 면역조절하는 작용을 하여 면역병리에 대한 항바이러스 활성의 균형을 맞춘다.

[0275] 비록 NK 세포가 또한 CD8+ T 세포를 직접 용해하는 것으로 알려져 있지만, 특히 후자가 바이러스로 감염되고 iNKR 인터페론 I 활성화 수용체(IFNAR)를 하향조절하는 경우, 특히 중증 COVID-19는 입증된 바와 같이 초기 NK 세포 고갈 및 실패를 또한 특징으로 하기 때문에 이것은 중증 COVID-19에서 CD8+ T 세포 고갈의 주요 원인이 될 가능성이 없다. 그러므로 중증 COVID-19에서 NK 세포-CD4+ T 세포 조절 실패가 CD8+ T 세포 기능적 소모 및 고갈의 핵심에 있을 가능성이 더 크다.

[0276] 그러므로, 연령 증가 또는 대사 증후군 병태로 인한 NK 세포의 세포독성 활성의 결핍의 결과는 더 빈약한 바이러스 제어이다. 바이러스 탈출은 반복된 항원성 자극, 및 인플라마솜의 저항 없는 활성화를 초래한다.

[0277] 인플라마솜-NK 세포 상호작용은 유리 IL-18을 조절한다

[0278] 인플라마솜은 손상되거나 죽어가는 세포에 의해 방출되는 박테리아 또는 바이러스의 "병원체 관련 분자 패턴" 또는 "위험 관련 분자 패턴"을 인식할 때 수지상 세포 및 대식세포로부터 방출된 인터페론(IFN)에 의해 활성화된 세포질 다중단백질 복합체이다. 센서(NLRP3, AIM2 및 피린)를 함유하는 피린 도메인과 센서(NLRC4 및 NLRP1b)를 함유하는 카스파제 활성화 및 모집 도메인(CARD)으로 분류되는 다양한 유형의 인플라마솜이 있다. 인플라마솜은 ATP, 박테리아 독소, 바이러스 DNA 또는 RNA, 칼슘 유출, 칼슘 유입, 심지어 상이한 유형의 결정과 같은 다양한 입력에 의해 자극된다. 더불어, 고삼투압 형태의 삼투압 스트레스는 NLRP3 및 NLRC4 인플라마솜을 촉발하는 것으로 밝혀졌다. 그러므로 인플라마솜은 다양한 배열의 세포 스트레스 사건을 제시하는 광범위한 입력에 의해 활성화된다. 인플라마솜은 세포의 팽창 및 파열을 유발함으로써 화농성 세포 사멸을 유도하는 기공

형성 가스터민 D(GSDMD)의 삽입 외에, 카스파제 1(p10 및 p20)의 활성 하위단위에 의한, IL-18 및 IL-1 β 의 프로(pro)에서 활성 형태로의 절단으로 중단된다. 2가지의 가장 잘 연구된 인플라마좀 중에 NLRP3 및 NLRC4가 있으며, NLRC4의 돌연변이는 톨 유사 수용체 9(TLR9)의 저항 없는 활성화를 통해 유리 IL-18의 제어되지 않은 생성을 통해 광범위한 염증을 생성하는 것으로 나타났다.

[0279] IL-18의 영향 하에 NK 세포로부터의 IFN- γ 방출은 음성 피드백 루프를 구성하는데, 이것은 IFN- γ 가 쥐과 모델에서와 같이 인간에서 IL-18BP 전사의 필수 프로모터일 가능성이 있기 때문이다. IFN- γ 수준이 중간 또는 경증 경우에 비해 중증 COVID-19의 경우 더 낮거나 동등하고, 건강한 대조군과 비교하여 COVID-19 환자의 NK 세포에서 세포내 IFN- γ 수준이 매우 유의하게 붕괴되며, IL-6/IFN- γ 비율이 질환 중증도의 상관 마커 떠오르고 있는 것을 감안하여, 본 발명자들은 IL-18이 중증 질환에서 훨씬 더 많은 양으로 방출될 때, IFN-감마는 중증 형태의 질환에서 충분한 IL-18BP의 방출을 촉발하기에 불충분하게 자극된다고 가정한다. 이것의 결과는 IL-18이 과도하게 방출되지 않는 경우에도, 주로 결합 단백질 생성의 붕괴로 인해 높은 유리 IL-18 수준이 될 것이다.

[0280] 참고문헌

- [0281] 1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Yu T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13.
- [0282] 2. Pareek M, Bangash MN, Pareek N, Pan D, Sze S, Minhas JS, Hanif W, Khunti K. Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *The Lancet*. 2020 Apr 21.
- [0283] 3. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020 Feb 28.
- [0284] 4. Xu, Zhe, Lei Shi, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang, Shuhong Liu et al. "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome." *The Lancet respiratory medicine*(2020).
- [0285] 5. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, Zhang S, Cao T, Yang C, Li M, Guo G. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Mar 12.
- [0286] 6. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
- [0287] 7. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease(COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*. 2020 Apr 14:1-8.
- [0288] 8. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology*. 2020 Mar 15;49:E009-.
- [0289] 9. Xu X, Chang XN, Pan HX, Su H, Huang B, Yang M, Luo DJ, Weng MX, Ma L, Nie X. Pathological changes of the spleen in ten patients with new coronavirus infection by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing li xue za zhi= Chinese Journal of Pathology*. 2020 Apr 27;49:E014-.
- [0290] 10. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, Chen L, Li J, Wang X, Wang F, Liu L. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
- [0291] 11. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, Guo D, Hu W, Yang J, Tang Z, Wu H. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*. 2020 Jan 1;9(1):761-70.
- [0292] 12. Tan, Li, Qi Wang, Duanyang Zhang, Jinya Ding, Qianchuan Huang, Yi-Quan Tang, Qiongshu Wang, and Hongming Miao. "Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study." *medRxiv*(2020).

