



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0095330
(43) 공개일자 2024년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 21/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6807 (2017.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2024-7018073
(22) 출원일자(국제) 2022년10월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078975
(87) 국제공개번호 WO 2023/077120
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
63/274,306 2021년11월01일 미국(US)

(71) 출원인
다인 세라퓨틱스, 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 트라펠로 로드 1560
(72) 발명자
위든, 티모시
미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560
비에이라, 벤자민
미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

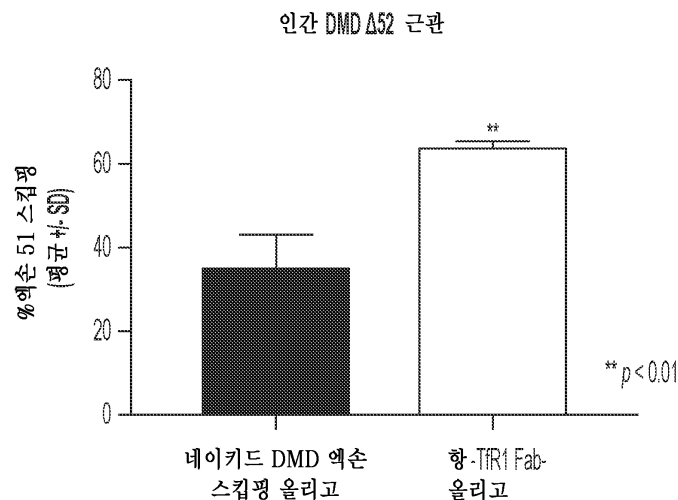
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 디스트로핀병증을 치료하기 위한 근육 표적화 복합체

(57) 요약

본 개시내용의 측면은 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머)에 공유 연결된 항체 (예를 들어, 항-TfR1 항체)를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드가 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된 것인 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 47/6889 (2017.08)
A61P 21/00 (2018.01)
C07K 16/2881 (2013.01)
C12N 15/113 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C12N 2310/3233 (2013.01)
C12N 2310/3513 (2013.01)

(72) 발명자

데자르댕, 코디, 에이.

미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560

서브라마니안, 로메쉬, 알.

미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560

콰타나니, 모하메드, 티.

미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560

퀸, 브렌단

미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560

나짐, 존

미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560

선, 페이이

미국 02451 매사추세츠 월섬 트라펠로 로드 1560

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고,

여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고,

여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%가 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 것인 조성물.

청구항 3

복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고,

여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고,

여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 것인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%가 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 것인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체인 조성물.

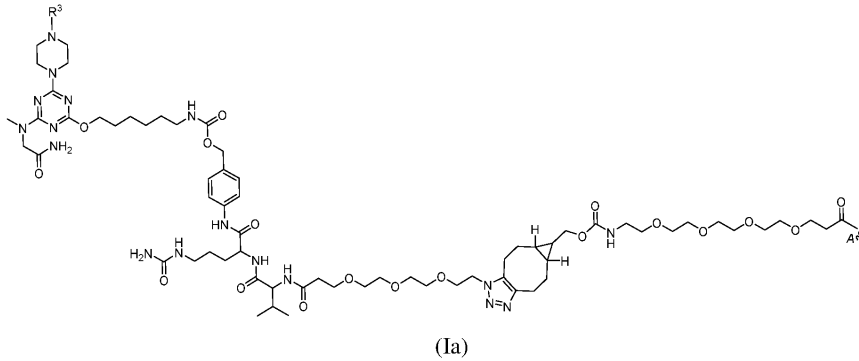
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오타드가 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)인 조성물.

청구항 7

화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:



R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

R^3 은 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 핵염기 서열을 포함하는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)를 포함하고;

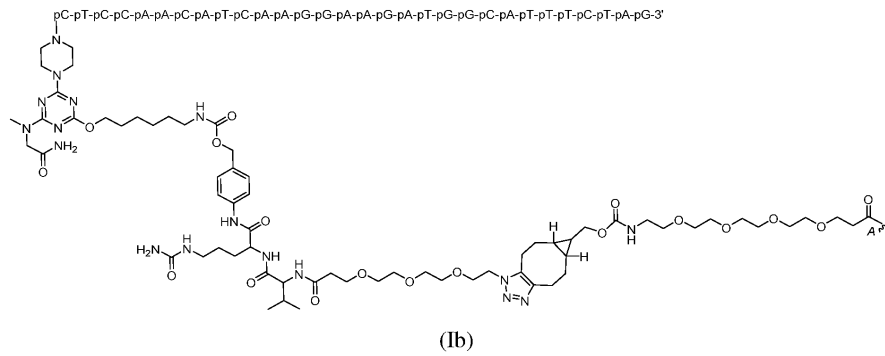
여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;

여기서 각각의 복합체에서, $n1$ 은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물 중 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 조성물.

청구항 8

화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:



여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고;

