



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112016014810-0 B1

(22) Data do Depósito: 23/12/2014

(45) Data de Concessão: 26/12/2023

(54) Título: ANTAGONISTAS DE FCRN E MÉTODOS DE USO

(51) Int.Cl.: C07K 16/00; A61K 38/00; A61K 38/17.

(30) Prioridade Unionista: 24/12/2013 US 61/920,547.

(73) Titular(es): ARGEX BVBA; THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM.

(72) Inventor(es): PETER ULRICHTS; CHRISTOPHE BLANCHETOT; TORSTEN DREIER; JOHANNES DE HAARD; SALLY E. WARD OBER; NICOLAS G.H ONGENAE.

(86) Pedido PCT: PCT US2014072087 de 23/12/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/100299 de 02/07/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/06/2016

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DE FCRN E MÉTODOS DE USO. A presente invenção fornece novas composições antagonistas de FcRn compreendendo uma região Fc variante que se liga especificamente a FcRn com afinidade aumentada e dependência de pH diminuída relativamente à região Fc nativa. Também são fornecidos antagonistas de FcRn com afinidade de ligação a CD16 aumentada. Também são fornecidos métodos para tratar distúrbios mediados por anticorpos (por exemplo, doenças autoimunes) usando essas composições antagonistas de FcRn, ácidos nucleicos codificando as composições antagonistas de FcRn, vetores de expressão recombinantes e células hospedeiras para produzir as composições antagonistas de FcRn e composições farmacêuticas compreendendo as composições antagonistas de FcRn.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"ANTAGONISTAS DE FCRN E MÉTODOS DE USO"

Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica a prioridade do pedido provisório nº U.S. 61/920,547, depositado em 24 de dezembro de 2013, que se encontra incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

Antecedentes

[002] Os anticorpos de imunoglobulina gama (IgG) desempenham um papel-chave na patologia de muitos distúrbios, como doenças autoimunes, doenças inflamatórias e distúrbios nos quais a patologia é distinguida por superexpressão de anticorpos IgG (por exemplo, hipergamaglobulinemia) (consultar, por exemplo, Junghans, Immunologic Research 16 (1):29 (1997)).

[003] A meia-vida de IgG no soro é prolongada relativamente à meia-vida sérica de outras proteínas plasmáticas (Roopenian et al., J. Immunology 170:3.528 (2003); Junghans e Anderson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:5.512 (1996)). Essa meia-vida longa se deve, em parte, à ligação da região Fc de IgG ao receptor de Fc, FcRn. Apesar de o FcRn ter sido originalmente distinguido como um receptor de transporte neonatal para IgG materna, o mesmo também funciona em adultos para proteger a IgG contra degradação. O FcRn liga-se à IgG pinocitada e protege a IgG contra o

transporte para lisossomas degradativos reciclando-a de volta para o compartimento extracelular. Essa reciclagem é facilitada pela ligação de IgG a FcRn dependente de pH, em que a interação IgG/FcRn é mais forte em pH ácido endossomal do que em pH fisiológico extracelular.

[004] Quando a concentração sérica de IgG atinge um nível que excede as moléculas de FcRn disponíveis, a IgG não ligada não está protegida contra mecanismos degradativos e, conseqüentemente, terá uma meia-vida sérica reduzida. Assim, inibição da ligação de IgG a FcRn reduz a meia-vida sérica de IgG evitando reciclagem endossomal de IgG. Conseqüentemente, agentes que antagonizam a ligação de IgG a FcRn podem ser úteis para regular, tratar ou prevenir distúrbios mediados por anticorpos, como doenças autoimunes, doenças inflamatórias, etc. Um exemplo de um método de antagonizar a ligação de IgG Fc a FcRn envolve a produção de anticorpos que bloqueiam FcRn (consultar, por exemplo, o documento nº WO2002/43658). Também foram identificados peptídeos que se ligam à e antagonizam a função de FcRn (consultar, por exemplo, os documentos nºs US 6212022 e US 8101186). Adicionalmente, também foram identificados anticorpos IgG de comprimento total compreendendo receptores de Fc variante com ligação a FcRn aumentada e dependência de pH diminuída que antagonizam a ligação de FcRn à IgG (consultar, por exemplo, 8163881). No entanto, existe uma

necessidade no estado da técnica para agentes melhorados que antagonizem a ligação de FcRn à IgG para uso no tratamento de distúrbios mediados por anticorpos.

Sumário

[005] A presente descrição fornece novas composições antagonistas de FcRn. Essas composições compreendem geralmente uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, que se liga especificamente a FcRn com afinidade aumentada e dependência de pH diminuída relativamente à região Fc nativa. A invenção é baseada, em parte, na constatação surpreendente de que uma região Fc variante isolada (por exemplo, uma região Fc variante compreendendo os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y nas posições EU (numeração EU) 252, 254, 256, 433, 434 e 436 respectivamente) é um antagonista de FcRn mais eficaz *in vivo* do que um anticorpo de comprimento total compreendendo essa região Fc variante. As composições antagonistas de FcRn da presente descrição são particularmente úteis para a redução dos níveis séricos de agentes contendo Fc (por exemplo, anticorpos e imunoadesinas). Assim, a presente descrição também fornece métodos para tratar distúrbios mediados por anticorpos (por exemplo, doenças autoimunes) usando as composições antagonistas de FcRn reveladas no presente documento. Também são fornecidos ácidos nucleicos que codificam as composições antagonistas de FcRn, vetores de

expressão recombinantes e células hospedeiras para produzir as composições antagonistas de FcRn e composições farmacêuticas compreendendo as composições antagonistas de FcRn.

[006] Os antagonistas de FcRn revelados no presente documento são particularmente vantajosos relativamente a composições antagonistas de FcRn previamente descritas e tratamentos conhecidos para distúrbios mediados por anticorpos. Por exemplo, os antagonistas de FcRn revelados no presente documento são menores e mais potentes do que gamaglobulina intravenosa (IVIG), o tratamento atual para muitos distúrbios mediados por anticorpos. Por consequência, a dose eficaz dos antagonistas de FcRn revelados pode ser muito menor do que a de IVIG. Ademais, IVIG é isolada e purificada a partir de doadores humanos e, por consequência, sofre de uma variação considerável entre lotes. As composições antagonistas de FcRn aqui reveladas podem ser produzidas por recombinação ou sintetizadas quimicamente e, dessa forma, são muito mais homogêneas. Como demonstrado no presente documento, os antagonistas de FcRn revelados no presente documento são também surpreendentemente mais eficazes do que anticorpos IgG de comprimento total compreendendo receptores de Fc variante, conforme definido em Vaccaro et al., Nature Biotech 23(9) 1.283 a 1.288 (1997).

[007] Por consequência, em um aspecto, a presente

descrição fornece um antagonista de FcRn isolado compreendendo uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, em que a região Fc ou fragmento compreende os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y nas posições EU 252, 254, 256, 433, 434 e 436 respectivamente e em que o antagonista de FcRn não é um anticorpo de comprimento total.

[008] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn não compreende uma região variável de anticorpo ou um domínio CH1. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn não compreende um resíduo de cisteína livre. Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc de IgG (por exemplo, uma região Fc de IgG humana). Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc de IgG1 (por exemplo, uma região Fc de IgG1 humana). Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc quimérica.

[009] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende a sequência de aminoácidos da região Fc variante definida em SEQ ID NO: 1. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante em que a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida em SEQ ID NO: 1, 2 ou 3. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante em que a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida em SEQ ID NO: 2.

[010] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante que tem afinidade alterada (aumentada ou diminuída) para um receptor Fc relativamente à afinidade de uma região Fc de IgG1 de tipo selvagem para o receptor Fc gama. Em certas modalidades, Fc variante tem afinidade aumentada para CD16a.

[011] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante que não compreende um glicano com ligação-N na posição EU 297. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante que compreende um glicano afucosilado com ligação-N na posição EU 297. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante que compreende um glicano com ligação-N com um GlcNac bifurcado na posição EU 297.

[012] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante ligada a um extensor de meia-vida. Em certas modalidades, o extensor de meia-vida é polietilenoglicol ou albumina do soro humano. Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição antagonista de FcRn compreendendo várias moléculas antagonistas de FcRn reveladas no presente documento, em que pelo menos 50% (opcionalmente, pelo menos 60, 70, 80, 90, 95 ou 99%) das moléculas compreende uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, com um glicano

afucosilado com ligação-N. Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição antagonista de FcRn compreendendo várias moléculas antagonistas de FcRn reveladas no presente documento, em que pelo menos 50% (opcionalmente, pelo menos 60, 70, 80, 90, 95 ou 99%) das moléculas compreende uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, compreendendo um glicano com ligação-N com um GlcNac bifurcado.

[013] Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição antagonista de FcRn compreendendo várias várias moléculas antagonistas de FcRn conforme reveladas no presente documento, em que mais do que 95% das moléculas antagonistas de FcRn na composição são monómeros (por exemplo, mais do que 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 %).

[014] Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição antagonista de FcRn compreendendo várias várias moléculas antagonistas de FcRn reveladas no presente documento, em que menos do que 5% das moléculas antagonistas de FcRn na composição estão presentes em agregados (por exemplo, menos do que 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 %).

[015] Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição antagonista de FcRn compreendendo várias várias moléculas antagonistas de FcRn reveladas no

presente documento, em que a composição se encontra substancialmente livre de produtos de degradação de molécula antagonista de FcRn.

[016] Em outro aspecto, a presente descrição fornece composições farmacêuticas compreendendo um antagonista de FcRn ou composição antagonista de FcRn revelado no presente documento e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[017] Em outro aspecto, a presente descrição fornece um método para inibir a função de FcRn em um indivíduo, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição antagonista de FcRn revelada no presente documento.

[018] Em outro aspecto, a presente descrição fornece um método para reduzir os níveis séricos de um agente contendo Fc em um indivíduo a quem foi administrado o agente contendo Fc, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição antagonista de FcRn revelada no presente documento. Em certas modalidades, o agente contendo Fc é um anticorpo ou imunoadesina. Em certas modalidades, o agente contendo Fc é um agente terapêutico ou diagnóstico. Em certas modalidades o agente contendo Fc é um agente de imageamento. Em certas modalidades, o agente contendo Fc é conjugado anticorpo-fármaco.

[019] Em outro aspecto, a presente descrição fornece um método para tratar um distúrbio mediado por anticorpos em um indivíduo, em que o compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição antagonista de FcRn revelada no presente documento. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por anticorpos é hiperglobulinemia. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por anticorpos é uma doença ou distúrbio que é tratável usando imunoglobulina intravenosa (IVIG). Em certas modalidades, o distúrbio mediado por anticorpos é uma doença ou distúrbio que é tratável usando plasmaferese e/ou imunoadsorção.

[020] Em certas modalidades, o distúrbio mediado por anticorpos é uma doença autoimune. Em certas modalidades, a doença autoimune é selecionada dentre o grupo compreendendo rejeição de transplante alogênico de ilhotas, alopecia areata, espondilite anquilosante, síndrome antifosfolípide, doença de Addison autoimune, doença de Alzheimer, autoanticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), doenças autoimunes da glândula adrenal, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, miocardite autoimune, neutropenia autoimune, ovarite e orquite autoimunes, trombocitopenia autoimune, urticária autoimune, doença de Behçet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Castleman, dermatite associada a doença celíaca, síndrome de

disfunção imunológica da fadiga crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome CREST, doença por crioaglutininas, doença de Crohn, dermatomiosite, cardiomiopatia dilatada, lúpus discoide, epidermólise bolhosa adquirida, crioglobulinemia mista essencial, deficiência do fator VIII, fibromialgia-fibromiosite, glomerulonefrite, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Goodpasture, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), tireoidite de Hashimoto, hemofilia A, neuropatia membranosa idiopática, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), neuropatia por IgA, polineuropatias por IgM, trombocitopenia imunomediada, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, líquen escleroso, lúpus eritematoso, doença de Ménière, doença mista do tecido conjuntivo, penfigoide da membrana mucosa, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1, neuropatia motora multifocal (NMM), miastenia grave, penfigoide bolhoso paraneoplásico, penfigoide gestacional, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, anemia perniciosa, poliarterite nodosa, policondrite, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiosite e dermatomiosite, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, psoríase, artrite psoriática, policondrite recidivante, fenômeno de Reynauld, síndrome de Reiter,

artrite reumatoide, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjögren, rejeição de transplante de órgão sólido, síndrome da pessoa rígida, lúpus eritematoso sistêmico, arterite de Takayasu, necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica trombótica, colite ulcerativa, uveíte, vasculite de dermatite herpetiforme, vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, vitiligo e granulomatose de Wegener.

[021] Em certas modalidades, a doença autoimune é uma canalopatia autoimune. Em certas modalidades, a canalopatia é selecionada dentre o grupo compreendendo encefalite límbica autoimune, epilepsia, neuromielite óptica, síndrome miastênica de Lambert-Eaton, miastenia grave, encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), encefalite anti-receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), síndrome de Morvan, neuromiotonia, distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados a infecções estreptocócicas (PANDAS) e distúrbio associado a anticorpo de receptor de glicina.

[022] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado ao indivíduo simultânea ou sequencialmente com um agente terapêutico adicional. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente anti-inflamatório. Em certas modalidades, o agente terapêutico

adicional é rituximab, daclizumab, basiliximab, muronomab-cd3, infliximab, adalimumabe, omalizumab, efalizumab, natalizumab, tocilizumabe, eculizumab, golimumabe, canakinumabe, ustekinumabe ou belimumab. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente de depleção de leucócitos. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente de depleção de células B. Em certas modalidades, o agente de depleção de células B é um anticorpo, por exemplo, um anticorpo que se liga especificamente a CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85 ou CD86.