- [0293] 13. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*. 2020 Mar 19:1-3.
- [0294] 14. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Li W, Tong Q, Yi J, Zhao L, Xiong L. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 Apr 18:102763.
- [0295] 15. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020 Mar 27;5(1):1-3.
- [0296] 16. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NM, Endeman H, van den Akker JP, Molenkamp R, Koopmans MP, van Gorp EC, Haagmans BL. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
- [0297] 17. Zhou, Yonggang, Binqing Fu, Xiaohu Zheng, Dongsheng Wang, Changcheng Zhao, Rui Sun, Zhigang Tian, Xiaoling Xu, and Haiming Wei. "Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients." *National Science Review*(2020).
- [0298] 18. Tremblay-McLean A, Coenraads S, Kiani Z, Dupuy FP, Bernard NF. Expression of ligands for activating natural killer cell receptors on cell lines commonly used to assess natural killer cell function. *BMC immunology*. 2019 Dec;20(1):8.
- [0299] 19. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10.
- [0300] 20. Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The Lancet*(2020).
- [0301] 21. Hazeldine J, Lord JM. The impact of aging on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Aging research reviews*. 2013 Sep 1;12(4):1069-78.
- [0302] 22. Michelet X, Dyck L, Hogan A, Loftus RM, Duquette D, Wei K, Beyaz S, Tavakkoli A, Foley C, Donnelly R, O'Farrelly C. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nature immunology*. 2018 Dec;19(12):1330-40.
- [0303] 23. Isaacson B, Mandelboim O. Sweet Killers: NK Cells Need Glycolysis to Kill Tumors. *Cell metabolism*. 2018 Aug 7;28(2):183-4.
- [0304] 24. Tillin T, Sattar N, Godsland IF, Hughes AD, Chaturvedi N, Forouhi NG. Ethnicity-specific obesity cut-points in the development of Type 2 diabetes—a prospective study including three ethnic groups in the United Kingdom. *Diabetic Medicine*. 2015 Feb;32(2):226-34.
- [0305] 25. Waggoner SN, Cornberg M, Selin LK, Welsh RM. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells. *Nature*. 2012 Jan;481(7381):394-8.
- [0306] 26. Crouse J, Bedenikovic G, Wiesel M, Ibberson M, Xenarios I, Von Laer D, Kalinke U, Vivier E, Jonjic S, Oxenius A. Type I interferons protect T cells against NK cell attack mediated by the activating receptor NCR1. *Immunity*. 2014 Jun 19;40(6):961-73.
- [0307] 27. Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance. *J Cell Sci*. 2017 Dec 1;130(23):3955-63.
- [0308] 28. Ip WE, Medzhitov R. Macrophages monitor tissue osmolarity and induce inflammatory response through NLRP3 and NLRC4 inflammasome activation. *Nature communications*. 2015 May 11;6(1):1-1.
- [0309] 29. Hurgin V, Novick D, Rubinstein M. The promoter of IL-18 binding protein: activation by an IFN- γ induced complex of IFN regulatory factor 1 and CCAAT/enhancer binding protein β . *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Dec 24;99(26):16957-62.

- [0310] 30. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. The Journal of clinical investigation. 2020 Apr 13;130(5).
- [0311] 31. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular & molecular immunology. 2020 Mar 19;1-3.
- [0312] 32. Lagunas-Rangel FA, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. Journal of Medical Virology. 2020 Apr 16.
- [0313] 실시예 2 - COVID-19를 가진 대상체에서 유리 IL-18 수준의 평가
- [0314] 실시예 1에서 논의된 COVID-19의 면역학적 모델은 유리 IL18을 COVID-19의 중증 형태의 병인에서 중요한 역할을 하고 질환의 중증 형태를 예방 또는 치료하기 위한 새로운 약물 표적의 기초를 형성하는 것으로 지적한다. 이 가설을 조사하기 위하여, 2020년 10월 9일부터 2021년 1월 9일까지 영국 Surrey의 East Surrey 병원에서 COVID-19 환자의 질환 중증도의 모든 수준에서 유리 IL18 수준에 대한 연구를 수행하였다.
- [0315] 위에서 논의된 것과 같이, IL18은 내인성 리간드: IL18-결합 단백질(IL18BP)에 의해 조절된다. IL18BP는 단핵 세포에 의해 구성적으로 생성되고 정상적으로 순환계에서 2.5 ng/ml의 농도로 발견된다. IL18BP는 IL18에 대한 높은 친화성을 가지며 그것의 생물학적 활성을 효과적으로 침묵시킨다. 그러므로, 이 인터류킨의 생물학적 활성 형태를 구성하는 것은 순환 내인성 리간드에 결합되지 않은 유리 IL18뿐이다. 이것은 IL18을 측정하고자 하는 연구에 대한 중요한 지점이다; 결합 단백질, 따라서 총 IL18의 유리 부분을 측정하지 않으면서 생물학적 활성 IL18 수준의 실제 현실을 알 수 없다.
- [0316] 방법
- [0317] 개요
- [0318] 과도한 혈액 샘플(총 947개)을 2020년 10월 9일부터 2021년 1월 9일 사이에 COVID-19로 입원한 환자로 East Surrey 병원에 입원한 18세 이상의 개인 272명의 일상적인 임상 혈액 검사로부터 종단 수집하였다.
- [0319] 입원 중 검출된 60일 사망률 및 최악의 PF 비율(PaO_2/FiO_2)에 의해 측정된 바, 동반이환 데이터(당뇨병 및 고혈압 관련) 및 사망률 데이터를 전체 272명의 환자에 대해 여기에 제시한다. BMI는 272명 중 146명의 환자에서만 얻을 수 있었다. 유리 IL18 결과는 모든 질환 중증도 수준에서 272명의 환자 중 116명에서 무작위로 선택된 총 947개의 혈액 샘플 중 211개의 하위세트에서 제공한다.
- [0320] 데이터 수집
- [0321] 0.5 ml - 1 ml의 과잉 혈액을 EDTA 및 혈청 샘플로부터 분취하였다. 동일한 채혈 사건에 대해 EDTA 및 혈청 샘플을 사용할 수 있을 때마다 둘 다 샘플링하여 보관하였다. 샘플의 원심분리는 적어도 30분 방치 후 발생하였다. 원심분리 후 샘플을 분취한 후 즉시 라벨링하고 $-75^{\circ}C$ 에서 샘플을 보관하였다. 모든 샘플의 분취와 분석 사이에 해동 기간은 발생하지 않았다.
- [0322] 샘플 분석 외에, 당뇨병 및 고혈압과 관련된 각각의 환자의 연령, 성별, BMI 및 동반이환 프로파일을 기록하였고, 동반이환 점수를 공식화하였다(0 = 당뇨병 또는 고혈압 없음; 1 = 당뇨병 또는 고혈압; 2 = 당뇨병 및 고혈압). 각각의 개인별 채혈 사건에 대해 림프구 수, 백분율 림프구 감소증, 호중구:림프구 비율, CRP 수준 및 페리틴 수준을 포함한 질환의 생화학적 특징을 기록하였다. 각각의 채혈 사건시 다음의 산소화 매개변수를 기록하여 질환의 중증도를 평가하였다: 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)의 중증도에 대한 베를린 기준에 따른 PF 비율 (PaO_2/FiO_2), 및 산소 전달 방법(자발적; 비강 캐놀라; 안면 마스크; 고유량 비강 산소{HFNO}; 연속 또는 2단계 양압 기도{CPAP/BIPAP}; 삽관). PaO_2 를 활용할 수 없을 때, 그것을 문헌($SaO_2/FiO_2=29.6+1.09\{PaO_2/FiO_2\}$)에 제공된 방정식에 따라 산소 포화도(SaO_2) 기록을 통해 계산하였다. 중환자실에서 삽관된 환자의 경우, 지원된 기관의 수(혈압 상승기 사용, 호흡 지원 또는 신장 대체 요법의 경우), 신장 대체 요법 요구 사항, 환기 매개변수(피크 흡기 기도압{ P_{insp} } 및 호기말 양압{PEEP}), 환기 일수 및 집중 치료 일수의 추가 메모를 작성하였다.
- [0323] 샘플 분석
- [0324] 샘플을 실온에서 해동한 후 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA) 분석을 하였다. 총 IL18을 EDTA 샘플로부터(인간 총 IL-18/IL-1F4 Quantikine ELISA 키트, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA); EDTA 샘플로부터 IL18BP(인간 IL-18 BPa Quantikine ELISA 키트, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 및 혈청 샘플로부터 IL18-BP-복합체