R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

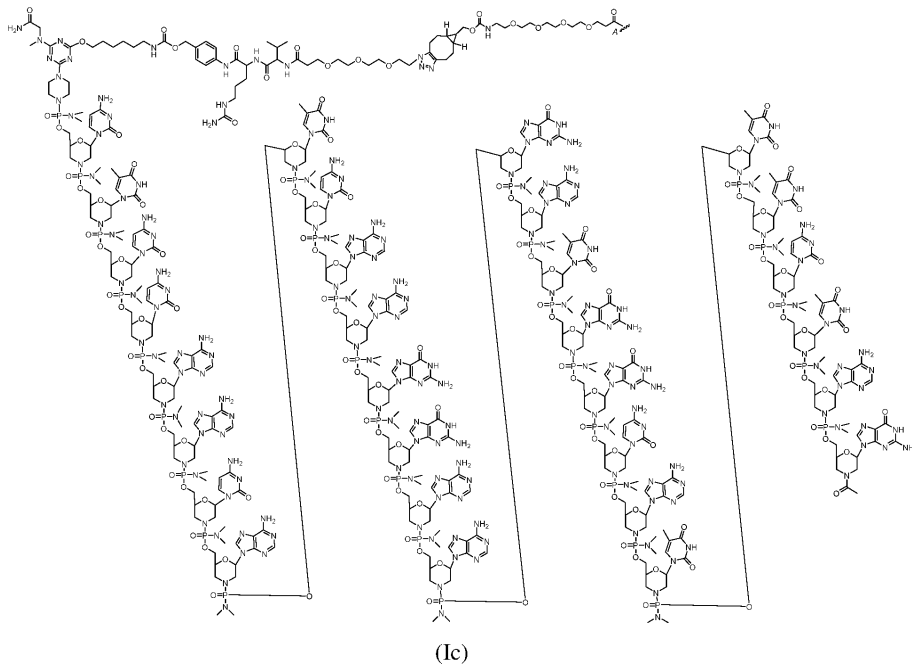
여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;

여기서 각각의 복합체에서, n_1 은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물의 복합체의 n_1 의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 조성물.

청구항 9

화학식 (I): $[R^1]_{n_1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서

각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;

여기서 각각의 복합체에서, $n1$ 은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 조성물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 85%-95%가 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된 것인 조성물.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%가 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편이고, 임

의로 여기서 항체가 Fab 단편인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, VH가 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나; VL이 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기서 VH가 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하고, VL이 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄가 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄가 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 디스트로핀 단백질의 발현 또는 활성을 촉진하는 방법.

청구항 16

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD)을 치료하는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 대상체가 엑손 51 스킵핑을 적용할 수 있는 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 디스트로핀 대립유전자를 갖는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 돌연변이된 디스트로핀 대립유전자가 엑손 51 내의 프레임시프트 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체가 대상체에서 디스트로핀 단백질의 발현 또는 활성을 촉진하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 디스트로핀 단백질이 말단절단된 디스트로핀 단백질인 방법.

청구항 21

각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체의 약물 대 항체 비 (DAR) 범위를 결정하는 방법으로서,

(i) 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계;

(ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계;

(iii) 질량 분광측정법을 통해 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 질량을 결정하는 단계; 및

(iv) 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 DAR 범위를 결정하는 단계

를 포함하며; 여기서 항체의 질량 플러스 n1개의 부분적 링커의 질량에 상응하는 질량 분광측정법에 의해 검출

된 질량은 n1의 DAR을 나타내고, 여기서 n1은 1 이상의 정수인 방법.

청구항 22

각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체를 분석하는 방법으로서,

(i) 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 항체는 무손상으로 남아있는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계;

(ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계;

(iii) (ii)에서 수득된 복합체의 항체를 프로테아제로 소화시켜 항체의 단편을 수득하는 단계; 및

(iv) 질량 분광측정법을 통해 단계 (iii)에서 수득된 항체의 단편의 질량을 결정하여 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 단편을 확인하는 단계

를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2021년 11월 1일에 출원된 "디스트로핀병증을 치료하기 위한 근육 표적화 복합체"라는 발명의 명칭의 미국 가출원 번호 63/274,306의 35 U.S.C § 119(e) 하의 출원일의 이익을 주장하며; 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 출원은 세포에 유효량의 올리고뉴클레오타이드 분자 페이로드를 전달하기 위한 표적화 복합체 및 그의 용도, 특히 질환의 치료와 관련된 용도에 관한 것이다.

[0005] 전자 서열 목록에 대한 참조

[0006] 전자 서열 목록의 내용 (D082470072W000-SEQ-CBD.xml; 크기: 98,568 바이트; 및 생성일: 2022년 10월 31일)은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0007] 디스트로핀병증은 디스트로핀 유전자 내의 돌연변이로부터 유발되는 특유한 신경근육 질환의 군이다. 디스트로핀병증은 뒤시엔느 근육 이영양증, 베커 근육 이영양증 및 X-연관 확장성 심근병증을 포함한다. 디스트로핀(DMD)은 79개의 엑손 및 대략 2백6십만개의 총 염기 쌍을 함유하는 큰 유전자이다. 엑손 프레임시프트, 결실, 치환 및 중복 돌연변이를 포함한 DMD 내의 수많은 돌연변이는 기능적 디스트로핀의 발현을 감소시켜 디스트로핀병증을 유도할 수 있다.

발명의 내용

[0008] 일부 측면에 따르면, 본 개시내용은 복수의 복합체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체 (예를 들어, 항-트랜스페린 수용체 1 (TfR1))를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적

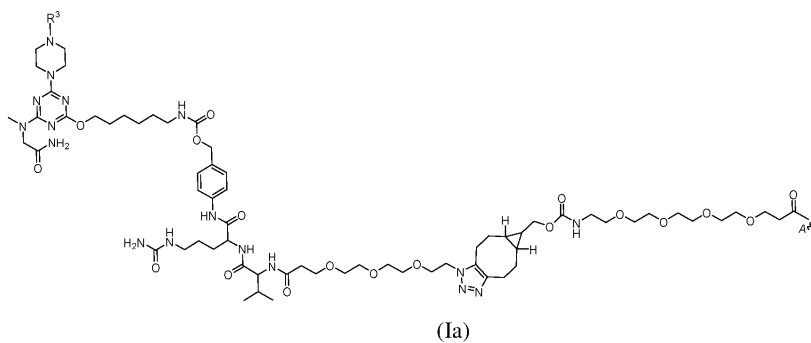
어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKHYA (서열식별번호(SEQ ID NO): 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된다.