[023] Em outro aspecto, a presente descrição fornece uma molécula de ácido nucleico que codifica um antagonista de FcRn revelado no presente documento. Em outro aspecto, a presente descrição fornece um vetor de expressão compreendendo uma molécula de ácido nucleico que codifica um antagonista de FcRn revelado no presente documento. Em outro aspecto, a presente descrição fornece uma célula hospedeira compreendendo um vetor de expressão ou ácido nucleico que codifica um antagonista de FcRn revelado no presente documento. Em outro aspecto, a presente descrição fornece um método para produção de um antagonista de FcRn, em que o método compreende o cultivo de uma célula hospedeira revelada no presente documento sob condições tais, que um antagonista

de FcRn é expresso.

Breve Descrição das Figuras

[024] A Figura 1 representa os resultados de experimentos para determinar o efeito de Fc-Abdeg e HEL-Abdeg nos níveis séricos de um anticorpo marcador (FR70-hIgG1) em macaco cinomolgo.

[025] A Figura 2 representa os resultados de experimentos para determinar o efeito de Fc-Abdeg e HEL-Abdeg nos níveis séricos totais de IgG em macaco cinomolgo.

[026] A Figura 3 representa os resultados de experimentos o efeito de Fc-Abdeg e HEL-Abdeg nos níveis de albumina em macaco cinomolgo.

[027] A Figura 4 representa os resultados de experimentos para determinar o efeito de Fc-Abdeg e IVIG nos níveis séricos de um anticorpo marcador (FR70-hIgG1) em macaco cinomolgo.

[028] A Figura 5 representa os resultados de ensaios ELISA comparando a afinidade de Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT e Fc-Abdeg-S239D/I332E para CD16a humano.

[029] A Figura 6 representa os resultados de ensaios ELISA comparando a afinidade de Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT e Fc-Abdeg-S239D/I332E para CD16-2 murino.

[030] A Figura 7 representa os resultados de experimentos para determinar o efeito de Fc-Abdeg, Abdeg-POT e Fc-AbdegS239D/I332E no sinal ADCC induzido por anti-CD20

usando o bioensaio repórter de ADCC com base em células Raji da Promega.

[031] A Figura 9 representa os resultados de experimentos para determinar o efeito de Fc-Abdeg e Abdeg-POT em lise de células CD70+U266 induzida por anti-CD70 *in vitro*.

[032] A Figura 9 representa os resultados de experimentos para determinar o efeito de Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT, Fc-Abdeg-S239D/I332E e IVIG nos níveis de plaquetas em um modelo murino agudo para imunotrombocitopenia.

[033] A Figura 10 representa o resultado de purificação por filtração em gel exemplificativa de Fc-Abdeg.

Descrição Detalhada

[034] A presente descrição fornece novas composições antagonistas de FcRn. Essas composições compreendem geralmente uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, que se liga especificamente a FcRn com afinidade aumentada e dependência de pH diminuída relativamente à região Fc nativa. A invenção baseia-se, em parte, no achado surpreendente de que uma região Fc variante isolada (por exemplo, uma região Fc variante compreendendo os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y nas posições EU 252, 254, 256, 433, 434 e 436 respectivamente) é um antagonista de FcRn mais eficaz *in vivo* do que um anticorpo de comprimento total

compreendendo essa região Fc variante. As composições antagonistas de FcRn da presente descrição são particularmente úteis para reduzir os níveis séricos de agentes contendo Fc (por exemplo, anticorpos e imunoadesinas). Adequadamente, a presente descrição também fornece métodos para tratar distúrbios mediados por anticorpos (por exemplo doenças autoimunes) usando as composições antagonistas de FcRn reveladas no presente documento. Também, são fornecidos ácidos nucleicos codificando as composições antagonistas de FcRn, vetores de expressão recombinantes e células hospedeiras para produzir as composições antagonistas de FcRn e composições farmacêuticas compreendendo as composições antagonistas de FcRn.

I. Definições

[035] Exceto quando definido em contrário no presente documento, os termos científicos e técnicos usados em conjunto com a presente invenção devem ter os significados que são comumente entendidos por aqueles de habilidade comum na técnica. O significado e escopo dos termos devem, no entanto, ser claros no caso de alguma ambiguidade latente, as definições fornecidas no presente documento têm precedente sobre qualquer definição extrínseca ou de dicionário. Ademais, a não ser que o contexto o exija de outra forma, os termos singulares devem incluir pluralidades

e termos plurais devem incluir o singular. Geralmente, a nomenclatura usada em conjunto com, e técnicas de culturas de células e tecidos, biologia molecular, imunologia, microbiologia, genética e química de proteínas e ácidos nucleicos e hibridização descritos no presente documento são bem conhecidas e comumente usadas na técnica.

[036] A fim de que a presente invenção possa ser mais prontamente entendida, certos termos são definidos primeiro.

[037] Conforme aqui usado, o termo "antagonista de FcRn" refere-se a qualquer agente compreendendo uma região Fc (por exemplo, região Fc variante revelada no presente documento) que se liga especificamente a FcRn através da região Fc e inibe a ligação de imunoglobulina a FcRn, com a condição de que o agente não seja um anticorpo IgG de comprimento total.

[038] Conforme aqui usado, o termo "região Fc" refere-se à porção da imunoglobulina nativa formada pelos domínios Fc das suas duas cadeias pesadas. Uma região Fc nativa é homodimérica.

[039] Conforme aqui usado, o termo "região Fc variante" refere-se a uma região Fc com uma ou mais alterações relativamente à região Fc nativa. A alteração pode compreender substituições, adições e/ou deleções de aminoácidos, ligação de frações adicionais e/ou alteração

dos glicano nativos. O termo compreende regiões Fc heterodiméricas em que cada dos domínios Fc constituintes é diferente. Exemplos de tais regiões Fc heterodiméricas compreendem, sem limitação, regiões Fc produzidas usando a tecnologia "Knobs and Holes" conforme descrito, por exemplo, no documento nº US 8216805, que se encontra incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. O termo também compreende regiões Fc de cadeia única em que os domínios Fc constituintes se encontram ligados através de uma porção química de ligante, conforme descrito, por exemplo, nos documentos nºs US20090252729A1 e US20110081345A1, que se encontram incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência.

[040] Conforme aqui usado, o termo "domínio Fc" refere-se à porção de uma cadeia pesada de imunoglobulina única começando na região de dobradiça imediatamente a montante do sítio de clivagem da papaína e terminando no C-terminal do anticorpo. Consequentemente, um domínio Fc completo compreende pelo menos uma porção de um domínio dobradiça (por exemplo, região superior, média e/ou inferior da dobradiça), um domínio CH2 e um domínio CH3.

[041] Conforme aqui usado, o termo "fragmento de ligação a FcRn" refere-se a uma porção de uma região Fc que é suficiente para conferir ligação a FcRn.

[042] Conforme aqui usado, o termo "posição EU"

refere-se à posição de aminoácido na convenção de numeração EU para a região Fc descrita em Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78 a 85 (1969) e Kabat et al, em "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5ª edição, 1991.

[043] Conforme aqui usado, o termo "domínio CH1" refere-se ao primeiro domínio de região constante (mais amina terminal) de uma cadeia pesada de imunoglobulina que se estende aproximadamente entre as posições EU 118-215. O domínio CH1 é adjacente ao domínio VH e amina terminal relativamente à região de dobradiça de uma molécula de cadeia pesada de imunoglobulina e não constitui parte da região Fc de uma cadeia pesada de imunoglobulina.

[044] Conforme aqui usado, o termo "região de dobradiça" refere-se à porção de uma molécula de cadeia pesada que une o domínio CH1 ao domínio CH2. Esta região de dobradiça compreende aproximadamente 25 resíduos e é flexível, permitindo assim que as duas regiões N-terminal de ligação a antígeno se movam de forma independente. As regiões de dobradiça podem ser subdivididas em três domínios distintos: domínios dobradiça superior, médio e inferior (Roux et al. J. Immunol. 161: 4083 (1998)). Os antagonistas de FcRn da presente descrição podem compreender a totalidade ou uma porção de uma região de dobradiça.

[045] Conforme aqui usado, o termo "domínio CH2"

refere-se à porção de uma molécula de imunoglobulina de cadeia pesada que se estende aproximadamente entre as posições EU 231-340.

[046] Conforme aqui usado, o termo "domínio CH3" compreende a porção de uma molécula de imunoglobulina de cadeia pesada que se estende por aproximadamente 110 resíduos a partir do N-terminal do domínio CH2, por exemplo, a partir, aproximadamente, da posição 341-446 (sistema de numeração EU).

[047] Conforme aqui usado, o termo "FcRn" refere-se a um receptor Fc neonatal. Moléculas de FcRn exemplificativas compreendem FcRn humano codificado pelo gene FCGRT conforme definido em RefSeq NM_004107.

[048] Conforme aqui usado, o termo "CD16" refere-se a receptores Fc FcγRIII que são necessários para Citotoxicidade Mediada por Células dependente de Anticorpos (ADCC). Moléculas CD16 exemplificativas compreendem CD16a humano conforme definido em RefSeq NM_000569.

[049] Conforme aqui usado, o termo "cisteína livre" refere-se a um resíduo do aminoácido cisteína nativo ou construído que existe em uma forma substancialmente reduzida em um antagonista de FcRn maduro.

[050] Conforme aqui usado, o termo "anticorpo" refere-se a moléculas de imunoglobulina compreendendo quatro cadeias polipeptídicas, duas cadeias pesadas (H) e duas

cadeias leves (L) interligadas por pontes dissulfeto, assim como multímeros das mesmas (por exemplo, IgM). Cada cadeia pesada compreende uma região variável de cadeia pesada (abreviada como VH) e uma região constante de cadeia pesada. A região constante de cadeia pesada compreende três domínios, CH1, CH2 e CH3. Cada cadeia leve compreende uma região variável de cadeia leve (abreviada como VL) e uma região constante de cadeia leve. A região constante de cadeia leve compreende um domínio (CL). As regiões VH e VL podem ser adicionalmente subdividida em regiões de hipervariabilidade, denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), intercaladas com regiões que são mais conservadas, designadas regiões framework (FR).

[051] Conforme aqui usado, o termo "glicano com ligação-N" refere-se ao glicano com ligação-N ligado ao nitrogênio (N) na cadeia lateral de asparagina no sequon (isto é, sequência Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr, em que X é qualquer aminoácido exceto prolina) presente no domínio CH2 de uma região Fc. Tais N-Glicanos encontram-se totalmente descritos em, por exemplo, Drickamer K, Taylor ME (2006). Introduction to Glycobiology, 2ª edição, que se encontra incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[052] Conforme aqui usado, o termo "afucosilado" refere-se a um glicano com ligação-N que não possui uma

molécula de fucose nuclear conforme descrito no documento nº US8067232, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[053] Conforme aqui usado, o termo "GlcNac bifurcado" refere-se a um glicano com ligação-N com uma molécula de N-acetilglucosamina (GlcNAc) ligada a uma molécula de manose nuclear, conforme descrito no documento nº US8021856, cujos conteúdos se encontram incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[054] Conforme aqui usado, o termo "distúrbio mediado por anticorpos" refere-se a qualquer doença ou distúrbio causado ou exacerbado pela presença de um anticorpo em um indivíduo.

[055] Conforme aqui usado, o termo "agente contendo Fc" é qualquer molécula que compreende uma região Fc.

[056] Conforme aqui usado, o termo "agente de depleção de leucócitos" refere-se a um agente que reduz o número de leucócitos em um indivíduo após administração.

[057] Conforme aqui usado, o termo "agente de depleção de células B" refere-se a um agente que reduz o número de células B em um indivíduo após administração.

[058] Conforme aqui usado, o termo "agente de depleção de células T" refere-se a um agente que reduz o número de células T em um indivíduo após administração.

[059] Conforme aqui usado, o termo "canalopatia

autoimune" refere-se a uma doença causada por autoanticorpos contra uma subunidade de canal iônico ou uma molécula que regula o canal.

[060] Conforme aqui usado, os termos "tratar", "tratando", e "tratamento" referem-se a medidas terapêuticas ou preventivas aqui descritas. Os métodos de "tratamento" empregam a administração a um indivíduo de um anticorpo, ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, da presente invenção, por exemplo, um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado a IL-6 (por exemplo, inflamação e câncer) ou predisposto para ter tal doença ou distúrbio, por forma a prevenir, curar, atrasar, reduzir a severidade de, ou melhorar um ou mais sintomas da doença ou distúrbio ou recorrência da doença ou distúrbio, ou para prolongar a sobrevivência de um indivíduo para além do esperado na ausência de tal tratamento. Conforme aqui usado, o termo "indivíduo" compreende qualquer animal humano ou não humano.

[061] Conforme aqui usado, o termo "imunoadesina" refere-se a uma molécula idêntica a anticorpo, que compreende um domínio funcional de uma proteína de ligação (por exemplo, um receptor, ligando ou molécula de adesão celular) com uma região Fc.

II. Antagonistas de FcRn

[062] Em um aspecto, a invenção fornece novas composições antagonistas de FcRn. Em geral, essas

composições compreendem uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, que se liga especificamente a FcRn com afinidade aumentada e dependência de pH diminuída relativamente a uma região Fc nativa. Esses antagonistas de FcRn inibem a ligação de agentes contendo Fc (por exemplo, anticorpos e imunoadesinas) a FcRn *in vivo*, o que resulta em uma taxa de degradação aumentada dos agentes contendo Fc e, concomitantemente, um nível sérico reduzido desses agentes.