(인간 IL-18/IL-18 BPa 복합체 DuoSet ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; DuoSet ELISA 보조 시약 키트 2, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 분석하였다. 분석된 EDTA 및 혈청 샘플은 언제나 동일한 채혈 사건으로부터 유래하였다. ELISA 과정을 각 키트의 제품 데이터시트에서 설정된 ELISA 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0325] 통계적 분석

[0326] 총 IL18, IL18BP 및 IL18-BP-복합체의 수준을 위에서 설명된 방법을 사용하여 측정하였고, 유리 IL18 수준을 0.05의 Kd를 사용하여, Novick 등(Cytokine. 2001 Jun 1;14(6):334-42)에서 상세하게 설명된 대량 행동의 법칙에 따라 계산하였다. 통계적 분석은 R을 사용하여 수행하였다.

[0327] 결과

[0328] 인구통계 및 동반이환

[0329] 272명의 모든 환자에 대한 인구통계 분석은 흥미로운 결과를 나타냈다.

[0330] 첫째, 연령은 질환 중증도의 모든 범주 간에 상대적으로 고르게 분포하였다(도 1). 남성 대 여성의 연령에는 유의미한 차이가 없었으므로 표시하지 않았다.

[0331] 둘째, 도 2에서 도시된 것과 같이, 경증(최악 PFR > 300)과 중간(300 < 최악 PFR < 150) COVID-19 질환을 가진 사람들에서, 동반이환 점수에서 0점과 1점을 받은 사람들의 비율 간에는 큰 차이가 없지만, 당뇨병 또는 고혈압(동반이환 점수 = 1)을 앓고 있는 중증 질환을 앓고 있는 사람들의 비율이 상당히 증가하여, 가장 중증의 질환(최악 PFR < 150)을 가진 사람들에서 매우 유의미한 차이가 있다.

[0332] 질환 중증도(최악 PFR)와 사망률 사이의 관계(도 3)는 예측 가능한 경향을 나타낸다: 경증 질환(최악 PFR > 300) 환자에서 중증 질환(최악 PFR < 150) 환자로 이동함에 따라 60일 사망률("Y")이 42.27%의 차이로 증가하였다. 본 발명자들이 기저 동반질환에 대한 60일 사망률의 관계를 살펴보았을 때(도 4) 본 발명자들은 중증 질환(최악 PFR < 150)이 있는 사람들의 사망률 증가의 주요 동인이 고혈압을 가진 사람들 중에 있음을 발견하였다. 도 4는 사망한 사람과 발병 60일 전에 생존한 사람 사이의 크고 유의미한 차이를, 고혈압이 동반이환인 사람의 비율과 중간(최악 PFR 300 - 150, 47.54%, p = 0.0065) 및 중증 COVID-19 질환(최악 PFR < 150; 45.71%; p = 0.03)인 사람들의 비율로 나타낸다.

[0333] 마지막으로, BMI는 가장 중증의 질환 범주에 있는 사람들과 경증(p=2.161x10⁻⁰⁶) 및 중간(p=0.023)의 질환 범주에 있는 사람들 사이의 중요하고 유의미한 차이를 나타냈다(도 5). 경증 질환이 있는 사람들의 평균 BMI는 25 미만인 한편, 가장 중증의 범주에 있는 사람들은 30을 초과하였다. 도 6은 60세를 한계값으로, 2가지 연령 범주에 의한 BMI의 분석을 나타낸다. 그것은 더 어린 나이에 경증 질환(아직 입원했지만)이 있는 높은 BMI 환자의 광범위한 확산을 나타내며, 그 범주에서 평균 BMI를 위쪽으로 왜곡한다.

[0334] 유리 IL18 및 질환 중증도

[0335] 중증도의 마커로서 산소 전달 방법에 대해 평가된 유리 IL18은 주요 그룹 전체에서 놀랍고도 통계적으로 매우 유의미한 차이를 나타냈다(도 7). COVID-19로 입원했지만 산소 지원 없이 호흡하는 환자("S" - 자체) 또는 비강 캐놀라("NC")를 통해 4 L/분 미만의 최소 산소 지원이 필요한 환자는, 평균 유리 IL18 수준이 71.31 pg/ml인 삽관된 환자("I")와 비교하여 각각 44.01 pg/ml 및 44.15 pg/ml의 평균 유리 IL18 수준을 보였다(p=0.00022 S 대비 I; p=0.008). 유사하게, 고유량 비강 산소(HFNO) 사용으로 표시된 응급 산소 지원을 받는 사람들은 73.54 pg/ml의 유리 IL18 수준을 나타냈다(p=0.0018 S 대비 HFNO; p=0.023 NC 대비 HFNO; 그래프 상에 제시되지 않음).

[0336] 논의

[0337] 본원에 제공된 데이터는 최소한의 지원("S" 또는 "NC")을 필요로 하는 사람들과 비교하여 높은 수준의 산소 지원("HFNO" 또는 "I")을 필요로 하는 사람들에게 대한 유리 IL18 수준에서 통계적으로 매우 유의미한 증가를 보여준다. 이것은 바이러스성 호흡기 폐렴의 치료 방식으로서 유리 IL18 차단을 지지하는 양호한 증거를 제공한다.