[0009] 일부 측면에 따르면, 본 개시내용은 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 것인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된다.

[0010] 일부 측면에서, 본 개시내용은 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKHYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 것인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 37, 43 또는 48에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 38, 44 또는 49에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 39, 45 또는 50에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 40, 46, 51에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 41 또는 47에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 42 또는 52에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타드는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다.

[0012] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:

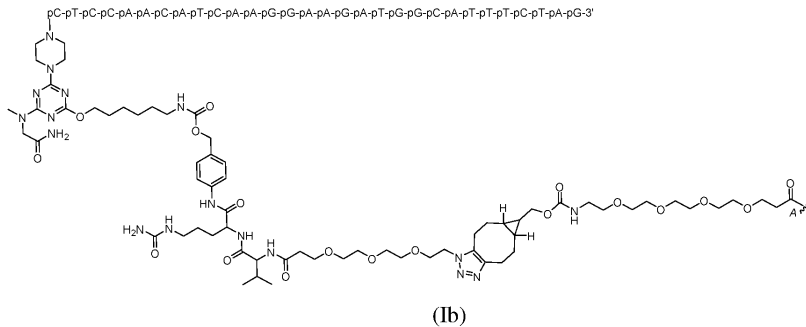


[0013]

[0014] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포

합하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고; R^3 은 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 핵염기 서열을 포함하는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)를 포함하고; 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고; 여기서 각각의 복합체에서, n1은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 5의 범위이다.

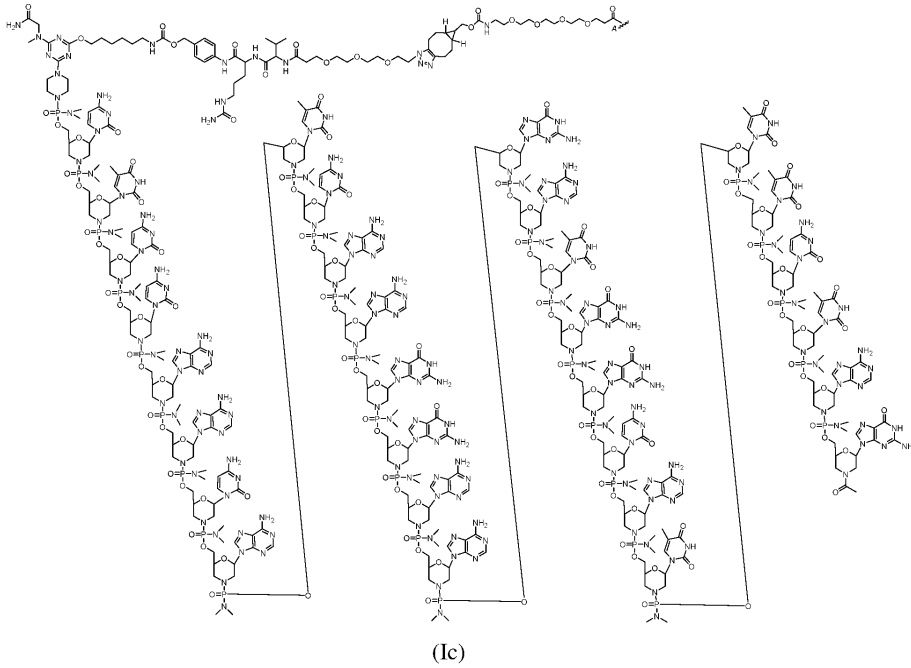
[0015] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:



[0016]

[0017] 여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고; R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고; 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고; 여기서 각각의 복합체에서, n1은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 5의 범위이다.

[0018] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



[0019]

[0020]

R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고; 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고; 여기서 각각의 복합체에서, n1은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 85%-95%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 90-95%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 중쇄 불변 영역의 15-45%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다.

[0021]

일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나; VL은 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서

열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함한다.

[0022]

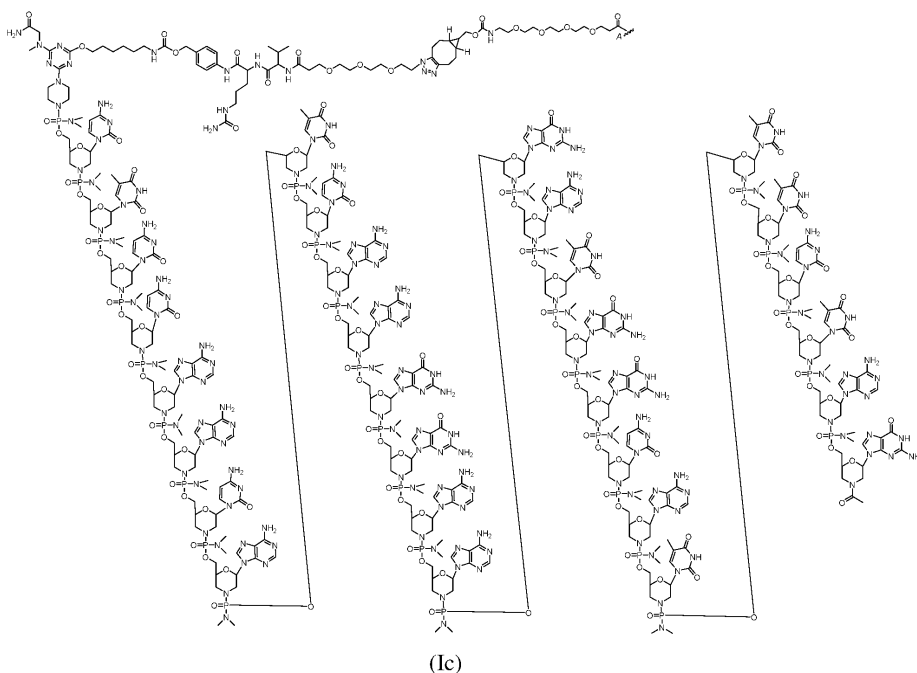
일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 본원에 제공된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 디스트로핀 단백질의 발현 또는 활성을 촉진하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 본원에 제공된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 뒤시엔스 근육 이영양증 (DMD)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 엑손 51 스킵핑을 적용할 수 있는 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 디스트로핀 대립유전자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 디스트로핀 대립유전자는 엑손 51 내의 프레임시프트 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 복합체는 대상체에서 디스트로핀 단백질의 발현 또는 활성을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 디스트로핀 단백질은 말단절단된 디스트로핀 단백질이다.