[063] O relatório descritivo presente divulga, pela primeira vez, que uma região Fc variante isolada (por exemplo, uma região Fc variante compreendendo os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y nas posições EU 252, 254, 256, 433, 434 e 436 respetivamente) é um antagonista de FcRn mais eficaz *in vivo* do que um anticorpo de comprimento total compreendendo a mesma região Fc variante. Consequentemente, em certas modalidades, as composições antagonistas de FcRn não são anticorpos de comprimento total. Em certas modalidades, as composições antagonistas de FcRn não compreendem um domínio variável de anticorpo. Em certas modalidades, as composições antagonistas de FcRn não compreendem um domínio variável de anticorpo ou um domínio CH1. No entanto, em certas modalidades, as composições antagonistas de FcRn podem compreender uma região Fc variante ligada a um ou mais domínios de ligação ou frações adicionais, compreendendo domínios variáveis de anticorpo.

[064] Qualquer região Fc pode ser alterada para produzir uma região Fc variante para uso nas composições antagonistas de FcRn reveladas no presente documento. Em geral, uma região Fc, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, provem de uma imunoglobulina humana. No entanto, entende-se que a região Fc pode ser derivada de uma imunoglobulina de qualquer outra espécie mamífera, compreendendo por exemplo, uma espécie de camelídeo, uma espécie de roedor (por exemplo, um camundongo, rato, coelho, porco-da-Índia) ou primata não-humano (por exemplo, chimpanzé, macaco). Ademais, a região Fc, ou porção da mesma, pode ser derivada de qualquer classe de imunoglobulina, compreendendo IgM, IgG, IgD, IgA e IgE, e qualquer isótipo de imunoglobulina, compreendendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc de IgG (por exemplo, uma região de IgG humana). Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc de IgG1 (por exemplo, uma região de IgG1 humana). Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc quimérica compreendendo porções de várias regiões Fc diferentes. Exemplos adequados de regiões Fc quiméricas são definidos no documento nº US20110243966A1, que se encontra incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Estão disponíveis várias sequências de gene da região Fc (por exemplo, sequências genéticas de região constante humana) sob a forma de

depósitos acessíveis ao público. Será observado que o escopo desta invenção compreende alelos, variantes e mutações de regiões Fc.

[065] Uma região Fc pode ser adicionalmente truncada ou sofrer deleção interna de forma a produzir um fragmento mínimo de ligação a FcRn da mesma. A capacidade de um fragmento de região Fc ligar-se a FcRn pode ser determinada usando qualquer ensaio de ligação reconhecido no estado da técnica, por exemplo, ELISA.

[066] Para melhorar a capacidade de produção dos antagonistas de FcRn revelados no presente documento, é preferível que as regiões Fc constituintes não compreendam quaisquer resíduos de cisteína com ligações não dissulfeto. Adequadamente, em certas modalidades as regiões Fc não compreendem um resíduo de cisteína livre.

[067] Qualquer Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn do mesmo, que se ligue especificamente a FcRn com afinidade aumentada e dependência de pH reduzida relativamente à região Fc nativa pode ser usado nas composições antagonistas de FcRn reveladas no presente documento. Em certas modalidades, região Fc variante compreende alterações, substituições, inserções e/ou deleções de aminoácidos que conferem as características desejadas. Em certas modalidades, a região ou fragmento Fc variante compreende os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y nas

posições EU 252, 254, 256, 433, 434 e 436 respectivamente. Exemplos não limitantes de sequências de aminoácidos que podem ser usadas em regiões Fc variantes são apresentados na Tabela 1. Em certas modalidades, a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante compreende a sequência de aminoácidos definida em SEQ ID NO: 1. Em certas modalidades, a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida em SEQ ID NO: 1, 2, ou 3. Em certas modalidades, um antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante, em que a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida em SEQ ID NO: 1, 2 ou 3.

Tabela 1. Sequências de aminoácidos de exemplos não limitantes de regiões Fc variantes

SEQ ID NO	Sequência de aminoácidos
1	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL KF HYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL KF HYTQKSLSLSPGK
3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITRE PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL KF HYTQKSLSLSPG
Os aminoácidos nas posições EU 252, 254, 256, 433 e 434	

encontram-se sublinhados

[068] Em certas modalidades, a região Fc variante alterou (por exemplo, aumentou ou diminuiu) a afinidade de ligação para um receptor de Fc adicional. A região Fc variante pode ter alterado (por exemplo, aumentou ou diminuiu) a afinidade de ligação para um ou mais dos receptores de Fcγ, por exemplo, FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32), FcγRIIB (CD32), FcγRIIIA (CD16a) e FcγRIIIB (CD16b). Quaisquer meios reconhecidos na técnica de alteração da afinidade para um receptor de Fc adicional podem ser empregados. Em certas modalidades, a sequência de aminoácido da região Fc variante é alterada.

[069] Em certas modalidades, a região Fc variante compreende um resíduo de aminoácido de ocorrência não natural em uma ou mais posições selecionadas a partir do grupo que consiste em 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333 e 334 conforme numerado pelo índice EU conforme apresentado em Kabat. Opcionalmente, a Região de Fc pode compreender um resíduo de aminoácido de ocorrência não natural em posições alternativas e/ou adicionais conhecidas àquele indivíduo versado na técnica (consultar, por exemplo, as Patentes n^{os} U.S. 5.624.821; 6.277.375; 6.737.056; Publicações de Patente

Petição 870160045330, de 19/08/2016, pág. 53/99

a região de Fc pode compreender resíduos de aminoácido de ocorrência não natural adicionais e/ou alternativos conhecidos àquele versado na técnica (consultar, por exemplo, Patentes n^{os} U.S. 5.624.821; 6.277.375; 6.737.056; Publicações de Patente PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 e WO 05/040217, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[071] Outras variantes de Fc conhecidas que podem ser usadas nos antagonistas de FcRn revelados no presente documento incluem, sem limitação, aquelas reveladas em Ghetie et al., 1997, Nat. Biotech. 15:637 a 640; Duncan et al, 1988, Nature 332:563 a 564; Lund et al., 1991, J. Immunol., 147:2.657 a 2.662; Lund et al, 1992, Mol. Immunol., 29:53 a 59; Alegre et al, 1994, Transplantation 57:1.537 a 1.543; Hutchins et al., 1995, Proc Natl. Acad Sci USA, 92:11.980 a 11.984; Jefferis et al, 1995, Immunol Lett., 44:111 a 117; Lund et al., 1995, Faseb J., 9:115 a 119; Jefferis et al, 1996, Immunol Lett., 54:101 a 104; Lund et al, 1996, J. Immunol., 157:4.963 a 4.969; Armour et al., 1999, Eur J Immunol 29:2.613 a 2.624; Idusogie et al, 2000, J. Immunol., 164:4.178 a 4.184; Reddy et al, 2000, J. Immunol., 164:1.925 a 1.933; Xu et al., 2000, Cell Immunol., 200:16 a 26; Idusogie et al, 2001, J. Immunol., 166:2.571 a 2.575; Shields et al., 2001, J Biol. Chem., 276:6.591 a

6.604; Jefferis et al, 2002, Immunol Lett., 82:57 a 65; Presta et al., 2002, Biochem Soc Trans., 30:487 a 490); Patentes n^{os} U.S. 5.624.821; 5.885.573; 5.677.425; 6.165.745; 6.277.375; 5.869.046; 6.121.022; 5.624.821; 5.648.260; 6.528.624; 6.194.551; 6.737.056; 6.821.505; 6.277.375; Publicação de Patente n^{os} U.S. 2004/0002587 e Publicações PCT WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249; WO 04/063351, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência.

[072] Em certas modalidades, a região Fc variante é um heterodímero, em que os domínios Fc constituintes são diferentes entre si. Os métodos de produção de heterodímeros Fc são conhecidos na técnica (consultar, por exemplo, Patente n^o US 8216805, que se encontra incorporada ao presente documento em sua totalidade a título de referência). Em certas modalidades, a região Fc variante é uma região de Fc de cadeia única, em que os domínios Fc constituintes são ligados entre si por uma porção química de ligante. Os métodos de produção das regiões de Fc de cadeia única são conhecidos na técnica (consultar, por exemplo, os documentos n^{os} US20090252729A1 e US20110081345A1, que se encontram, cada um, incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência).

[073] Acredita-se que os anticorpos IgG patogênicos

observados em doenças autoimunes são os desencadeadores patogênicos para essas doenças ou contribuem para a progressão da doença e mediam a doença através da ativação inapropriada de receptores de Fc celulares. Os autoanticorpos agregados e/ou autoanticorpos complexados com autoantígenos (imunocomplexos) se ligam à ativação de receptores de Fc, causando diversas doenças autoimunes (que ocorre, em parte, devido à inflamação imunologicamente mediada contra seus próprios tecidos) (consultar, por exemplo, Clarkson et al., NEJM 314(9), 1.236 a 1.239 (2013)); US20040010124A1; US20040047862A1; e US2004/0265321A1, que se encontram, cada um, incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência). Consequentemente, para tratar distúrbios mediados por anticorpo (por exemplo, doenças autoimunes), seria vantajoso tanto remover os autoanticorpos prejudiciais quanto bloquear a interação dos imunocomplexos desses anticorpos com ativação de receptores de Fc (por exemplo, receptores de Fcγ, tal como CD16a).

[074] Consequentemente, em certas modalidades, a região Fc variante do antagonista de FcRn exibe ligação aumentada ao CD16a (por exemplo, CD16a humano). Isso é particularmente vantajoso na medida em que permite que o antagonista de FcRn antagonize adicionalmente a resposta inflamatória induzida por imunocomplexo de autoanticorpos que são alvo para remoção por inibição de FcRn. Quaisquer

meios reconhecidos na técnica de aumento da afinidade para CD16a (por exemplo, CD16a humano) podem ser empregados. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante que compreende um glicano com ligação-N (por exemplo, na posição EU 297). Nesse caso, é possível aumentar a afinidade de ligação do antagonista de FcRn para CD16a pela alteração da estrutura de glicano. As alterações do glicano com ligação-N de região de Fcs são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, os glicanos com ligação-N afucolisados ou glicanos-N que têm uma estrutura de GlcNac de bisseção foram mostrados para exibir afinidade aumentada para CD16a. Consequentemente, em certas modalidades, o glicano com ligação-N é afucolisado. A afucosilação pode ser alcançada com uso de quaisquer meios reconhecidos na técnica. Por exemplo, um antagonista de FcRn pode ser expresso em células desprovidas de fucosiltransferase, de modo que fucose não seja adicionada ao glicano com ligação-N na posição EU 297 da região Fc variante (consultar, por exemplo, o documento nº US 8.067.232, cujos conteúdos do qual são incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência). Em certas modalidades, o glicano com ligação-N tem uma estrutura de GlcNac de bisseção. A estrutura de GlcNac de bisseção pode ser alcançada com uso de quaisquer meios reconhecidos na técnica. Por exemplo, um antagonista de FcRn pode ser expresso em células que expressam beta1-4-

N-acetilglucosaminiltransferase III (GnTIII), de modo que GlcNac de bisseção seja adicionado ao glicano com ligação-N na posição EU 297 da região Fc variante (consultar, por exemplo, o documento nº US 8021856, cujos conteúdos do qual são incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência). Adicional ou alternativamente, as alterações da estrutura de glicano com ligação-N também podem ser alcançadas pelo meio enzimático *in vitro*.

[075] Em certas modalidades, a presente descrição fornece composições de antagonista de FcRn em que uma porção das moléculas de antagonista de FcRn contidas no mesmo compreende estruturas de glicano alteradas. Em certas modalidades, a composição de antagonista de FcRn compreende uma pluralidade de moléculas de antagonista de FcRn revelados no presente documento, em que pelo menos 50% (opcionalmente, pelo menos 60, 70, 80, 90, 95 ou 99%) das moléculas compreende uma região de Fc ou fragmento de ligação de FcRn da mesma que tem um glicano com ligação-N afucolisado. Em certas modalidades, a composição de antagonista de FcRn que compreende uma pluralidade de moléculas de antagonista de FcRn revelados no presente documento, em que pelo menos 50% (opcionalmente, pelo menos 60, 70, 80, 90, 95 ou 99%) das moléculas compreende uma região de Fc ou fragmento de ligação de FcRn da mesma que compreende um glicano com ligação-N que tem um GlcNac de bisseção.

[076] Em certas modalidades, a região Fc variante não compreende um glicano com ligação-N. Isso pode ser alcançado com uso de quaisquer métodos reconhecidos na técnica. Por exemplo, o Fc variante pode ser expresso em uma célula que não tem capacidade de realizar glicosilação com ligação-N. Adicional ou alternativamente, a sequência de aminoácido do Fc variante pode ser alterada para impedir ou inibir a glicosilação com ligação-N (por exemplo, pela mutação da NXT sequon). Alternativamente, o Fc variante pode ser sintetizado em um sistema acelular (por exemplo, quimicamente sintetizado).

[077] Em certas modalidades, as moléculas de antagonista de FcRn podem ser modificadas, por exemplo, pela fixação covalente de uma molécula (por exemplo, uma ligação ou porção química em imageamento) ao antagonista de FcRn de modo que a fixação covalente não impeça que o antagonista de FcRn se ligue especificamente ao FcRn. Por exemplo, mas não a título de limitação, o antagonista de FcRn pode ser modificado por glicosilação, acetilação, pegilação, fosforilação, amidação, derivatização por grupos de bloqueio de proteção conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a um ligante celular ou outra proteína, etc.