[0338] 동반이환 및 사망률

[0339] 본 발명자들의 데이터는, 기존 연구¹와 일치하여, 대사 증후군, 고혈압 및 당뇨병에 관련된 동반이환이 COVID-19 질환의 더 나쁜 결과와 관련이 있음을 보여준다. 특히, 도 2는 당뇨병 또는 고혈압이 없는 환자(점수 0)의

백분율이 경증 질환이 있는 사람들 그룹과 중증 질환이 있는 사람들 그룹 사이에서, 최악 PFR에 의해 측정되는 바, 45.31%에서 18.52%로 떨어지는 것을 나타낸다. 이것은 경증 그룹에서 중증 그룹으로, 당뇨병 또는 고혈압 (점수 1) 발병률이 경증 그룹의 41.41%에서 중증 그룹의 62.96%로 단계적으로 증가하는 것에 의해 반영된다.

- [0340] 도 4에서 나타난 것과 같이, 더 중증 질환으로 볼 수 있는 증가된 사망률의 동인은 고혈압 질환과의 현저한 연관성을 보여준다. 피셔 정확 테스트를 사용하여, 본 발명자들은 질환 과정의 60일까지 사망한 환자 및 생존한 환자 중에서 고혈압 환자의 비율이 중간 및 중증 질환 그룹 모두에서 상당히 다른 것을 알 수 있다. 차이의 크기는 또한 놀라운 것이다(중간: 86.67% 대비 39.13%; 중증: 85.41% 대비 40%).
- [0341] BMI는 경증에서 중간에서 중증 그룹, 경증에서 중증 및 중간에서 중증 그룹 사이에서 유의미한 방식으로 BMI가 꾸준히 증가하는 흥미로운 특징을 보여주었다(도 5). 연령대별(60세를 한계값으로 사용함) BMI의 보다 밀접한 조사는 경미한 중증 그룹의 BMI가 높은 BMI를 가진 젊은 사람들이 많이 분포되어 위쪽으로 치우쳐 있는 것을 나타냈다. 이것은 연령 및 대사 증후군과 같은 다양한 위험 요인 사이에 존재하는 긴장을 나타낸다; 이들 높은 BMI 환자는 그것으로 인해 입원의 위험이 있었지만, 중증 질환으로부터 보호받을 만큼 충분히 젊었다. 더 밀접한 분석은 60세 미만이지만 중증 질환을 앓고 있는 사람들에서, 경미한 중증도 그룹의 60세 미만의 사람들과 동반이환 프로파일의 차이를 나타낼 것이다.
- [0342] 유리 IL18 분석.
- [0343] 본 발명자들의 데이터는 산소 전달 방법으로 대표되는 COVID-19 질환의 중증도와 유리 IL18 수준 사이의 명확한 관계를 보여준다. 이 패턴은 NC 또는 S와, I 또는 HFNO 간에 상당한 차이가 있는 여러 상이한 산소 전달 방법 그룹에서 일관된다.
- [0344] 유리 IL18 데이터에 대한 질환 중증도가, 사망률 및 동반이환 데이터로 수행된 것처럼 산소 전달 방법이 아닌 동시 PFR로 평가되지 않았던 이유를 물을 수 있다(도 2 - 6).
- [0345] 주된 이유는 인구통계학적 및 동반이환 데이터가 전부 947건의 채혈 사건에 걸쳐 "최악 PF 비율"에 대해 전부 272명의 모든 환자에 대한 동반이환 및 사망률을 평가함으로써, 질환 중증도에 대한 포괄적인 평가를 제공했기 때문이다.
- [0346] 그러나, 유리 IL18 데이터는 무작위로 선택된 혈액 샘플; 총 선택 947개 중 211개, 총 247명 중 116명의 환자로부터 취한 것이었고, 따라서 "최악" PFR은 질환 중증도를 반영하지 않을 것이다. 실제로, 유리 IL18 혈액 샘플링이 발생하기 전에 기록된 "최악 PFR"이 발생한 경우, PFR은 적극적으로 오해의 소지가 있다.
- [0347] 또 다른 옵션은 혈액 샘플링 사건과 동시 PFR이 될 수 있다. 그러나 유리 IL18과 동시 PFR은, 선택 편향을 피하기 위해 혈액 샘플이 더 큰 풀에서 무작위로 선택되었다는 사실로 인해 질환 중증도에 대한 정확한 평가를 제공하지 않을 것이다. 그러므로 불완전한 중단 데이터 세트에서 동시 PFR을 사용하면 오해의 소지가 있을 것이다; 높은 유리 IL18은 높은 PFR을 가진 환자에서 주지될 수 있고, 높은 유리 IL18의 유해한 효과는 다음 날에만 낮은 PFR을 초래한다. 전체 중단 데이터 세트가 없으면, 나중에 낮은 PFR을 구동하는 높은 유리 IL18의 영향이 눈에 띄지 않게 될 것이다. 유사하게, 환자는 중증 COVID-19 질환의 회복 단계에서 높은 PFR을 가질 수 있지만, 중환자 치료 취약성으로 인해 인공호흡기의 연장된 기간에 이차적으로 여전히 삽관되어 있다. 이 경우 높은 PFR은 또한 환자가 경험한 질환의 중증도를 나타내기보다는 모호하게 만들 것이다. 이들 이유로 인해, 산소 전달 방법은, 스냅샷 값이 아니라 환자의 임상 과정의 전체적인 궤적을 나타낸다면 질환 중증도에 대한 보다 전체적인 관점을 제공할 것이라고 여겨졌다.
- [0348] 무작위 샘플링의 또 다른 중요한 효과는 각각의 상이한 유리 IL18 결과가 질환의 다른 시점에 있는 환자를 나타낸다는 것이다. 이것은 아마도, 유리 IL18이 삽관된 환자에서 300+ pg/ml에서 아래인 40 pg/ml까지 광범위하게 확장되는 이유를 설명해준다. 질환 과정의 상이한 지점에 있는 상이한 환자는 상이한 유리 IL18 수준을 가질 수 있는데, 초기 악화 단계에 있는 환자는 더 높은 유리 IL18 수준을 보이고, 중증 질환에서 회복 단계에 있는 환자는 더 낮은 수치를 보인다. 시간 경과에 대한 이러한 관점은 또한 "S" 및 "NC" 그룹의 사람들이, 더 낮은 평균 유리 IL18 수준에도 불구하고 범위를 보인 이유를 설명하는 데 도움이 된다. 추가 분석을 실행하지 않으면, 본 발명자들은 "S" 그룹에서 더 높은 유리 IL18 수준을 가진 그러한 개인이 혈액 샘플링 사건 후 며칠 동안 계속해서 유의미한 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 발전시켜 "HFNO" 또는 "I" 그룹으로 이동할지의 여부를 알아낼 수 없다.
- [0349] 유리 IL18 수준에 대한 상이한 시간 과정의 감쇠 효과에도 불구하고, 산소 지원 수준이 가장 높은 사람과 최소한인 사람 사이의 차이는 여전히 현저하고 통계적으로 매우 중요하다. 전부 947개의 중단으로 취한 혈액 샘플을

완료하여 환자의 개별적인 질환 시간 경과에 대해 상황을 파악하면, 본 발명자들은 바이러스성 호흡기 질환의 중증도를 수정하는 새로운 약물 표적으로서 유리 IL18을 차단하기 위한 경우가 이전보다 더욱 강력해질 것이라는 가설을 세운다.