[0023]

일부 측면에서, 본 개시내용은, 각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체의 약물 대 항체 비 (DAR) 범위를 결정하는 방법으로서, (i) 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계; (ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계; (iii) 질량 분광측정법을 통해 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 질량을 결정하는 단계; 및 (iv) 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 DAR 범위를 결정하는 단계를 포함하며; 여기서 항체의 질량 플러스 n1개의 부분적 링커의 질량에 상응하는 질량 분광측정법에 의해 검출된 질량은 n1의 DAR을 나타내고, 여기서 n1은 1 이상의 정수인 방법을 제공한다.

[0024]

일부 측면에서, 본 개시내용은, 각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체를 분석하는 방법으로서, (i) 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 항체는 무손상으로 남아있는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계; (ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계; (iii) (ii)에서 수득된 복합체의 항체를 프로테아제로 소화시켜 항체의 단편을 수득하는 단계; 및 (iv) 질량 분광측정법을 통해 단계 (iii)에서 수득된 항체의 단편의 질량을 결정하여 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 단편을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



[0025]

[0026] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고; 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고; 여기서 각각의 복합체에서, n1은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 단계 (i)의 절단은 파파인으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (iii)의 소화는 키모트립신으로 수행된다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1a-1b는 DMD 환자 근관에서 DMD 엑손 51 스킵핑을 유도하는 데 있어서의 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체의 활성을 보여준다. 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체는 DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드 (서열식별번호: 21)에 발린-시트룰린 서열을 포함하는 링커를 통해 (리신 접합을 통해) 공유 연결된 표 2에 제시된 VH/VL 서열을 갖는 항-TfR1 Fab를 함유한다. 도 1a는 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체를 포함하는 조성물이 DMD 환자 근관에서 Fab에 공유 연결되지 않은 동일한 DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 증진된 엑손 스킵핑을 유발하였다는 것을 보여준다. 도 1b는 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체가 2.5 μ M (저), 5 μ M (중간) 및 10 μ M (고) 올리고뉴클레오타이드 증가물의 최종 농도로의 항-TfR1 Fab 접합체를 사용한 처리 후 용량-의존성 엑손 51 스킵핑을 유발하였다는 것을 보여준다.

도 2는 표 2에 제시된 서열을 갖는 비연결된 항-TfR1 Fab의 무손상 질량을 나타내는 질량 스펙트럼을 보여준다.

도 3은 파파인 소화를 통한 올리고뉴클레오타이드의 절단 후 본원에 제공된 조성물의 항-TfR1 항체-링커 복합체의 질량을 나타내는 질량 스펙트럼을 보여준다. 항-TfR1 항체는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 일부 측면에 따르면, 본 개시내용은 복수의 복합체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체 (예를 들어, 항-트랜스페린 수용체 1 (TfR1))를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

- [0030] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.
- [0031] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 디스트로핀 단백질 (예를 들어, 말단절단된 디스트로핀 단백질)의 발현 또는 활성을 촉진하는 방법 및/또는 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 복합체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0032] 일부 측면에서, 본 개시내용은 조성물 중 복합체의 약물 대 항체 비 (DAR) 범위를 결정하는 방법 또는 조성물 중 복합체를 분석하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0033] 정의된 용어의 설명을 포함한 본 개시내용의 추가 측면이 하기에 제공된다.
- [0034] 정의
- [0035] 투여: 본원에 사용된 용어 "투여하는" 또는 "투여"는 생리학상 및/또는 (예를 들어, 및) 약리학상 유용한 (예를 들어, 대상체에서 상태를 치료하기 위한) 방식으로 대상체에게 복합체를 제공하는 것을 의미한다.
- [0036] 대략: 본원에 사용된 용어 "대략" 또는 "약"은 1개 이상의 관심 값에 적용되는 경우에 언급된 참조 값에 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되지 않거나 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 언급된 참조 값의 어느 방향 (초과 또는 미만)으로 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다 (이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외함).
- [0037] 항체: 본원에 사용된 용어 "항체"는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 또는 적어도 1개의 항원 결정기, 예를 들어 항원에 특이적으로 결합하는 파라토프를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체는 전장 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 그러나, 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편 또는 scFv 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체는 낙타류 항체로부터 유래된 나노바디 또는 상어 항체로부터 유래된 나노바디이다. 일부 실시양태에서, 항체는 디아바디이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 배선 서열을 갖는 프레임워크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 IgG, IgG1, IgG2, IgG2A, IgG2B, IgG2C, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgM 및 IgE 불변 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 (H) 가변 영역 (본원에서 VH로 약칭됨) 및/또는 (예를 들어, 및) 경쇄 (L) 가변 영역 (본원에서 VL로 약칭됨)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 불변 도메인, 예를 들어 Fc 영역을 포함한다. 이뮤노글로불린 불변 도메인은 중쇄 또는 경쇄 불변 도메인을 지칭한다. 인간 IgG 중쇄 및 경쇄 불변 도메인 아미노산 서열 및 그의 기능적 변이는 공지되어 있다. 중쇄와 관련하여, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 중쇄는 알파 (α), 델타 (Δ), 엡실론 (ε), 감마 (γ) 또는 뮤 (μ) 중쇄일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 중쇄는 인간 알파 (α), 델타 (Δ), 엡실론 (ε), 감마 (γ) 또는 뮤 (μ) 중쇄를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 인간 감마 1 CH1, CH2 및/또는 (예를 들어, 및) CH3 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH 도메인의 아미노산 서열은 인간 감마 (γ) 중쇄 불변 영역, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 인간 불변 영역 서열의 비제한적 예는 관련 기술분야에 기재되었으며, 예를 들어 미국 특허 번호 5,693,780 및 상기 문헌 [Kabat E A et al., (1991)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, VH 도메인은 본원에 제공된 임의의 가변 쇄 불변 영역에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 변형되고, 예를 들어 글리코실화, 인산화, SUMO화 및/또는 (예를 들어, 및) 메틸화를 통해 변형된다.