[078] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn compreende uma região Fc variante ligada a um extensor de meia-vida. Conforme usado no presente documento, o termo

"extensor de meia-vida" se refere a qualquer molécula que, quando ligada a um antagonista de FcRn revelado no presente documento, aumenta a meia-vida de um antagonista de FcRn. Qualquer extensor de meia-vida pode ser ligado (de modo covalente ou de modo não covalente) ao antagonista de FcRn. Em certas modalidades, o extensor de meia-vida é polietilenoglicol ou albumina de soro humano. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é ligado a uma molécula de ligação que se liga especificamente a um extensor de meia-vida presente em um indivíduo, tal como uma célula ou molécula transportada pelo sangue, tal como albumina de soro (por exemplo, albumina de soro humana), IgG, eritrócito, etc.

[079] Os antagonistas de FcRn revelados no presente documento têm excelente produtibilidade. Por exemplo, conforme mostrado no Exemplo 5 no presente documento, pode ser expresso em altos níveis nas células de mamífero (por exemplo, em 6g/l em células de CHO em um biorreator de tanque agitado de 10 l). Ademais, após a purificação de Proteína A, a composição de antagonista de FcRn purificada resultante tem uma porcentagem muito alta de monômero de antagonista de FcRn e contém um nível extremamente alto de agregados de proteína de antagonista de FcRn e produtos de degradação. Consequentemente, em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição de antagonista de FcRn que

compreende uma pluralidade de moléculas de antagonista de FcRn conforme revelado no presente documento, em que mais que 95% das moléculas de antagonista de FcRn na composição são monômeros (por exemplo, mais que 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 %). Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição de antagonista de FcRn que compreende uma pluralidade de moléculas de antagonista de FcRn revelados no presente documento, em que menos que 5% das moléculas de antagonista de FcRn na composição estão presentes nos agregados, (por exemplo, menos que 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1%). Em certas modalidades, a presente descrição fornece uma composição de antagonista de FcRn que compreende uma pluralidade de moléculas de antagonista de FcRn revelados no presente documento, em que a composição é substancialmente livre de produtos de degradação de molécula de antagonista de FcRn.

III. Usos de Antagonistas de FcRn

[080] As composições de antagonista de FcRn da presente descrição são particularmente úteis para reduzir os níveis de soro de Agentes que contêm Fc (por exemplo, anticorpos e imunoadesivos). Consequentemente, em um aspecto, a presente descrição fornece um método de inibição da função de FcRn em um indivíduo, em que o método geralmente compreende administrar à um indivíduo uma quantidade eficaz

de uma composição de antagonista de FcRn (por exemplo, uma composição farmacêutica) revelada no presente documento.

[081] A redução de níveis de soro de agentes que contêm Fc (por exemplo, anticorpos e imunoadesivos) é particularmente aplicável ao tratamento de distúrbios mediados por anticorpo (por exemplo doenças autoimunes). Consequentemente, em um aspecto, a presente descrição fornece métodos de tratamento de distúrbios mediados por anticorpo (por exemplo, doenças autoimunes) com uso das composições de antagonista de FcRn revelados no presente documento.

[082] Qualquer distúrbio mediado por anticorpo pode ser tratado com uso das composições de antagonista de FcRn revelados no presente documento. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por anticorpo é um que é passível de tratamento por IVIG. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por anticorpo é uma doença autoimune. As doenças autoimunes não limitantes incluem rejeição de enxerto de ilhota alogênica, alopecia areata, Espondilite anquilosante, Síndrome do anticorpo antifosfolípídeo, doença de Addison autoimune, doença de Alzheimer, anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), doenças autoimunes da glândula adrenal, anemia hemolítica autoimune, Hepatite autoimune, miocardite autoimune, neutropenia autoimune, Orquite e ooforite autoimune, trombocitopenia autoimune, urticária autoimune,

doença de Behcet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, síndrome de Castleman, dermatite sprue celíaco, síndrome da imunodisfunção da fadiga crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome CREST, doença crioaglutininas, doença de Crohn, Dermatomiosite, lúpus discoide, crioglobulinemia mista essencial, deficiência de fator VIII, fibromialgia-fibromiosite, glomerulonefrite, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barre, síndrome de Goodpasture, doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD), tireoidite de Hashimoto, hemofilia A, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), neuropatia IgA, polineuropatias de IgM, trombocitopenia imunomediada, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, Lúpus eritematoso sistêmico, doença de Ménière, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1, neuropatia multifocal do motora (MMN), miastenia gravis, penfigoide bolhoso paraneoplásica, pênfigo vulgar, foliáceo, anemia perniciosa, poliartrite nodosa, policrondrite, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiosite e dermatomiosite, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, psoríase, artrite psoriática, fenômeno de Raynaud, síndrome de Reiter, artrite reumática, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjogren, rejeição de transplantes

de órgãos sólidos, síndrome do rígido homem, lúpus eritematoso sistêmico, arterite de Takayasu, necrólise epidérmica tóxica (TEN), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), artrite temporal/artrite de célula gigante, púrpura trombocitopênica trombótica, colite ulcerosa, uveíte, vasculite de dermatite herpetiforme, vasculites associadas ao anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo, vitiligo e granulomatose de Wegner.

[083] Em certas modalidades, a doença autoimune é um canalopatia autoimune. Os canalopatias não limitantes incluem neuromielite óptica, síndrome miastênica de Lambert-Eaton, miastenia gravis, encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA), encefalite antirreceptor de ácido anti- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), síndrome de Morvan e distúrbio associado ao anticorpo de receptor de glicina.

[084] As composições de antagonista de FcRn da presente descrição são particularmente adequadas para tratar distúrbios mediados por anticorpo distinguidos por uma superprodução de imunoglobulina de soro. Consequentemente, em certas modalidades, as composições de antagonista de FcRn são usadas para tratar hipergamaglobulinemia.

[085] As composições de antagonista de FcRn também podem ser usadas em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em certas modalidades, o agente

terapêutico adicional é um agente anti-inflamatório. Qualquer agente inflamatório pode ser usado em combinação com as composições reveladas no presente documento. Em certas modalidades, o agente terapêutico é rituximabe, daclizumabe, basiliximabe, muronomab-cd3, infliximab, adalimumab, omalizumab, efalizumab, natalizumab, tocilizumab, eculizumab, golimumab, canakinumab, ustekinumab ou belimumab. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é agente de depleção de leucócito (por exemplo, Agente de depleção de célula T ou célula B). Qualquer agente de depleção de leucócito pode ser usado em combinação com as composições de antagonista de FcRn revelados no presente documento. Em certas modalidades, o agente de depleção de leucócito é uma Agente de depleção de célula B. Em certas modalidades, o agente de depleção de leucócito é um anticorpo contra um marcador de superfície celular. Os marcadores de superfície celular adequados incluem, sem limitação, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85 ou CD86. O antagonista de FcRn e o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(is) podem ser administrados ao indivíduo simultânea ou sequencialmente, através de uma via(s) de administração igual(is) ou diferente(s).

[086] As composições de antagonista de FcRn da presente descrição também são bem adequadas para reduzir

rapidamente os níveis de soro de um agente que contém Fc no indivíduo. Tal rápida liberação é vantajosa em casos em que o agente que contém Fc é tóxico (por exemplo, um conjugado de anticorpo-fármaco ou um agente que é imunogênico) devido ao fato de que reduz a exposição do indivíduo ao fármaco. A rápida liberação também é vantajosa em casos em o agente que contém Fc é um agente de imageamento que exige um baixo nível sérico do agente para facilitar o imageamento. Consequentemente, em certas modalidades, as composições de antagonista de FcRn são usadas para reduzir os níveis de soro de um agente que contém Fc no indivíduo que foi administrado o agente que contém Fc. Os níveis de soro de qualquer agente que contém Fc (por exemplo, agente terapêutico ou de diagnóstico) podem ser reduzidos com uso das Composições de antagonista de FcRn revelados no presente documento. Os exemplos não limitantes dos agentes que contêm Fc incluem agentes de imageamento (por exemplo, anticorpos marcados), conjugados de anticorpo-fármaco ou agentes imunogênicos (por exemplo, imunoadesivos ou anticorpos não humanos). O antagonista de FcRn pode ser administrado simultaneamente com o agente que contém Fc ou sequencialmente (por exemplo, antes ou depois do agente que contém Fc).

[087] Além disso, em doenças ou afecções que exigem administração de um agente terapêutico, o indivíduo frequentemente desenvolverá anticorpos (por exemplo,

anticorpos antifármacos) contra o agente terapêutico, que, por sua vez, impede que o agente terapêutico se torne disponível para seu propósito terapêutico pretendido ou que cause uma reação adversa no indivíduo. Consequentemente, as composições de antagonista de FcRn revelados no presente documento também podem ser usadas para remover anticorpos (por exemplo, anticorpos antifármaco) contra o agente terapêutico que se desenvolve em um indivíduo.

[088] As composições de antagonista de FcRn reveladas no presente documento também podem ser usadas em combinação com a proteína terapêutica para acentuar o benefício da proteína terapêutica através da redução dos níveis de IgG; em que, anticorpos IgG são responsáveis pela biodisponibilidade diminuída de uma proteína terapêutica. Em certas modalidades, a presente descrição fornece um método de tratamento de um distúrbio que resulta de uma imunorresposta a um fator de coagulação que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de antagonista de FcRn revelado no presente documento. Os fatores de coagulação adequados incluem, sem limitação, fibrinogênio, protrombina, fator V, fator VII, fator VIII, fator IX, fator X, fator XI, fator XII, fator XIII ou fator de von Willebrand. Esse método pode ser usado para regular ou tratar, ou impedir uma imunorresposta a um fator de coagulação em um paciente que

sofre, por exemplo, de hemofilia A ou hemofilia B. Em certas modalidades, o método pode ser usado para regular ou tratar uma imunorresposta, por exemplo, à eritropoietina terapêutica em um paciente que sofre de aplasia pura de células vermelhas (PRCA).

[089] FcRn é responsável por transportar anticorpos maternos através da placenta para o feto em uma mulher grávida. Consequentemente, se uma fêmea grávida for administrada com um agente que contém Fc (por exemplo, um anticorpo terapêutico), o agente pode entrar em contato com o feto como resultado do transporte mediado por FcRn através da placenta. Para evitar qualquer efeito prejudicial potencial do agente que contém Fc no desenvolvimento fetal, seria vantajoso bloquear a função de FcRn. Consequentemente, a presente descrição fornece um método de prevenção da transferência placentária de um agente que contém Fc (por exemplo, um anticorpo terapêutico) para o feto em uma mulher grávida, em que o método compreende administrar à mulher uma composição de antagonista de FcRn revelado no presente documento, simultânea ou sequencialmente (antes ou após) com o agente que contém Fc.

[090] As composições de antagonista de FcRn reveladas no presente documento também podem ser usadas para tratar distúrbios inflamatórios que incluem, mas sem limitação, asma, colite ulcerosa e alergia de síndrome

intestinal inflamatória, que inclui sinusite/rinite alérgica, alergias de pele (urticária/erupções cutâneas, angioedema, dermatite atópica), alergias a alimentos, alergia a fármaco, alergias a inseto, mastocitose, artrite, que incluye osteoartrite, artrite reumática e espondiloartropatias.

[091] A implantação bem-sucedida de terapia de gene para o tratamento de uma doença ou afecção pode ser dificultada pelo desenvolvimento de anticorpos específicos para a proteína terapêutica codificada pelo transgene bem como possivelmente para o vetor usado para transportar o transgene. Consequentemente, as composições de antagonista de FcRn revelados no presente documento podem ser administradas em combinação com a terapia de gene para melhorar o benefício da proteína terapêutica codificada pela redução dos níveis de IgG. Esses métodos são particularmente úteis em situação em que os anticorpos IgG são responsáveis pela biodisponibilidade diminuída de um vetor de terapia de gene ou da proteína terapêutica codificada. O vetor de terapia de gene pode ser, por exemplo, um vetor viral tal como adenovírus e vírus adeno-associado. As doenças que podem ser tratadas com uso de terapia de gene incluem, mas sem limitação, fibrose cística, hemofilia, PRCA, distrofia muscular ou doenças do armazenamento lisossomal, tais como, por exemplo, doença de Gaucher e doença de Fabry.

[092] Um indivíduo versado na técnica teria capacidade para, por experimentação de rotina, determinar que uma quantidade não tóxica eficaz da composição de antagonista de FcRn seria para o propósito de tratamento de um distúrbio mediado por anticorpo. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente ativa de um polipeptídeo pode variar de acordo com os fatores tais como estágio da doença (por exemplo, estágio I versus estágio IV), idade, sexo, complicações médicas (por exemplo, afecções ou doenças imunossuprimidas) e peso do indivíduo e a capacidade do anticorpo de obter uma resposta desejada no indivíduo. O regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal. Por exemplo, diversas doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. Em geral, no entanto, espera-se que uma dosagem eficaz esteja na faixa de cerca de 0,1 a 10.000 mg/kg de peso corporal por dia, por exemplo, cerca de 1 a 1.000, cerca de 10 a 500 ou cerca de 50 a 250 ou mg/kg de peso corporal por dia (por exemplo, cerca de 70 mg/kg de peso corporal por dia).

IV. Composições Farmacêuticas

[093] Em um outro aspecto, a presente descrição fornece composições farmacêuticas que compreendem um antagonista de FcRn ou composição de antagonista de FcRn

revelado no presente documento e um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Os exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Os exemplos de excipientes podem incluir amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, calcário, sílica-gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. A composição também pode conter reagentes de tamponamento de pH e agentes umidificantes ou emulsificadores.

[094] A composição farmacêutica pode ser formulada para administração parenteral (por exemplo, intravenoso ou intramuscular) por injeção em bolo. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem de unidade, por exemplo, em ampola ou em recipientes de múltiplas doses com um preservativo adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos aquosos ou oleosos e contêm agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água sem pirogênio.