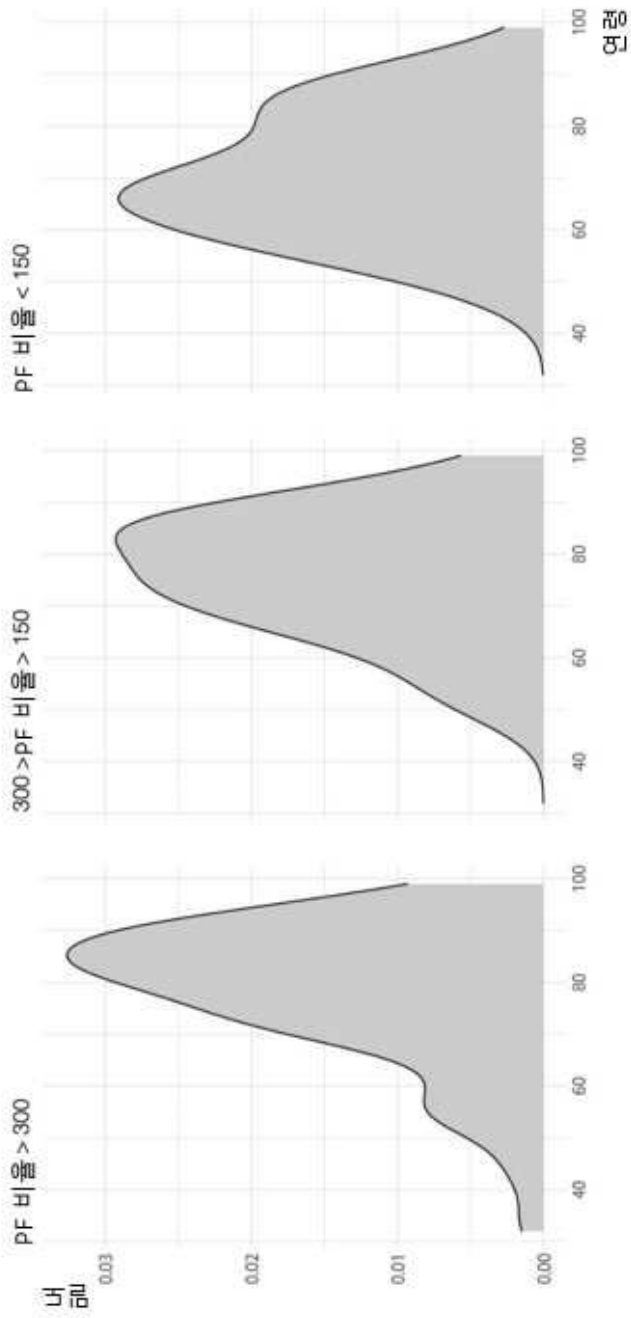
[0350] 마지막으로, 도 2, 4 및 5에 나타난 바와 같이, 환자 동반이환은 더 중증의 질환과 함께 증가하고, 유리 IL18은 또한 도 7에 나타난 바와 같이, 더 중증의 질환에서 통계적으로 유의미한 방식으로 증가하는 것은, 특히 그러한 동반질환을 앓고 있는 환자들에서 IL18 길항물질로 유리 IL18 차단을 표적화하는 것에 대한 건전한 추론을 제공한다.

[0351] 참고문헌

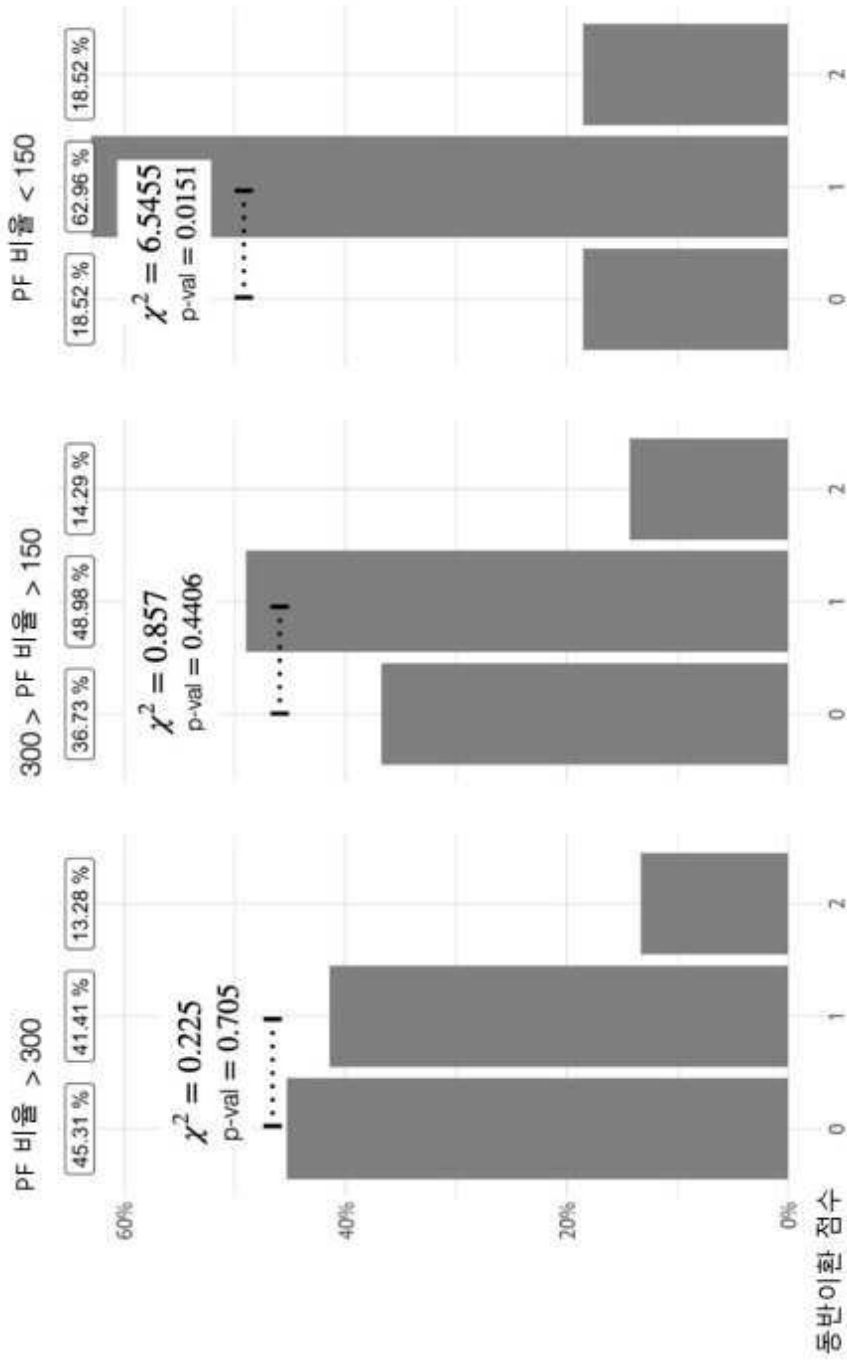
[0352] 1. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, Eilami O. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. PloS one. 2021 Feb 16;16(2):e0246190.