일부 실시양태에서, 항체는 1종 이상의 당 또는 탄수화물 분자에 접합된 글리코실화 항체이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 당 또는 탄수화물 분자는 N-글리코실화, O-글리코실화, C-글리코실화, GPI화 (GPI 앵커 부착) 및/또는 (예를 들어, 및) 포스포글리코실화를 통해 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 당 또는 탄수화물 분자는 모노사카라이드, 디사카라이드, 올리고사카라이드 또는 글리칸이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 당 또는 탄수화물 분자는 분지형 올리고사카라이드 또는 분지형 글리칸이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 당 또는 탄수화물 분자는 만노스 단위, 글루코스 단위, N-아세틸글루코사민 단위, N-아세틸갈락토사민 단위, 갈락토스 단위, 푸코스 단위 또는 인지질 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 링커 폴리펩티드 또는 이뮤노글로불린 불변 도메인에 연결된 본 개시내용의 1개 이상의 항원 결합 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 구축물이다. 링커 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 연결된 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함하고, 1개 이상의 항원 결합 부분을 연결하는 데 사용된다. 링커 폴리펩티드의 예가 보고되었다 (예를 들어, 문헌 [Holliger, P., et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) *Structure* 2:1121-1123] 참조). 추가로, 항체는 항체 또는 항체 부분과 1종 이상의 다른 단백질 또는 펩티드와의 공유 또는 비공유 회합에 의해 형성된 보다 큰 면역부착 분자의 일부일 수 있다. 이러한 면역부착 분자의 예는 사랑체 scFv 분자를 제조하기 위한 스트랩타비딘 코어 영역의 사용 (Kipriyanov, S. M., et al. (1995) *Human Antibodies and Hybridomas* 6:93-101) 및 2가 및 비오틴화 scFv 분자를 제조하기 위한 시스템 잔기, 마커 펩티드 및 C-말단 폴리히스티딘 태그의 사용 (Kipriyanov, S. M., et al. (1994) *Mol. Immunol.* 31:1047-1058)을 포함한다.

[0038] CDR: 본원에 사용된 용어 "CDR"은 항체 가변 서열 내의 상보성 결정 영역을 지칭한다. 전형적인 항체 분자는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 이는 통상적으로 항원 결합에 수반된다. VH 및 VL 영역은 "프레임워크 영역" ("FR")으로 공지된 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, "상보성 결정 영역" ("CDR")으로도 또한 공지된 추가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 프레임워크 영역 및 CDR의 정도는 관련 기술분야에 공지된 방법론을 사용하여, 예를 들어 카바트 정의, IMGT 정의, 코티아 정의, AbM 정의 및/또는 (예를 들어, 및) 접촉 정의에 의해 정확하게 확인될 수 있으며, 이들 모두는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Kabat, E.A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® <http://www.imgt.org>, Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 27:209-212 (1999); Ruiz, M. et al., *Nucleic Acids Res.*, 28:219-221 (2000); Lefranc, M.-P., *Nucleic Acids Res.*, 29:207-209 (2001); Lefranc, M.-P., *Nucleic Acids Res.*, 31:307-310 (2003); Lefranc, M.-P. et al., *In Silico Biol.*, 5, 0006 (2004) [Epub], 5:45-60 (2005); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 33:D593-597 (2005); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 37:D1006-1012 (2009); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 43:D413-422 (2015); Chothia et al., (1989) *Nature* 342:877; Chothia, C. et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917, Al-lazikani et al. (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948; 및 Almagro, J. *Mol. Recognit.* 17:132-143 (2004)]을 참조한다. 또한 hgmp.mrc.ac.uk 및 bioinf.org.uk/abs를 참조한다. 본원에 사용된 CDR은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 동일한 CDR을 갖는 2종의 항체는 2종의 항체가 동일한 방법, 예를 들어 IMGT 정의에 의해 결정 시 그 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 것을 의미한다.