[095] Os antagonistas de FcRn podem ser ligados aos quelantes tal como aqueles descritos na Patente nº U.S.

5.326.856. O complexo de peptídeo-quelante pode, então, ser radiomarcado para fornecer um agente de imageamento para diagnóstico ou tratamento de doenças ou afecções que envolvem a regulação de níveis de IgG.

V. Produção de Antagonistas de FcRn

[096] Em um aspecto, a invenção fornece polinucleotídeos, vetores e células hospedeiras que codificam os antagonistas de FcRn revelados no presente documento. Também são fornecidos métodos de produção de um antagonista de FcRn que compreende expressar esses polinucleotídeos.

[097] Os polinucleotídeos que codificam os antagonistas de FcRn revelados no presente documento são tipicamente inseridos em um vetor de expressão para introdução em células hospedeiras que podem ser usadas para produzir a quantidade desejada dos antagonistas de FcRn reivindicados. Consequentemente, em certos aspectos, a invenção fornece vetores de expressão que compreendem polinucleotídeos revelados no presente documento e células hospedeiras que compreendem esses vetores e polinucleotídeos.

[098] O termo "vetor" ou "vetor de expressão" é usado no presente documento para o propósito do relatório descritivo e das reivindicações, para vetores médios usados de acordo com a presente invenção como um veículo para

introduzir em e para expressar um gene desejado em uma célula. Conforme conhecido àquele indivíduo versado na técnica, tais vetores podem facilmente ser selecionados a partir do grupo que consiste em plasmídeos, fagos, vírus e retrovírus. Em geral, os vetores compatíveis com a presente invenção compreenderão um marcador de seleção, locais de restrição apropriados para facilitar clonagem do gene desejado e a capacidade de entrar e/ou replicar em células procarióticas ou eucarióticas.

[099] Inúmeros sistemas de vetor de expressão podem ser empregados para o propósito dessa invenção. Por exemplo, uma classe de vetor utiliza elementos de DNA, com os quais são derivados de vírus de animal tais como papilomavírus bovino, poliomavírus, adenovírus, vírus vacínia, baculovírus, retrovírus (RSV, MMTV ou MOMLV) ou vírus SV40. Outros envolvem o uso de sistemas poliestrônicos com locais de ligação de ribossomo internos. Adicionalmente, as células que têm integrado o DNA em seus cromossomos podem ser selecionadas pela introdução de um ou mais marcadores que permitem seleção de células hospedeiras transfectadas. O marcador pode fornecer prototrofia a um hospedeiro auxotrófico, resistência a biócido (por exemplo, antibióticos) ou resistência a metais pesados tal como cobre. O gene de marcador selecionável pode ser diretamente ligado às sequências de DNA a serem expressas ou introduzido na

mesma célula por cotransformação. Os elementos adicionais também podem ser necessários para síntese ideal de mRNA. Esses elementos podem incluir sequências de sinal, sinais de junção, bem como, promotores transcriptionais, melhoradores e sinais de terminação.

[0100] Mais geralmente, uma vez que um vetor ou sequência de DNA que codifica um antagonista de FcRn tiver sido preparada, o vetor de expressão pode ser introduzido em uma célula hospedeira apropriada. Isto é, as células hospedeiras podem ser transformadas. A introdução do plasmídeo na célula hospedeira pode ser realizada por várias técnicas bem conhecidas àquele indivíduo versado na técnica. Isso inclui, mas sem limitação, transfecção (que inclui eletroforese and eletroporação), fusão de protoplastos, precipitação com fosfato de cálcio, fusão de célula com DNA envelopado, microinjeção e infecção com vírus intacto. Consultar, Ridgway, A. A. G. "Mammalian Expression Vectors" Capítulo 24.2, páginas 470 a 472 Vectors, Rodriguez e Denhardt, Eds. (Butterworths, Boston, Mass. 1988). Mais preferencialmente, a introdução de plasmídeo no hospedeiro é através da eletroporação. As células transformadas são cultivadas em afecções apropriadas para a produção do antagonista de FcRn e doseadas para expressão de antagonista de FcRn. As técnicas de ensaio exemplificativas incluem ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA),

radioimunoensaio (RIA) ou análise de classificador de células ativado por fluorescência (FACS), Imuno-histoquímica e similares.

[0101] Conforme usado no presente documento, o termo "transformação" deve ser usado em um amplo sentido para se referir à introdução de DNA em uma célula hospedeira de recipiente que altera o genótipo e resulta consequentemente em uma alteração na célula de recipiente.

[0102] Ao longo dessas mesmas linhagens, as "células hospedeiras" se referem às células que foram transformadas em vetores construídos com uso de técnicas de DNA recombinante e que codificam pelo menos um gene heterólogo. Nas descrições dos processos para isolamento de polipeptídeos dos hospedeiros recombinantes, os termos "célula" e "cultura de células" são usados de modo intercambiável para denotar a fonte de antagonista de FcRn a menos que seja claramente especificado o contrário. Em outras palavras, a recuperação do antagonista de FcRn a partir das "células" pode significar a centrifugação total das células ou pode significar a cultura de células que contém células tanto do meio quanto suspensas.

[0103] Em uma modalidade, a linhagem de célula hospedeira usada para a expressão de antagonista de FcRn é de origem mamífera; aquele indivíduo versado na técnica pode determinar as linhagens de célula hospedeira particulares,

as quais são mais adequadas para o produto de gene desejado a ser expresso no mesmo. As linhagens de célula hospedeira exemplificativas incluem, mas sem limitação, DG44 e DUXB11 (linhagens de ovário de hamster chinês, DHFR menos), HELA (carcinoma cervical humano), CVI (linhagem de rim de macaco), COS (um derivado de CVI com antígeno T SV40), R1610 (fibroblasto de hamster chinês) BALBC/3T3 (fibroblasto de camundongo), HAK (linhagem de rim de hamster), SP2/O (mieloma de camundongo), BFA-1c1BPT (células endoteliais de bovino), RAJI (linfócitos humanos), 293 (rim de humano). Em uma modalidade, a linhagem celular fornece glicosilação alterada, por exemplo, afucosilação, do antagonista de FcRn expresso a partir da mesma (por exemplo, PER.C6.RTM. (Crucell) ou linhagens celulares de CHO FUT8-knock-out (PotelligentTM Cells) (Biowa, Princeton, N.J.)). Em uma modalidade, as células NS0 podem ser usadas. As células CHO são particularmente preferenciais. As linhagens celulares hospedeiras são tipicamente disponíveis a partir de serviços comerciais, a Coleta Americana de Cultura de Tecido (American Tissue Culture Collection-ATCC) ou a partir da literatura publicada.

[0104] A produção *in vitro* permite que a ampliação de escala obtenha grandes quantidades do antagonista de FcRn desejado. As técnicas para cultivo de célula de mamífero sob afecções de cultura de tecido são conhecidas na técnica e

incluem cultura de suspensão homogênea, por exemplo, em um reator de ponte aérea ou em um reator de agitador contínuo ou cultura de células encapsuladas ou imobilizadas, por exemplo, em fibras ocas, microcápsulas, em microesferas de agarose ou cartuchos de cerâmica. Se for necessário e/ou desejado, as soluções de polipeptídeos podem ser purificadas pelos métodos de cromatografia habituais, por exemplo, filtração em gel, cromatografia de troca iônica, cromatografia por DEAE-celulose e/ou cromatografia de (imuno)afinidade.

[0105] Os genes que codificam os antagonistas de FcRn da invenção também podem ser expressos em células não provenientes de mamíferos tais como células de planta ou levedura ou bactéria. A esse respeito, será observado que vários micro-organismos não provenientes de mamíferos unicelulares tal como bactéria também podem ser transformados; isto é, aqueles que tem capacidade de serem cultivados em culturas ou na fermentação. As bactérias, que são suscetíveis à transformação, incluem membros da enterobacteriaceae, tais como cepas de *Escherichia coli* ou *Salmonella*; *Bacillaceae*, tal como *Bacillus subtilis*; *Pneumococo*; *Streptococo* e *Haemophilus influenzae*. Será adicionalmente observado que, quando expressos na bactéria, os antagonistas de FcRn podem se tornar parte da inclusão de corpos. Os antagonistas de FcRn devem ser isolados,

purificados e então montados em moléculas funcionais. Além de procariotas, os micróbios eucarióticos também podem ser usados. *Saccharomyces cerevisiae*, ou levedura de panificação comum, é o mais comumente usado dentre os micro-organismos eucarióticos embora diversas outras cepas sejam comumente disponíveis.

[0106] Além dos sistemas de expressão com base em célula, os antagonistas de FcRn também podem ser produzidos com uso de métodos quimicamente sintéticos ou acelulares. Em certas modalidades, os antagonistas de FcRn são produzidos por síntese química *in vitro*.

VI. Exemplificação

[0107] A presente invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos a seguir, que não devem ser construídos como adicionalmente limitantes. Os conteúdos da Listagem de Sequência, Figuras e todas as referências, patentes e pedidos de patente publicados citados ao longo desse pedido são expressamente incorporados ao presente documento a título de referência.

Exemplo 1: Efeito de Fc-Abdeg em níveis séricos de IgG em macacos cinomolgos

[0108] O efeito de uma IgG antilisoizima humana (HEL-Abdeg) e uma região de Fc de IgG humana (Fc-Abdeg), que compreende os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y em posições EU 252, 254, 256, 433, 434 e 436, respectivamente (Fc-Abdeg;

SEQ ID NO:2), em níveis séricos de IgG de um anticorpo de marcador foi determinado em macacos cinomolgos. Especificamente, aos macacos cinomolgos foram administrados 1 mg/kg de um anticorpo de marcador de CD70 hIgG1 de antimurino (FR70-hIgG1; Oshima et al., Int Immunol 10(4): 517 a 526 (1998)) por injeção em bolo intravenosa. Os animais foram infundidos 5 minutos depois com 7 mg/kg de Fc-Abdeg, 20 mg/kg de HEL-Abdeg ou PBS (2 macacos por grupo). A infusão foi realizada dentro de 1 hora e aos animais foram administrados um volume de 10 ml/kg. As amostras de sangue (3 x 150 µl) foram tomadas em 5 minutos antes da dosagem ("pré-dose") e 5 minutos, 2 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas e 120 horas após a conclusão da infusão. Os níveis de marcador foram determinados através da realização de um ELISA de ligação em mCD70 e os dados foram plotados relativamente aos níveis de marcador no final da dosagem (Figura 1). Os níveis de IgG cinomolgo total também foram determinados (Figura 2). Os resultados desses experimentos mostraram que o Fc-Abdeg reduziu o anticorpo de marcador de modo mais eficaz que as quantidades equimolares de HEL-Abdeg.

[0109] Além de sua função principal na via de resgate de IgG, FcRn também está envolvido em homeostase de albumina (Chaudhury et al., J Exp Med. 197(3):315 a 322 (2003). FcRn interage com IgG-Fc e albumina em locais distintos e a

ligação pode acontecer simultaneamente (Andersen et al., Nat Commun. 3:610 (2012)). Conceitualmente, o bloqueio de reciclagem de IgG usando moléculas modificadas por Abdeg não deve fazer interfere com interação de albumina-FcRn. Essa hipótese foi confirmada em um estudo *in vivo* de camundongo, em que os autores mostraram nenhuma influência de uma molécula de hIgG1 equipada com Abdeg em níveis de albumina (Patel et al., *J Immunol* 187(2): 1.015 a 1.022 (2011)). No experimento descrito acima, os níveis de albumina também foram determinados no dia -3, dia 3 e dia 17 após a conclusão da infusão. Análogo ao estudo de camundongo, nenhuma alteração significativa nos níveis de albumina foi observada após o tratamento de Fc-Abdeg ou HEL-Abdeg (consultar a Figura 3).

[0110] Em um experimento subsequente, a potência de esgotamento de anticorpo de Fc-Abdeg foi comparada com IVIG. Especificamente, aos macacos cinomolgos foi administrado 1 mg/kg de anticorpo de marcador (FR70-hIgG1) 2 dias antes da dosagem com 70 mg/kg de Fc-Abdeg ou 2 g/kg de IVIG (2 macacos por grupo). A infusão de Fc-Abdeg e IVIG foi realizada dentro de 4 horas e aos animais foi administrado um volume de 20 ml/kg. As amostras de sangue (3x 150 µl) foram tiradas 5 min. antes da dosagem ("pré-dose") e 5 min., 2 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h e 168h após a conclusão da infusão. Os níveis de marcador foram determinados por ELISA de ligação

a mCD70 e plotados relativamente a níveis de pré-dose (Figura 4). Em comparação com o tratamento de IVIG em dose clínica (2 g/kg), 70 mg/kg de Fc-Abdeg mostrou cinética significativamente melhorada de liberação de marcador e também foi capaz de eliminar de modo mais eficaz (>95% de liberação de marcador em 4 dias para Abdeg versus ~75% em 7 dias para IVIG).