도면

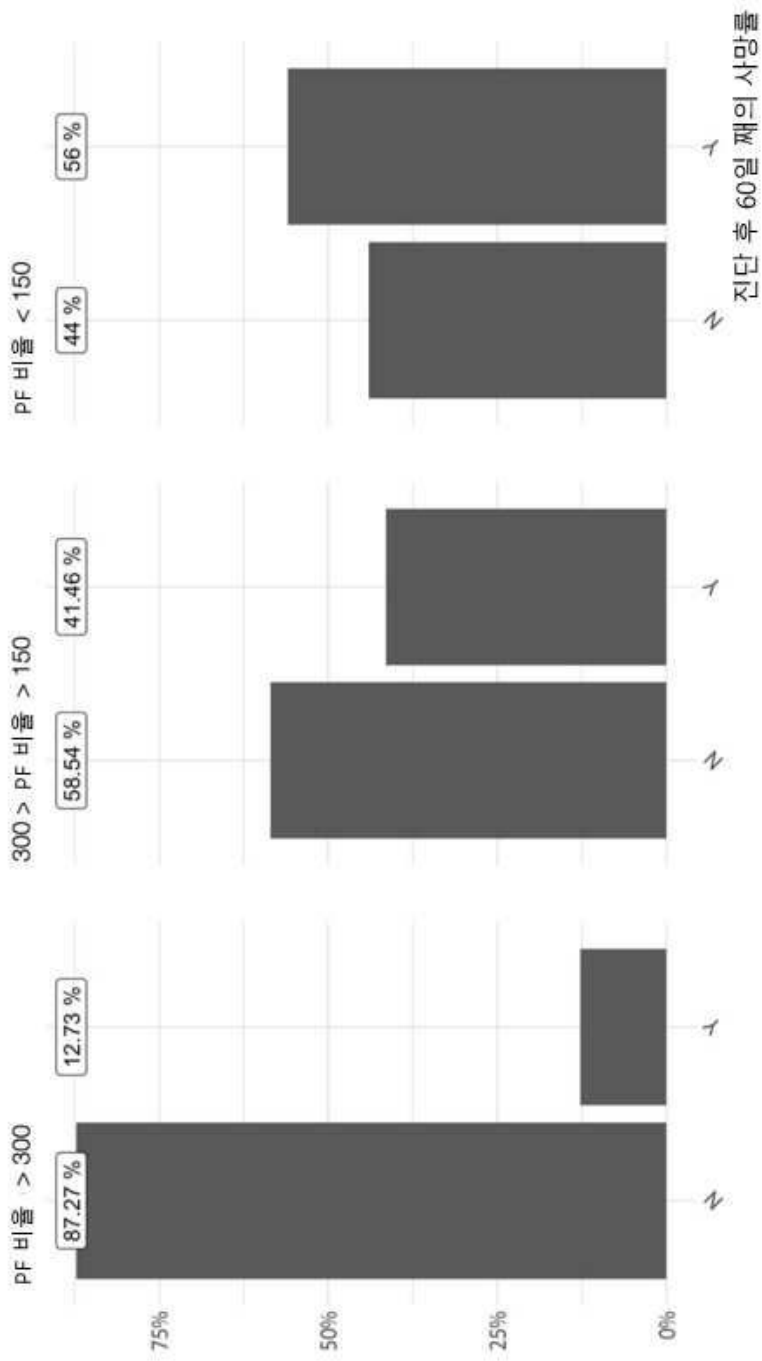
도면1



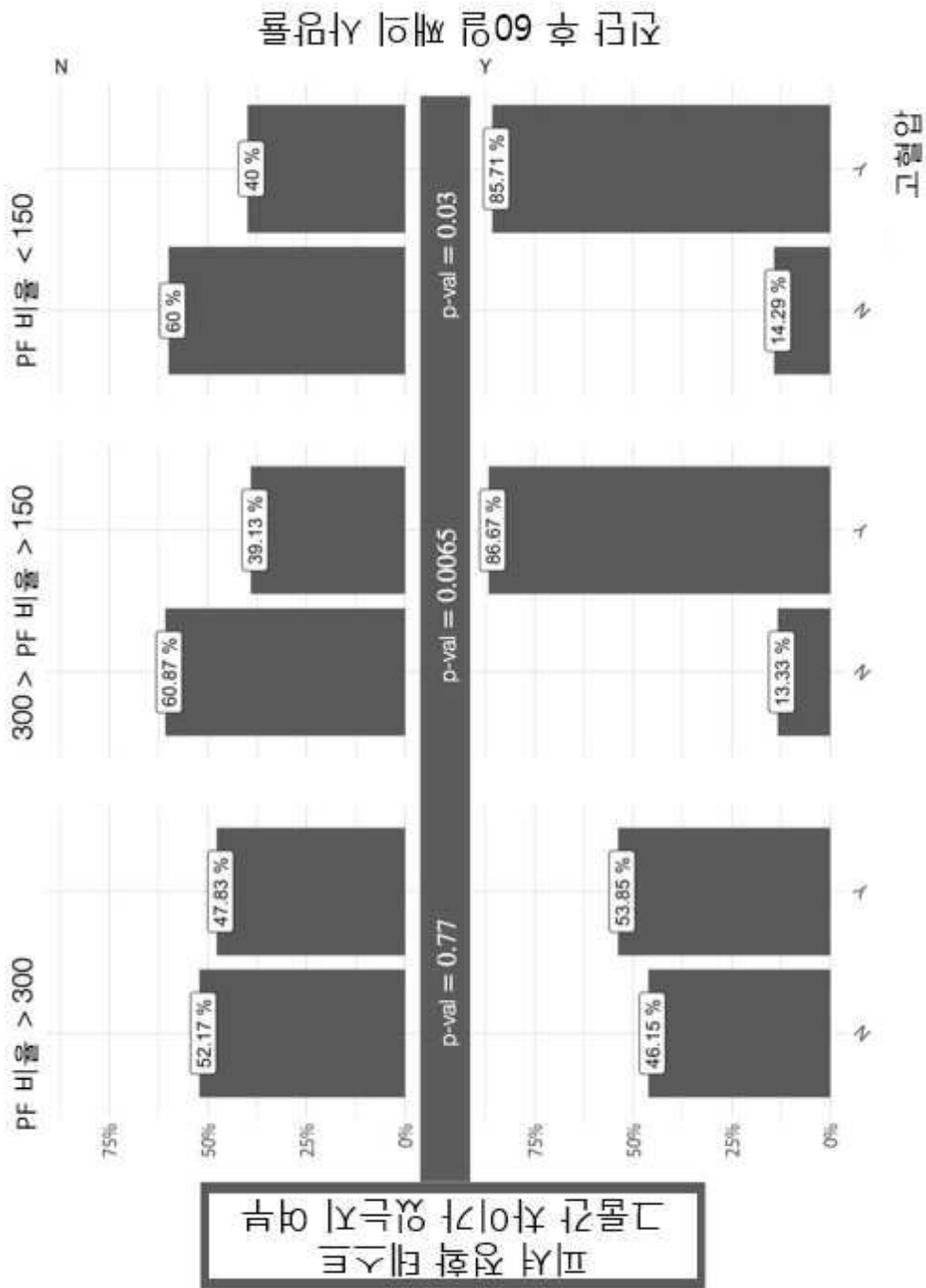