[0039] 중쇄 및 경쇄의 각각의 가변 영역에 3개의 CDR이 존재하며, 이는 각각의 가변 영역에 대해 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 지정된다. 본원에 사용된 용어 "CDR 세트"는 항원에 결합할 수 있는 단일 가변 영역에서 발생하는 3개의 CDR의 군을 지칭한다. 이들 CDR의 정확한 경계는 상이한 시스템에 따라 상이하게 정의되었다. 카바트에 의해 기재된 시스템 (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991)))은 항체의 임의의 가변 영역에 적용가능한 명확한 잔기 넘버링 시스템을 제공할 뿐만 아니라, 3개의 CDR을 정의하는 정확한 잔기 경계를 제공한다. 이들 CDR은 카바트 CDR로 지칭될 수 있다. CDR의 하위-부분은 L1, L2 및 L3 또는 H1, H2 및 H3으로 지정될 수 있으며, 여기서 "L" 및 "H"는 각각 경쇄 및 중쇄 영역을 지정한다. 이들 영역은 코티아 CDR로 지칭될 수 있으며, 이는 카바트 CDR과 중첩되는 경계를 갖는다. 카바트 CDR과 중첩되는 CDR을 정의하는 다른 경계는 문헌 [Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995)) 및 MacCallum (*J Mol Biol* 262(5):732-45 (1996))]에 기재되어 있다. 또 다른 CDR 경계 정의는 상기 시스템 중 하나를 엄격히 따르지 않을 수 있으나 그럼에도 불구하고 카바트 CDR과 중첩될 것이며, 다만 특정한 잔기 또는 잔기의 군 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적

발견에 비추어 단축되거나 연장될 수 있다. 본원에 사용된 방법은 임의의 이들 시스템에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. CDR 정의 시스템의 예가 표 1에 제공된다.

표 1. CDR 정의

	IMGT ¹	카바트 ²	코티아 ³
CDR-H1	27-38	31-35	26-32
CDR-H2	56-65	50-65	53-55
CDR-H3	105-116/117	95-102	96-101
CDR-L1	27-38	24-34	26-32
CDR-L2	56-65	50-56	50-52
CDR-L3	105-116/117	89-97	91-96

¹ IMGT®, 국제 이뮤노제네틱스 정보 시스템(international ImMunoGeneTics information system)®, imgt.org, 문헌 [Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)]

² 문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]

³ 문헌 [Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]

상보적: 본원에 사용된 용어 "상보적"은 2개의 뉴클레오타이드 또는 2개 세트의 뉴클레오타이드 사이의 정확한 쌍형성 능력을 지칭한다. 특히, 상보적은 2개의 뉴클레오타이드 또는 2개 세트의 뉴클레오타이드 사이의 결합을 가지는 수소 결합 쌍형성의 정도를 특징화하는 용어이다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 한 위치에서의 염기가 표적 핵산 (예를 들어, mRNA)의 상응하는 위치에서의 염기와 수소 결합할 수 있으면, 염기들이 그 위치에서 서로에 대해 상보적인 것으로 간주된다. 염기 쌍형성은 정규 왓슨-크릭 염기 쌍형성 및 비-왓슨-크릭 염기 쌍형성 (예를 들어, 위블 염기 쌍형성 및 후그스틴 염기 쌍형성) 둘 다를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상보적 염기 쌍형성의 경우, 아데노신-유형 염기 (A)는 티미딘-유형 염기 (T) 또는 우라실-유형 염기 (U)에 대해 상보적이고, 시토신-유형 염기 (C)는 구아노신-유형 염기 (G)에 대해 상보적이고, 범용 염기, 예컨대 3-니트로피콜 또는 5-니트로인돌은 임의의 A, C, U 또는 T에 혼성화할 수 있고 그에 대해 상보적인 것으로 간주된다. 이노신 (I)은 또한 관련 기술분야에서 범용 염기인 것으로 간주되었고, 임의의 A, C, U 또는 T에 대해 상보적인 것으로 간주된다.

공유 연결된: 본원에 사용된 용어 "공유 연결된"은 2개 이상의 분자가 적어도 1개의 공유 결합을 통해 함께 연결된 특징을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 2개의 분자는 분자들 사이의 링커로서의 역할을 하는 단일 결합, 예를 들어 디설피드 결합 또는 디설피드 가교에 의해 함께 공유 연결될 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 2개 이상의 분자는 다수의 공유 결합을 통해 2개 이상의 분자를 함께 연결하는 링커로서의 역할을 하는 분자를 통해 함께 공유 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커일 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 링커는 비-절단가능한 링커일 수 있다.

DMD: 본원에 사용된 용어 "DMD"는 근육 세포, 특히 근육 섬유에서 내부 세포골격 및 세포외 매트릭스를 가교하는, 디스트로핀-당단백질 복합체의 주요 성분인 디스트로핀 단백질을 코딩하는 유전자를 지칭한다. DMD 내의 결실, 중복 및 점 돌연변이는 디스트로핀병증, 예컨대 뒤시엔느 근육 이영양증, 베커 근육 이영양증 또는 심근병증을 유발할 수 있다. 대안적 프로모터 용법 및 대안적 스플라이싱은 이 유전자에 대해 수많은 별개의 전사체 변이체 및 단백질 이소형을 생성한다. 일부 실시양태에서, 디스트로핀 유전자는 인간 (진(Gene) ID: 1756), 비-인간 영장류 (예를 들어, 진 ID: 465559) 또는 설치류 유전자 (예를 들어, 진 ID: 13405; 진 ID: 24907)일 수 있다. 추가로, 상이한 단백질 이소형을 코딩하는 다수의 인간 전사체 변이체 (예를 들어, 진뱅크(GenBank) RefSeq 수탁 번호: NM_000109.3, NM_004006.2 (서열식별번호: 24), NM_004009.3, NM_004010.3 및 NM_004011.3 하에 주석달린 바와 같음)가 특징화되었다.