Exemplo 2: Efeito de Afucosilação em Afinidade de Fc-Abdeg para CD16a Humano e CD16-2 Murino

[0111] A afinidade de ligação de Fc-Abdeg para hCD16a foi determinada e comparada com a forma afucolisada de (Fc-Abdeg-POT). No mesmo experimento, uma variante de Fc-Abdeg que mostra afinidade aprimorada para todos os FcγRs foi incluída ("Fc-Abdeg-S239D/I332E). Especificamente, uma placa Maxisorp foi revestida com 100ng/poço de Proteína de Ligação de Biotina Neutravidin (ThermoScientific, 31000) e incubada de um dia para o outro a 4°C. No dia seguinte, a placa foi bloqueada com PBS+1% de caseína por 2 horas à temperatura ambiente. Subsequentemente, 100 µl/poço de uma solução de 250 ng/ml (diluição em PBS + 0,1% de caseína) de hCD16a biotinilado (Sino Biological Inc., 10389-H27H1-B) foram adicionados à placa e incubados por 1 hora à temperatura ambiente antes da aplicação de um gradiente de concentração de Fc-Abdeg ou moléculas de Fc-Abdeg-POT (1 µM a 0,005 nM) por uma hora adicional. A ligação a hCD16a foi detectada com

o uso de um anticorpo Fc anti-humano de cabra policlonal conjugado por HRP (Jackson ImmunoResearch, 109-035-008) (incubação 1 hora à temperatura ambiente, diluição 1/50.000 em PBS+0,1% de caseína), seguida pela adição de 100 µl de TMB equilibrado à temperatura ambiente (reagentes de SDT #s TMB). As placas foram incubadas por 10 minutos antes da adição de 100 µl de 0,5N de H₂SO₄ e medição de OD450nm. Os valores de EC₅₀ foram determinados com o uso do software GraphPad Prism. Os resultados desses experimentos, apresentados na Figura 5, mostram que a defucosilação da molécula de Fc-Abdeg resulta em um aumento > 30 vezes em afinidade para hCD16a (EC₅₀= 13nM para o Fc-Abdeg-POT vs. EC₅₀ > 0,4 µM para o Fc-Abdeg fucosilado). Conforme esperado, a afinidade de ligação da variante de Fc-Abdeg-S239D/I332E para hCD16a foi aumentada em comparação com Fc-Abdeg do tipo selvagem (EC₅₀=6nM).

[0112] Com o uso de um procedimento experimental similar conforme descrito acima, a afinidade de ligação para CD16-2 murino (Sino Biological Inc., 50036-M27H-B) foi determinada. Os resultados desses experimentos, apresentados na Figura 6, novamente mostram uma afinidade aumentada da variante afucolisada em comparação com o Fc-Abdeg de tipo selvagem (EC₅₀=11nM vs. EC₅₀>100nM). O aumento em afinidade para mCD16-2 da variante Fc-Abdeg-POT sobre o Fc-Abdeg do tipo selvagem é menor em comparação com o observado para

ligação a CD16a humano. Esse efeito não foi observado para a variante Fc-Abdeg-S239D/I332E ($EC_{50}=2nM$), que tem um aumento similar em afinidade sobre Fc-Abdeg do tipo selvagem tanto para CD16 humano quanto para CD16 murino ($EC_{50}=2nM$).

[0113] Os autoanticorpos complexados com autoantígenos se ligam para ativar FcγRs e, por meio disso, encadeiam as doenças autoimunes, o que ocorre, em parte, por causa de inflamação imunologicamente mediada contra seu próprio tecido. A capacidade de Fc-Abdeg em antagonizar a interação de anticorpos autoimune e os receptores de FcγRIII em células NK foi avaliada em dois ensaios baseados em ADCC.

[0114] Inicialmente, um bioensaio repórter ADCC (Promega, G7016) foi usado para analisar a potência de ligação de hCD16a competitiva de Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT e Fc-Abdeg-S239D/I332E. Especificamente, 10.000 células Raji que expressam CD20 (células-alvo) foram incubadas com 60.000 células Jurkat que expressam hCD16a (células efetoras) na presença de 100 ng/ml de anticorpo anti-CD20 e aumentam a concentração de competidor. As células foram incubadas por 6 horas a 37 °C antes de medir o sinal de bioluminescência, que é uma medida da atividade de ADCC. O sinal de luciferase foi plotado relativamente ao sinal obtido por 100 ng/ml de anti-CD20 na ausência de competidor (consultar Figura 7). Esses experimentos demonstram que tanto Fc-Abdeg-POT quanto

Fc-Abdeg-S239D/I332E bloqueiam eficientemente um sinal de ADCC induzido por anti-CD20, enquanto a incubação com Fc-Abdeg do tipo selvagem não leva à ligação competitiva para hCD16a expressado em células Jurkat.

[0115] Em um próximo ensaio ADCC, a inibição da atividade lítica de um anticorpo anti-hCD70 (27B3-hIgG1) por Fc-Abdeg e Fc-Abdeg-POT foi testada como uma medida de ligação de hCD16 competitiva. Especificamente, cerca de 50.000 células U266 que expressam hCD70 foram fortificadas em cerca de 300.000 PBMCs recém-purificadas a partir de um doador saudável na presença de 50 ng/ml do anticorpo anti-hCD70 e um gradiente de concentração de Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT e IVIG. As células U266 foram incubadas por dois dias e a lise celular subsequente foi analisada por FACS com o uso de marcador específico para as células U266 (CD28). Os resultados desses experimentos, apresentados na Figura 8, mostram que o anticorpo anti-CD70 lisa eficientemente as células U266 e que esse esgotamento poderia ser atenuado de uma maneira dependente de dose através da adição de Fc-Abdeg-POT, mas não de Fc-Abdeg do tipo selvagem nem IVIG. Esses dados demonstram que o Fc-Abdeg POT melhorou as propriedades de ligação de CD16a competitivas relativamente a Fc-Abdeg do tipo selvagem e IVIG.

Exemplo 3: Modelo Murino Agudo para ITP

[0116] A potência terapêutica de moléculas de Fc-

Abdeg, Fc-Abdeg-POT, Fc-Abdeg-S239D/I332E foi testada em um modelo de camundongo de trombocitopenia imune aguda. Especificamente, os camundongos C57BL/6 foram tratados com IVIG (20 mg/animal), Fc-Abdeg (1 mg/animal), Fc-Abdeg-POT (1 mg/animal), Fc-Abdeg-S239D/I332E (1 mg/animal) ou solução salina através da infusão intraperitoneal (5 animais/grupo). Antes do tratamento, uma amostra sanguínea foi retirada para uma medição de linha de base de contagens de plaqueta. Uma hora depois, os camundongos foram tratados com 5 µg/animal do anticorpo de plaqueta anticamundongo MWReg30 (Nieswandt **et al.**, **Blood** 94:684 a 693 (1999)). As contagens de plaqueta foram monitoradas por 24 horas. As contagens de plaqueta foram normalizadas relativamente às contagens iniciais para cada camundongo e os números de plaquetas foram determinados com o uso de citometria de fluxo através de mancha anti-CD61. Os resultados desses experimentos, apresentados na Figura 9, demonstram que o pré-tratamento com Fc-Abdeg reduz a trombocitopenia induzida por MWReg30 com uma potência similar comparada com uma dose molar 7 vezes mais alta de IVIG e, ainda, que o bloqueio de FcγRs por Fc-Abdeg POT e Fc-Abdeg-S239D/I332E teve um efeito benéfico sinérgico nesse modelo, conforme visto pelas contagens de plaqueta aprimoradas nos instantes 180 e 1.440 minutos.

Exemplo 4: Capacidade de fabricação de Fc-Abdeg

[0117] Fc-Abdeg (que compreende domínios de Fc que

têm SEQ ID NO:2) foi produzido em células de CHO (Evitria, Suíça) por transfecção transiente. Seguindo a transfecção, foram detectadas altas titulações de Fc-Abdeg nos sobrenadantes (entre 200 e 400 mg/ml). Um perfil de produção favorável similar foi visto quando Fc-Abdeg foi expresso a partir de um construto de expressão estavelmente integrado na linhagem celular GS-XCEED de CHO (Lonza, Grã-Bretanha). Em média, os transfectantes estáveis produziram 3 g/l e diversos clones foram identificados, os quais produziram até 6 g/l de Fc-Abdeg em um biorreator de tanque agitado de 10 l.

[0118] A capacidade de fabricação do Fc-Abdeg foi adicionalmente investigada por análise de agregados e produtos de degradação que seguem a purificação de proteína A dos ciclos de produção de Fc-Abdeg mencionados anteriormente. Especificamente, 137 µg de Fc-Abdeg foram carregados em uma coluna de filtração em gel Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare) acoplada a um sistema de cromatografia de ÄktaPurifier. Os resultados desse experimento, apresentados na Figura 10, mostraram que apenas uma porcentagem muito pequena de agregados de Fc-Abdeg foi observada (~0,5%), enquanto nenhum produto de degradação de Fc-Abdeg foi detectado. Adicionalmente, a aplicação de várias condições de estresse (congelamento-descongelamento, estresse de temperatura ou rotacional) ao Fc-Abdeg

purificado por proteína A não leva a nenhuma alteração aparente em propriedades funcionais e físicoquímicas. Tomados em conjunto, esses dados demonstram a capacidade de fabricação excelente do Fc-Abdeg.

REIVINDICAÇÕES

1. Antagonista de FcRn isolado **caracterizado** pelo fato de que consiste em uma região Fc de IgG1 variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, em que o domínio FC da região Fc, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, compreende os aminoácidos Y, T, E, K, F e Y nas posições EU 252, 254, 256, 433, 434 e 436, respectivamente e em que a região Fc se liga ao FcRn com uma afinidade aumentada e dependência de pH reduzida relativamente a uma região Fc de IgG1 de tipo selvagem.

2. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a região Fc variante tem uma afinidade aumentada para um receptor Fc gama relativamente à afinidade de uma região Fc de IgG1 de tipo selvagem para o receptor Fc gama.

3. Antagonista de FcRn isolado, **caracterizado** pelo fato de que consiste em uma região Fc de IgG1 variante, em que a sequência de aminoácidos de pelo menos um dos domínios Fc da região Fc variante é selecionada da sequência de aminoácidos definida pela SEQ ID NO: 1, 2 e 3.

4. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos de ambos os domínios Fc da região Fc variante são independentemente selecionadas da sequência de aminoácidos definida pela SEQ ID NO: 1, 2 e 3.

5. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com as reivindicações 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida pela SEQ ID NO: 1.

6. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com as reivindicações 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida pela SEQ ID NO: 2.

7. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com as reivindicações 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que a sequência de aminoácidos dos domínios Fc da região Fc variante consiste na sequência de aminoácidos definida pela SEQ ID NO: 3.

8. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de FcRn é desprovido de um resíduo de cisteína livre.

9. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que a região Fc variante tem afinidade aumentada para CD16a.

10. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **caracterizado** pelo

fato de que os domínios Fc da região Fc variante compreendem um glicano com ligação-N na posição EU 297 de um ou ambos os domínios Fc.

11. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que a região Fc variante se encontra ligada a um extensor de meia-vida, ou ligada a molécula de ligação que se liga especificamente a um extensor de meia-vida presente em um indivíduo.

12. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o extensor de meia-vida é polietilenoglicol ou albumina do soro humano.

13. Antagonista de FcRn isolado, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o extensor de meia-vida é uma molécula de ligação que se liga especificamente à albumina do soro humano.

14. Composição de antagonista de FcRn **caracterizada** pelo fato de que compreende uma pluralidade de moléculas antagonistas de FcRn, conforme definido na reivindicação 10, em que pelo menos 50% (opcionalmente, pelo menos 60, 70, 80, 90, 95 ou 99%) das moléculas compreendem uma região Fc variante, ou fragmento de ligação a FcRn da mesma, compreendendo um glicano com ligação-N na posição EU 297 de um ou ambos os domínios Fc.

15. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de

que compreende o antagonista de FcRn ou composição antagonista de FcRn, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

16. Uso do antagonista de FcRn, composição antagonista de FcRn ou composição farmacêutica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para inibir a função FcRn em um indivíduo com uma doença autoimune, em que a doença autoimune é selecionada dentre o grupo compreendendo rejeição de transplante alogênico de ilhotas, alopecia areata, espondilite anquilosante, síndrome antifosfolípide, doença de Addison autoimune, doença de Alzheimer, autoanticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), doenças autoimunes da glândula adrenal, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, miocardite autoimune, neutropenia autoimune, ovarite e orquite autoimunes, trombocitopenia autoimune, urticária autoimune, doença de Behçet, penfigóide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Castleman, dermatite associada a doença celíaca, síndrome de disfunção imunológica da fadiga crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), síndrome de Churg-Strauss, penfigóide cicatricial, síndrome CREST, doença por crioaglutininas, doença de Crohn, dermatomiosite, cardiomiopatia dilatada, lúpus discóide, epidermólise

bolhosa adquirida, crioglobulinemia mista essencial, deficiência do fator VIII, fibromialgia-fibromiosite, glomerulonefrite, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Goodpasture, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), tireoidite de Hashimoto, hemofilia A, neuropatia membranosa idiopática, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), neuropatia por IgA, polineuropatias por IgM, trombocitopenia imunomediada, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, líquen escleroso, lúpus eritematoso, doença de Ménière, doença mista do tecido conjuntivo, penfigóide da membrana mucosa, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1, neuropatia motora multifocal (NMM), miastenia grave, penfigóide bolhoso paraneoplásico, penfigóide gestacional, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, anemia perniciosa, poliarterite nodosa, policondrite, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiosite e dermatomiosite, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, psoríase, artrite psoriática, policondrite recidivante, fenômeno de Reynauld, síndrome de Reiter, artrite reumatoide, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjögren, rejeição de transplante de órgão sólido, síndrome da pessoa rígida, lúpus eritematoso sistêmico, arterite de Takayasu, necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), arterite temporal/arterite de células

gigantes, púrpura trombocitopênica trombótica, colite ulcerativa, uveíte, vasculite de dermatite herpetiforme, vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, vitiligo e granulomatose de Wegener.