도면2



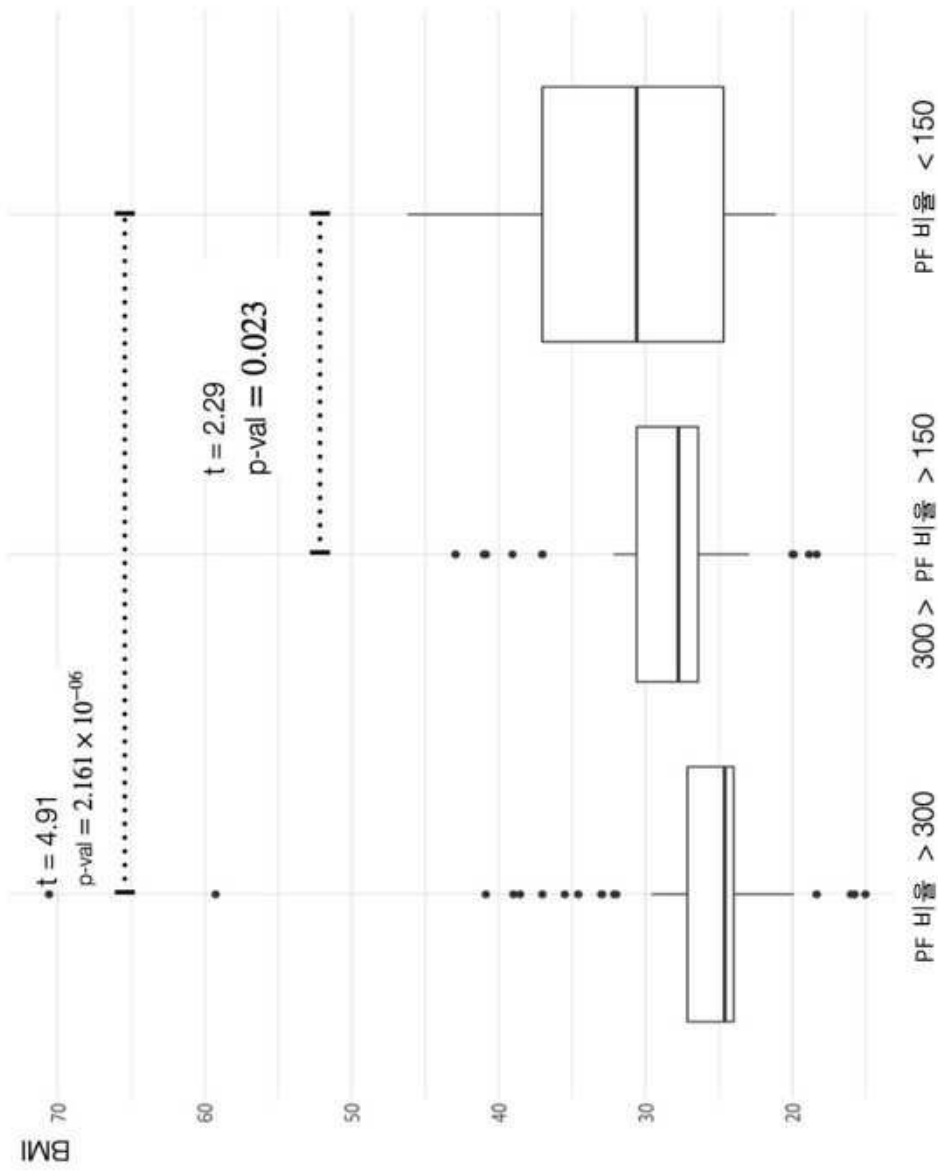
도면3



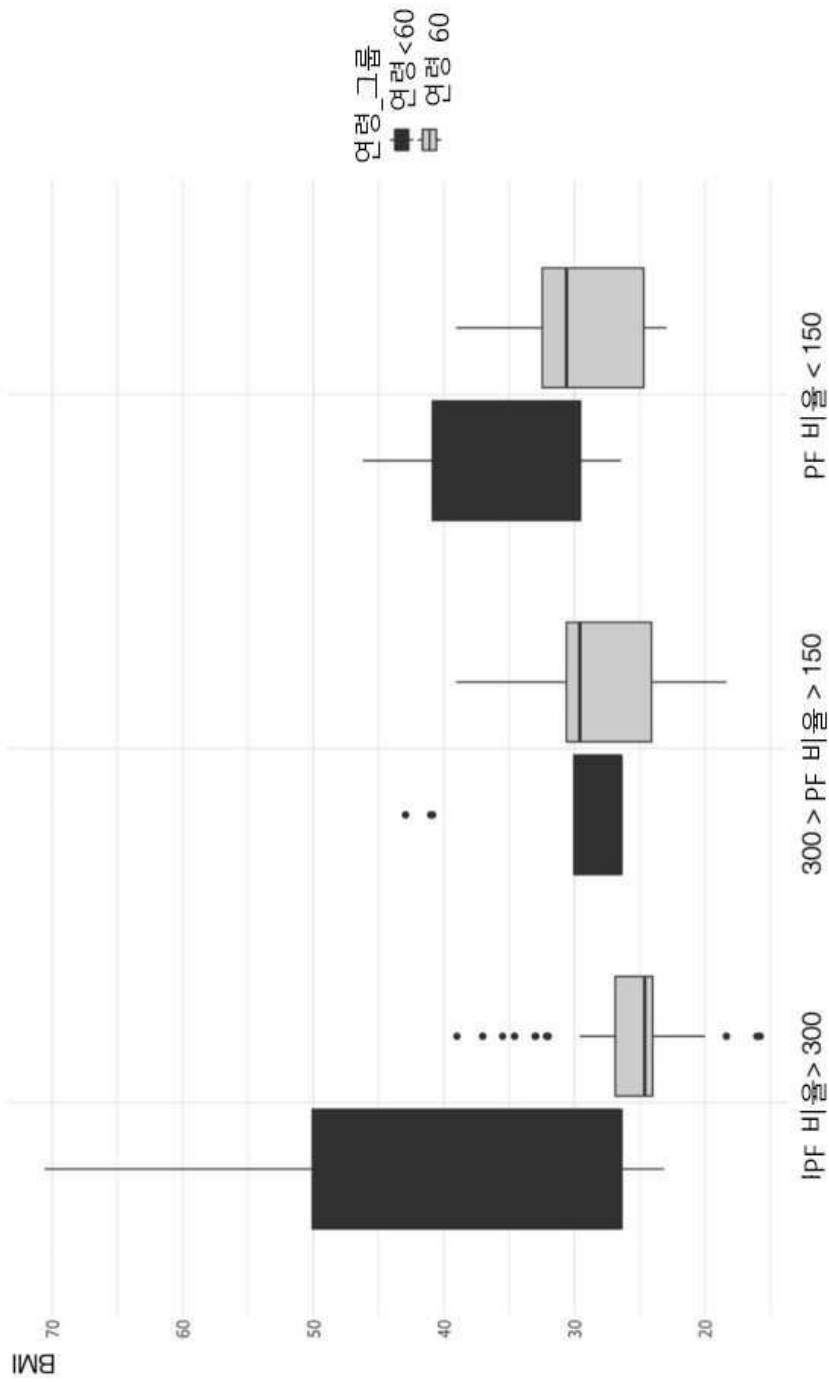