DMD 대립유전자: 본원에 사용된 용어 "DMD 대립유전자"는 DMD 유전자의 대안적 형태 (예를 들어, 야생형 또는 돌연변이 형태) 중 어느 하나를 지칭한다. 일부 실시양태에서, DMD 대립유전자는 그의 정상적 및 전형적 기능을 보유하는 디스트로핀을 코딩할 수 있다. 일부 실시양태에서, DMD 대립유전자는 근육 이영양증을 유발하는 1

개 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 뒤시엔느 근육 이영양증을 유도하는 통상의 돌연변이는 디스트로핀 대립유전자에 존재하는 79개의 엑손, 예를 들어 엑손 8, 엑손 23, 엑손 41, 엑손 44, 엑손 50, 엑손 51, 엑손 52, 엑손 53 또는 엑손 55 중 1개 이상의 프레임시프트, 결실, 치환 및 중복 돌연변이를 수반한다. DMD 돌연변이의 추가의 예는, 예를 들어 문헌 [Flanigan KM, et al., Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. Hum Mutat. 2009 Dec; 30 (12):1657-66]에 개시되어 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0049] 디스트로핀병증: 본원에 사용된 용어 "디스트로핀병증"은 1개 이상의 돌연변이된 DMD 대립유전자로부터 유발된 근육 질환을 지칭한다. 디스트로핀병증은 뒤시엔느 근육 이영양증, 베커 근육 이영양증 및 DMD-연관 확장성 심근병증 (DCM)을 포함하는 넓은 범위의 상태 (경도 내지 중증의 범위)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 범위의 한쪽 단부에서, 디스트로핀병증은 크레아틴 포스포키나제 (CK)의 혈청 농도의 무증상 증가 및/또는 (예를 들어, 및) 미오글로빈뇨를 동반한 근육 경련과 표현형적으로 연관된다. 일부 실시양태에서, 범위의 다른쪽 단부에서, 디스트로핀병증은 일반적으로 골격근에 주로 이환되는 경우에 뒤시엔느 또는 베커 근육 이영양증으로서 분류되고 심장에 주로 이환되는 경우에 DMD-연관 확장성 심근병증 (DCM)으로 분류되는 진행성 근육 질환과 표현형적으로 연관된다. 뒤시엔느 근육 이영양증의 증상은 근육 손실 또는 변성, 감소된 근육 기능, 허 및 송아지 근육의 가성비대, 신경계 이상의 보다 높은 위험 및 단축된 수명을 포함한다. 뒤시엔느 근육 이영양증은 온라인 인간 멘델 유전 (OMIM) 엔트리 # 310200과 연관된다. 베커 근육 이영양증은 OMIM 엔트리 # 300376과 연관된다. 확장성 심근병증은 OMIM 엔트리 X# 302045와 연관된다.

[0050] 엑손 스플라이싱 인핸서 (ESE): 본원에 사용된 용어 "엑손 스플라이싱 인핸서" 또는 "ESE"는, 예를 들어 문헌 [Blencowe et al., Trends Biochem Sci 25, 106-10. (2000)] (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 프리-mRNA의 mRNA로의 스플라이싱을 지시하거나 증진시키는 유전자, 프리-mRNA 또는 mRNA의 엑손 내의 핵산 서열 모티프를 지칭한다. ESE는 스플라이싱 특징부이다. ESE는, 예를 들어 유전자 전사체로부터 1개 이상의 인트론 및/또는 1개 이상의 엑손을 제거하기 위해 스플라이싱을 지시하거나 증진시킬 수 있다. ESE 모티프는 전형적으로 6-8개의 핵염기 길이이다. SR 단백질 (예를 들어, 유전자 SRSF1, SRSF2, SRSF3, SRSF4, SRSF5, SRSF6, SRSF7, SRSF8, SRSF9, SRSF10, SRSF11, SRSF12, TRA2A 또는 TRA2B에 의해 코딩되는 단백질)은 ESE에 그의 RNA 인식 모티프 영역을 통해 결합하여 스플라이싱을 용이하게 한다. ESE 모티프는 문헌 [Cartegni et al., Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 13, 3568-3571] (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다. 다수의 방법을 통해 확인될 수 있다.

[0051] 프레임워크: 본원에 사용된 용어 "프레임워크" 또는 "프레임워크 서열"은 CDR을 제외한 가변 영역의 나머지 서열을 지칭한다. CDR 서열의 정확한 정의는 상이한 시스템에 의해 결정될 수 있기 때문에, 프레임워크 서열의 의미는 상응하는 상이한 해석에 따른다. 6개의 CDR (경쇄의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 및 중쇄의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)은 또한 경쇄 및 중쇄 상의 프레임워크 영역을 각각의 채 상에서 4개의 하위-영역 (FR1, FR2, FR3 및 FR4)으로 분류하며, 여기서 CDR1은 FR1과 FR2 사이에, CDR2는 FR2와 FR3 사이에, CDR3은 FR3과 FR4 사이에 위치한다. 특정한 하위-영역을 FR1, FR2, FR3 또는 FR4로서 명시하지 않으면서, 다른 것으로 지칭되는 프레임워크 영역은, 단일의 자연 발생 이뮤노글로불린 채의 가변 영역 내의 조합 FR을 나타낸다. 본원에 사용된 FR은 4개의 하위-영역 중 1개를 나타내고, FR들은 프레임워크 영역을 구성하는 4개의 하위-영역 중 2개 이상을 나타낸다. 인간 중쇄 및 경쇄 수용자 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 관련 기술분야에 공지된 수용자 서열은 본원에 개시된 항체에 사용될 수 있다.