17. Uso do antagonista de FcRn, composição antagonista de FcRn ou composição farmacêutica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, **caracterizado pelo fato de ser** na preparação de uma composição farmacêutica para reduzir os níveis séricos de um agente contendo Fc em um indivíduo com uma doença autoimune, em que a doença autoimune é selecionada dentre o grupo compreendendo rejeição de transplante alogênico de ilhotas, alopecia areata, espondilite anquilosante, síndrome antifosfolípide, doença de Addison autoimune, doença de Alzheimer, autoanticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), doenças autoimunes da glândula adrenal, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, miocardite autoimune, neutropenia autoimune, ovarite e orquite autoimunes, trombocitopenia autoimune, urticária autoimune, doença de Behçet, penfigóide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Castleman, dermatite associada a doença celíaca, síndrome de disfunção imunológica da fadiga crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), síndrome de Churg-Strauss, penfigóide cicatricial, síndrome CREST, doença por crioaglutininas, doença de Crohn, dermatomiosite,

cardiomiopatia dilatada, lúpus discóide, epidermólise bolhosa adquirida, crioglobulinemia mista essencial, deficiência do fator VIII, fibromialgia-fibromiosite, glomerulonefrite, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Goodpasture, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), tireoidite de Hashimoto, hemofilia A, neuropatia membranosa idiopática, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), neuropatia por IgA, polineuropatias por IgM, trombocitopenia imunomediada, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, líquen escleroso, lúpus eritematoso, doença de Ménière, doença mista do tecido conjuntivo, penfigóide da membrana mucosa, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1, neuropatia motora multifocal (NMM), miastenia grave, penfigóide bolhoso paraneoplásico, penfigóide gestacional, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, anemia perniciosa, poliarterite nodosa, policondrite, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiosite e dermatomiosite, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, psoríase, artrite psoriática, policondrite recidivante, fenômeno de Reynauld, síndrome de Reiter, artrite reumatoide, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjögren, rejeição de transplante de órgão sólido, síndrome da pessoa rígida, lúpus eritematoso sistêmico, arterite de Takayasu, necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de

Stevens-Johnson (SJS), arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica trombótica, colite ulcerativa, uveíte, vasculite de dermatite herpetiforme, vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, vitiligo e granulomatose de Wegener.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que o agente contendo Fc é um anticorpo ou imunoadesina; ou é um agente terapêutico ou diagnóstico; ou é um agente imagiológico; ou é um conjugado anticorpo-medicamento.

19. Uso do antagonista de FcRn, composição antagonista de FcRn ou composição farmacêutica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar um distúrbio mediado por anticorpo em um indivíduo, em que o distúrbio mediado por anticorpo é uma doença autoimune ou hiperglobulinemia, em que a doença autoimune é uma canalopatia ou é selecionada do grupo compreendendo rejeição de transplante alogênico de ilhotas, alopecia areata, espondilite anquilosante, síndrome antifosfolípide, doença de Addison autoimune, doença de Alzheimer, autoanticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), doenças autoimunes da glândula adrenal, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, miocardite autoimune, neutropenia autoimune, ovarite e orquite

autoimunes, trombocitopenia autoimune, urticária autoimune, doença de Behçet, penfigóide bolhoso, cardiomiopatia, doença de Castleman, dermatite associada a doença celíaca, síndrome de disfunção imunológica da fadiga crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), síndrome de Churg-Strauss, penfigóide cicatricial, síndrome CREST, doença por crioaglutininas, doença de Crohn, dermatomiosite, cardiomiopatia dilatada, lúpus discóide, epidermólise bolhosa adquirida, crioglobulinemia mista essencial, deficiência do fator VIII, fibromialgia-fibromiosite, glomerulonefrite, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Goodpasture, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), tireoidite de Hashimoto, hemofilia A, neuropatia membranosa idiopática, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), neuropatia por IgA, polineuropatias por IgM, trombocitopenia imunomediada, artrite juvenil, doença de Kawasaki, líquen plano, líquen escleroso, lúpus eritematoso, doença de Ménière, doença mista do tecido conjuntivo, penfigóide da membrana mucosa, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1, neuropatia motora multifocal (NMM), miastenia grave, penfigóide bolhoso paraneoplásico, penfigóide gestacional, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, anemia perniciosa, poliarterite nodosa, policondrite, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiosite e

dermatomiosite, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, psoríase, artrite psoriática, policondrite recidivante, fenômeno de Reynauld, síndrome de Reiter, artrite reumatoide, sarcoidose, esclerodermia, síndrome de Sjögren, rejeição de transplante de órgão sólido, síndrome da pessoa rígida, lúpus eritematoso sistêmico, arterite de Takayasu, necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), arterite temporal/arterite de células gigantes, púrpura trombocitopênica trombótica, colite ulcerativa, uveíte, vasculite de dermatite herpetiforme, vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, vitiligo e granulomatose de Wegener.

20. Uso, de acordo a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio mediado por anticorpo é tratável usando imunoglobulina intravenosa (IVIG), plasmaferese e/ou imunoadsorção.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que a canalopatia é selecionada dentre o grupo compreendendo encefalite límbica autoimune, epilepsia, neuromielite óptica, síndrome miastênica de Lambert-Eaton, miastenia grave, encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), encefalite anti-receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), síndrome de Morvan, neuromiotonia, distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados a

infecções estreptocócicas (PANDAS) e distúrbio associado a anticorpo de receptor de glicina.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de FcRn é adequado para administração ao indivíduo simultaneamente ou sequencialmente com um agente terapêutico adicional.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um agente anti-inflamatório ou um agente de depleção de leucócitos.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o agente de depleção de leucócitos é um agente de depleção de células B.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o agente de depleção de células B é um anticorpo.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga especificamente a CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85 ou CD86.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é rituximab, daclizumab, basiliximab, muromonab-CD3, infliximab, adalimumabe, omalizumab, efalizumab,

natalizumab, tocilizumabe, eculizumab, golimumabe, canakinumabe, ustekinumabe, belimumab ou uma combinação dos mesmos.