도면4



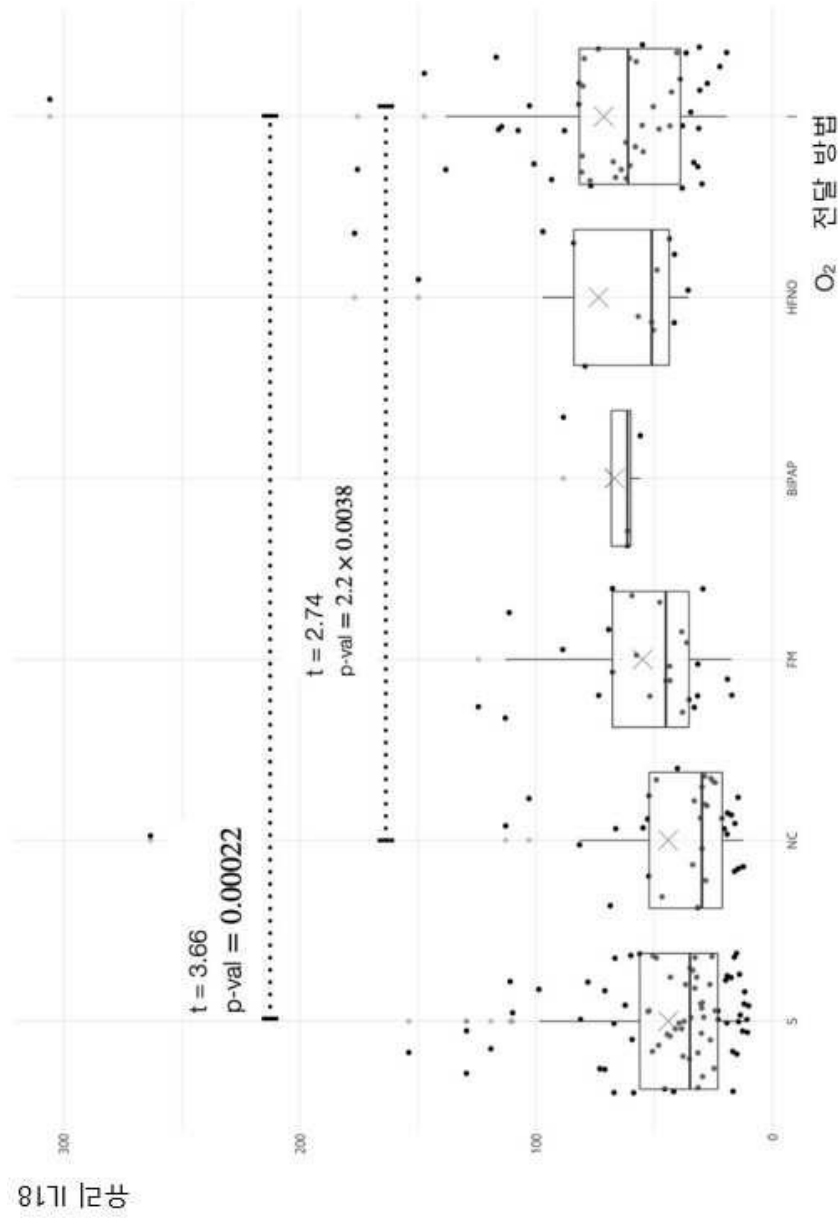
도면5



도면6



도면7



81기 반응