FIG.1

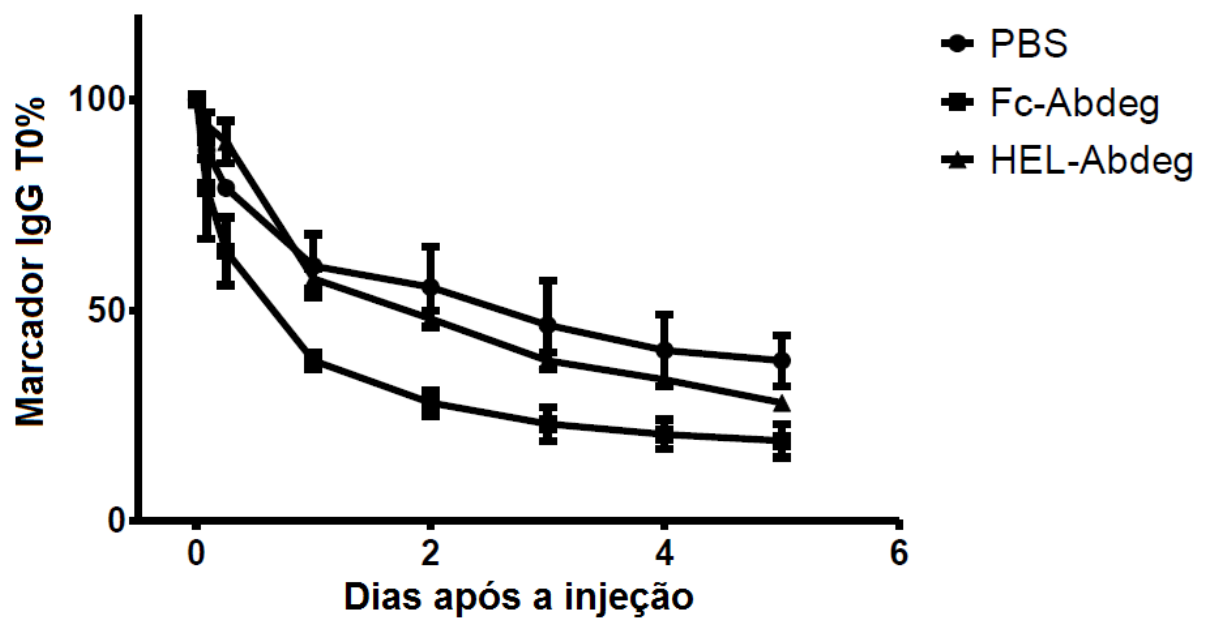


FIG.2

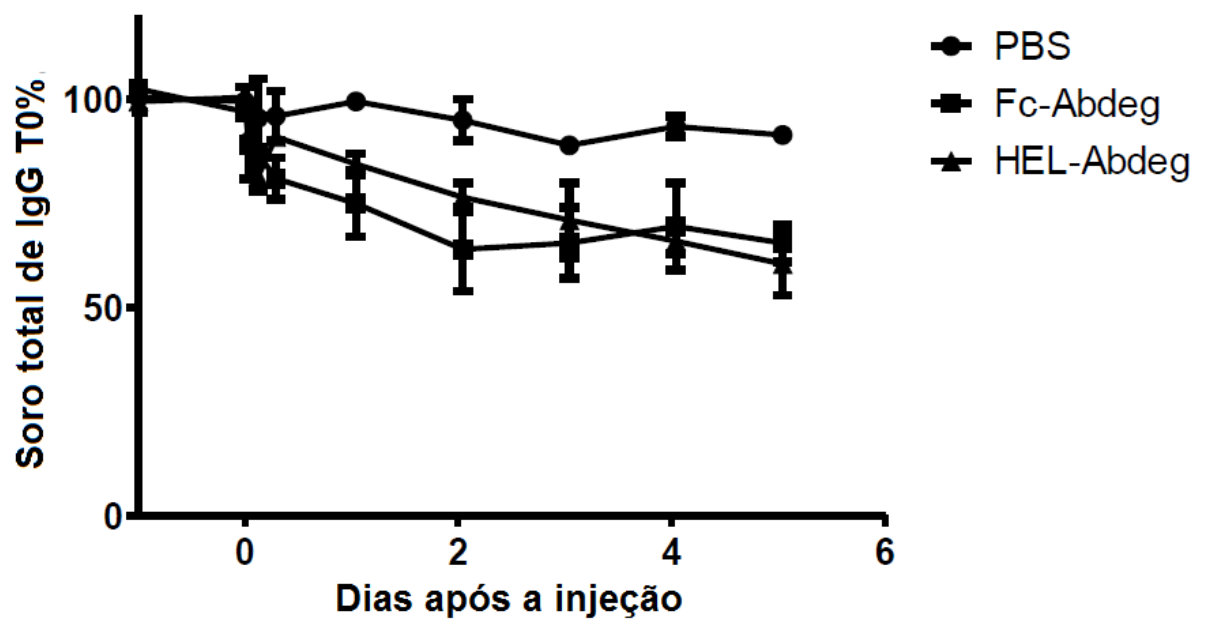


FIG.3

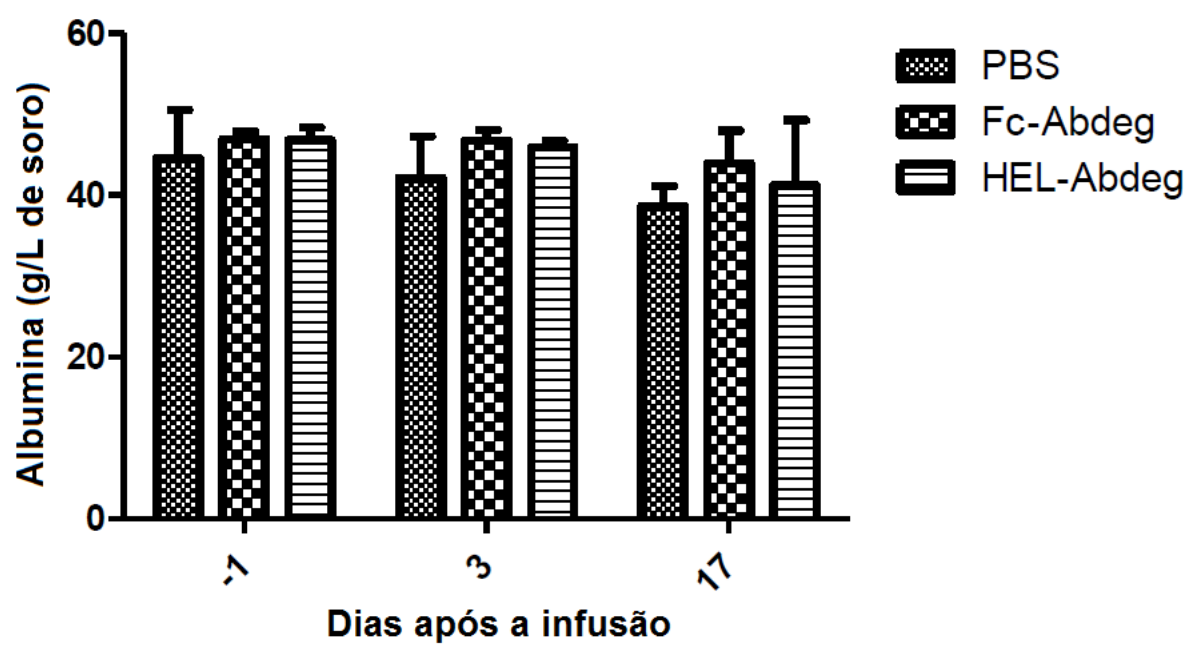


FIG.4

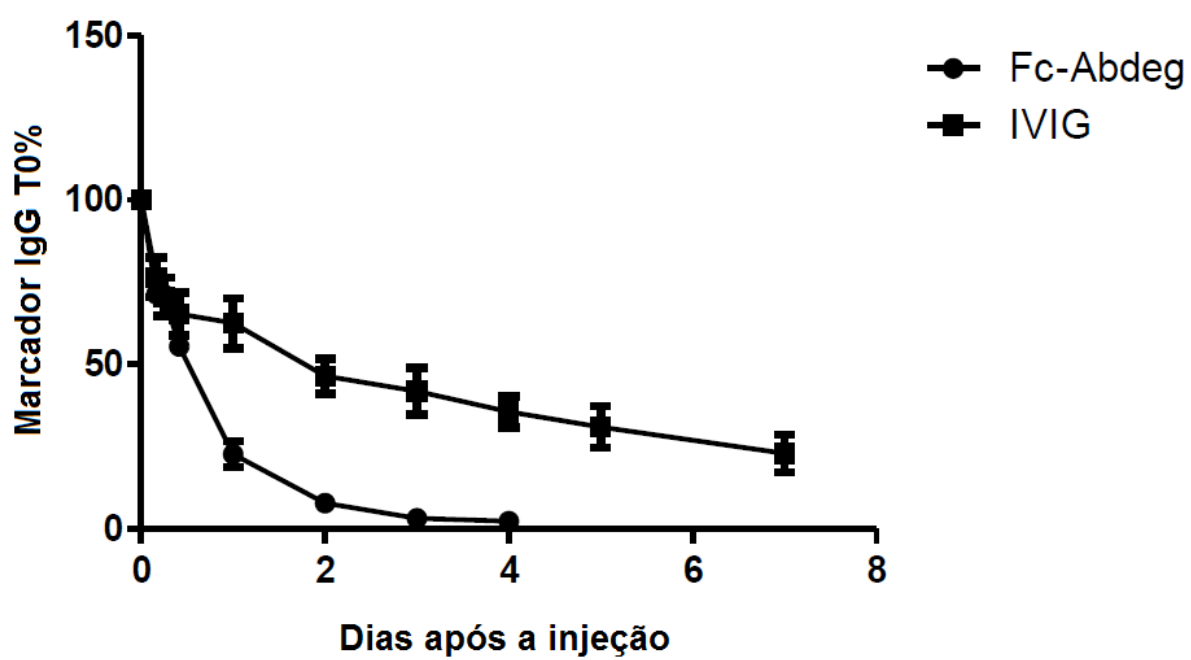


FIG.5

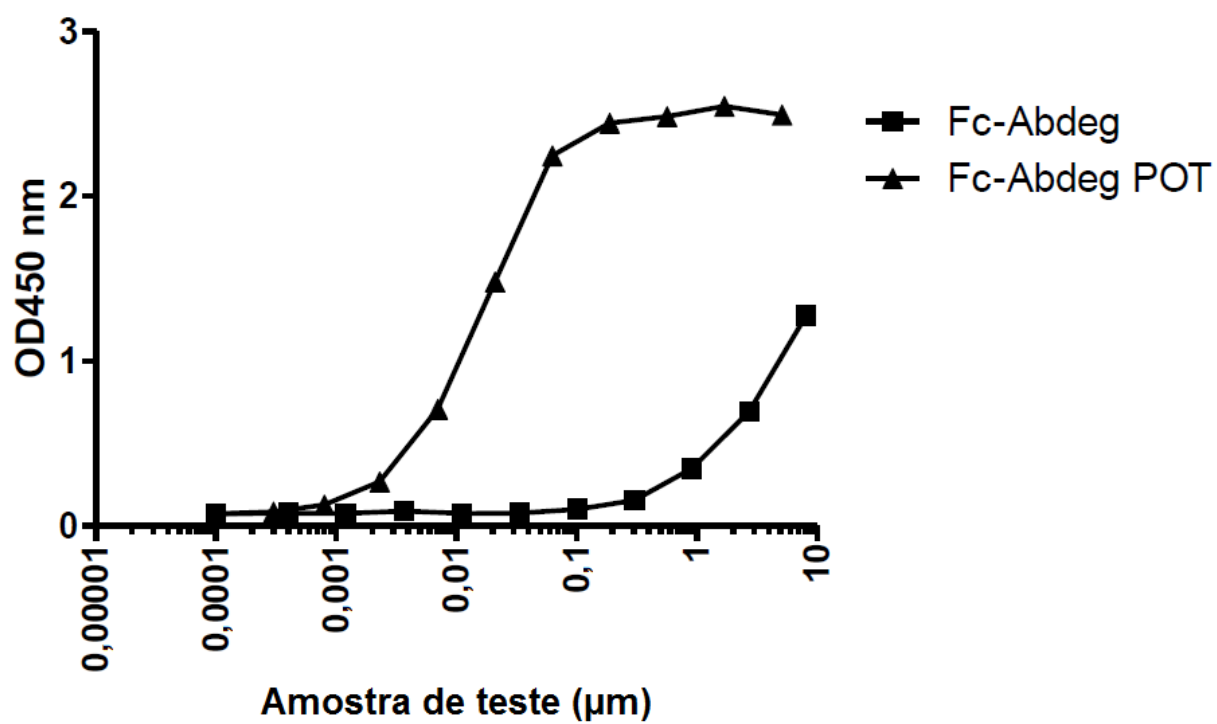


FIG.6

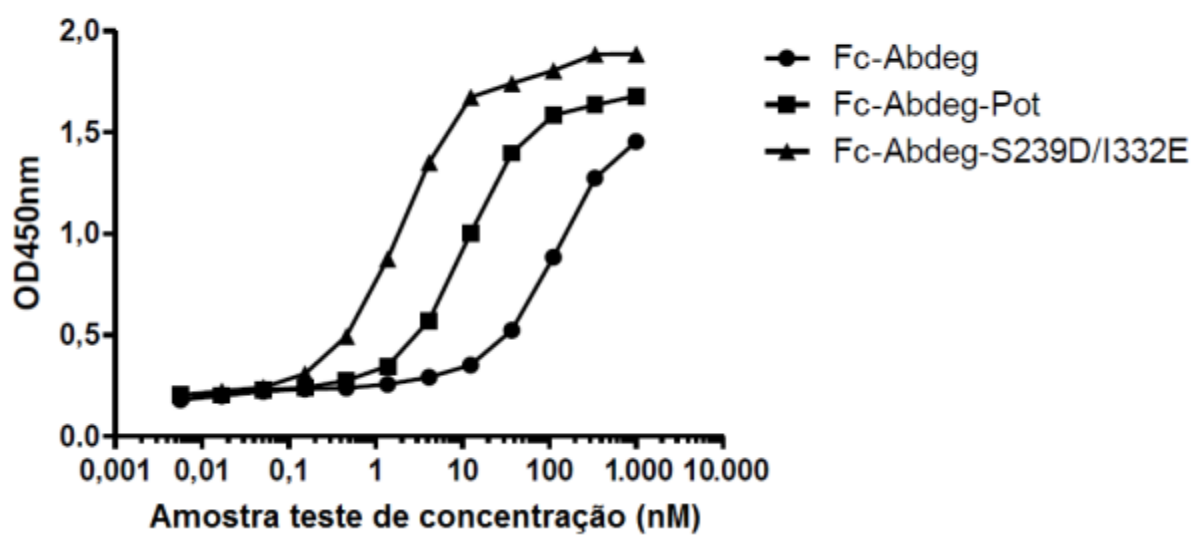


FIG.7

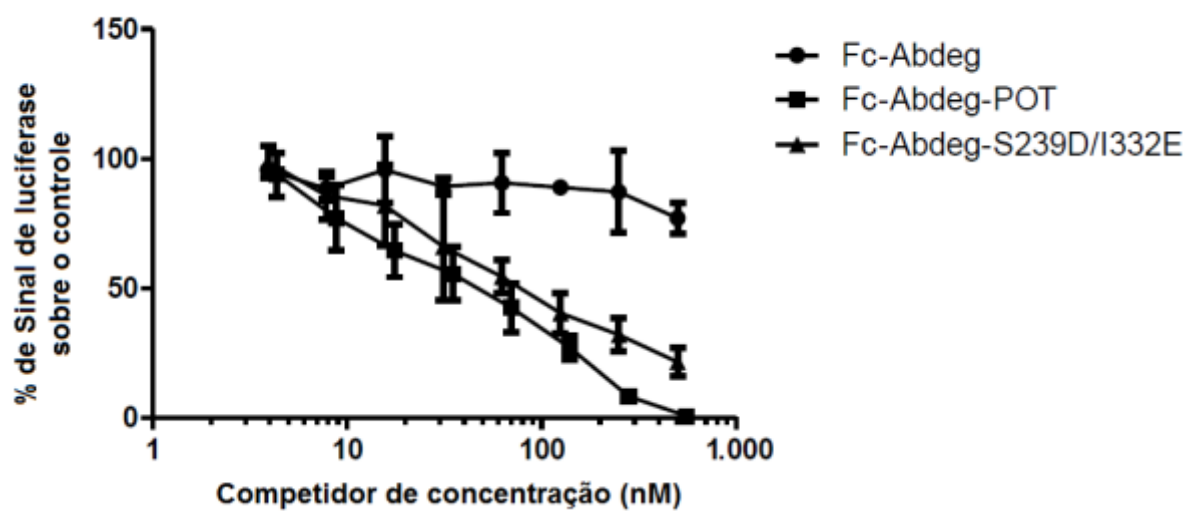


FIG.8

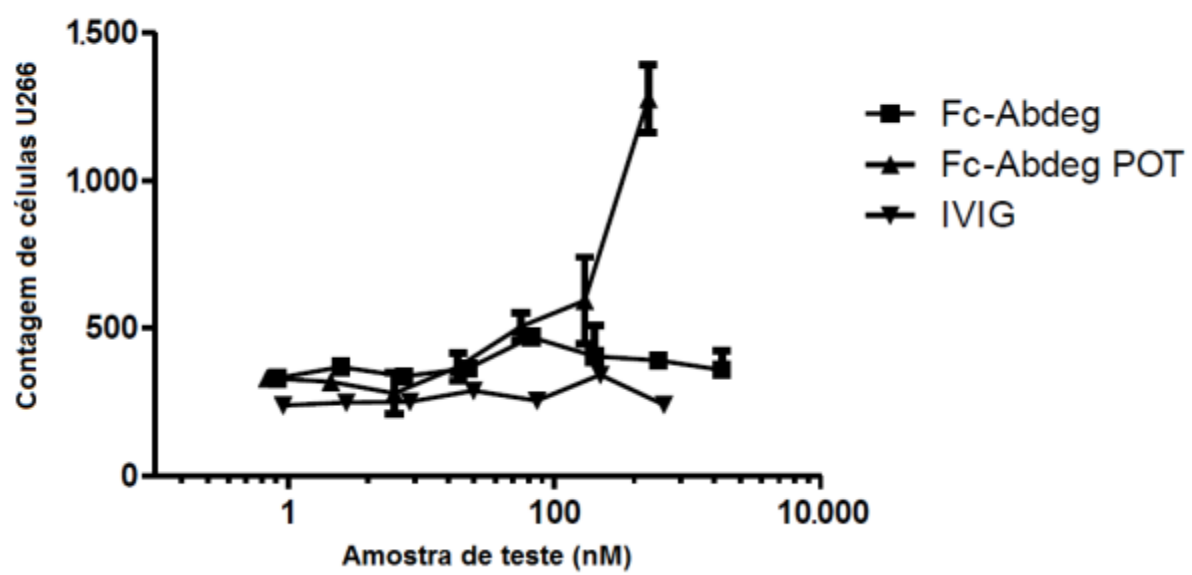


FIG.9

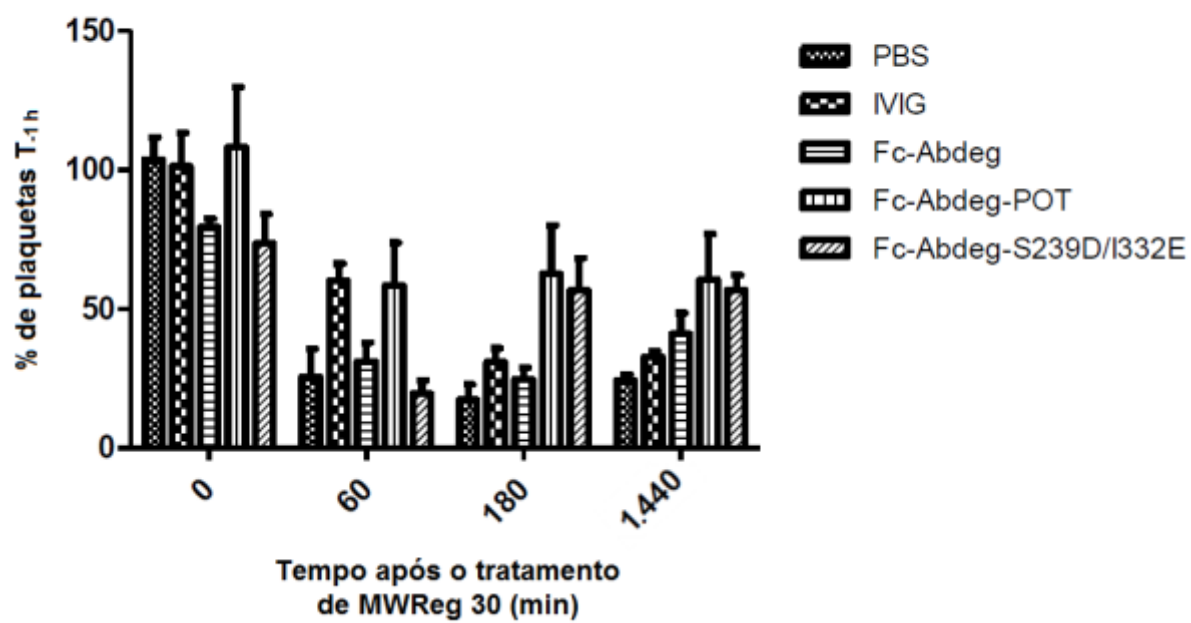


FIG.10