[0052] 인간 항체: 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 인간 항체는, 예를 들어 CDR, 특히 CDR3 내에, 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프트된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0053] 인간화 항체: 용어 "인간화 항체"는 비-인간 중 (예를 들어, 마우스)으로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하지만, VH 및/또는 (예를 들어, 및) VL 서열의 적어도 한 부분이 보다 "인간-유사"하도록, 즉 인간 배선 가변 서열과 보다 유사하도록 변경된 항체를 지칭한다. 인간화 항체의 한 유형은 인간 CDR 서열이 비-인간 VH 및 VL 서열에 도입되어 상응하는 비인간 CDR 서열을 대체하는 CDR-그래프트된 항체이다. 한 실시양태에서, 인간화 항-트랜스페린 수용체 항체 및 항원 결합 부분이 제공된다. 이러한 항체는 전통적인 하이브리도마 기술을 사용하여 뮤린 항-트랜스페린 수용체 모노클로날 항체를 획득하고, 이어서 시험관내 유전자 조작, 예컨대 PCT

공개 번호 WO 2005/123126 A2 (Kasaian et al.)에 개시된 것을 사용하여 인간화함으로써 생성될 수 있다.

- [0054] 카바트 넘버링: 용어 "카바트 넘버링", "카바트 정의" 및 "카바트 라벨링"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 관련 기술분야에서 인식되는 이들 용어는 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 내의 다른 아미노산 잔기보다 더 가변적인 (즉, 초가변적인) 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다 (Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391 및 Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). 중쇄 가변 영역에서, 초가변 영역은 CDR1의 경우 아미노산 위치 31 내지 35, CDR2의 경우 아미노산 위치 50 내지 65 및 CDR3의 경우 아미노산 위치 95 내지 102의 범위이다. 경쇄 가변 영역에서, 초가변 영역은 CDR1의 경우 아미노산 위치 24 내지 34, CDR2의 경우 아미노산 위치 50 내지 56 및 CDR3의 경우 아미노산 위치 89 내지 97의 범위이다.
- [0055] 모르폴리노: 본원에 사용된 용어 "모르폴리노" ("포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머"로도 또한 지칭됨)는 포스포로디아미데이트 기를 통해 연결된 메틸렌모르폴린 고리의 백본에 부착된 핵염기를 함유하는 분자 구조를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 모르폴리노-기재 화합물일 수 있다. 모르폴리노-기재 올리고머 화합물은 문헌 [Dwayne A. Braasch and David R. Corey, Biochemistry, 2002, 41(14), 4503-4510]; Genesis, volume 30, issue 3, 2001; Heasman, J., Dev. Biol., 2002, 243, 209-214; Nasevicius et al., Nat. Genet., 2000, 26, 216-220; Lacerra et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2000, 97, 9591-9596]; 및 1991년 7월 23일에 허여된 미국 특허 번호 5,034,506에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 모르폴리노-기재 올리고머 화합물은 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다 (예를 들어, 문헌 [Iverson, Curr. Opin. Mol. Ther., 3:235-238, 2001; 및 Wang et al., J. Gene Med., 12:354-364, 2010]에 기재된 바와 같고, 이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).
- [0056] 올리고뉴클레오타이드: 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 200개 이하의 뉴클레오타이드 길이의 올리고머 핵산 화합물을 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드의 예는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, siRNA, shRNA), 마이크로RNA, 갭머, 믹스머, 포스포로디아미데이트 모르폴리노, 펩티드 핵산, 압타머, 가이드 핵산 (예를 들어, Cas9 가이드 RNA) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드 (예를 들어, 2'-O-메틸 당 변형, 퓨린 또는 피리미딘 변형)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 Rp 또는 Sp 입체화학적 입체형태일 수 있는 1개 이상의 포스포로티오에이트 연결을 포함할 수 있다.
- [0057] 상보성 영역: 본원에 사용된 용어 "상보성 영역"은 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열이 동족 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어 표적 핵산의 동족 뉴클레오타이드 서열에 대해, 이러한 두 뉴클레오타이드 서열이 생리학적 조건 하에서 (예를 들어, 세포에서) 서로에 대해 어닐링될 수 있도록 충분히 상보적인 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상보성 영역은 표적 핵산의 동족 뉴클레오타이드 서열에 대해 완전히 상보적이다. 그러나, 일부 실시양태에서, 상보성 영역은 표적 핵산의 동족 뉴클레오타이드 서열에 대해 부분적으로 상보적이다 (예를 들어, 적어도 80%, 90%, 95% 또는 99% 상보성). 일부 실시양태에서, 상보성 영역은 표적 핵산의 동족 뉴클레오타이드 서열과 비교하여 1, 2, 3 또는 4개의 미스매치를 함유한다.
- [0058] 특이적으로 결합한다: 본원에 사용된 용어 "특이적으로 결합한다"는 분자가 결합 검정 또는 다른 결합 상황에서 결합 파트너를 적절한 대조군과 구별하는 데 사용될 수 있게 하는 친화도 또는 결합력의 정도로 분자가 결합 파트너에 결합하는 능력을 지칭한다. 항체와 관련하여, 용어 "특이적으로 결합한다"는 항체가 특이적 항원을 다른 것과 구별하는 데, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 항원에 대한 결합을 통해 특정 세포, 예를 들어 근육 세포에 대한 우선적 표적화를 허용하는 정도로 사용될 수 있게 하는 친화도 또는 결합력의 정도로 항체가 적절한 참조 항원 또는 항원들과 비교하여 특이적 항원에 결합하는 능력을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체가 표적에의 결합에 대해 적어도 약 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 10^{-13} M 또는 그 미만의 K_D 를 갖는 경우에 항체는 표적에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 트랜스페린 수용체, 예를 들어 트랜스페린 수용체의 정단 도메인의 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [0059] 대상체: 본원에 사용된 용어 "대상체"는 포유동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 영장류 또는 설치류이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 환자, 예를 들어 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 인간 환자이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 돌연변이된 DMD 유전자 서열, 예를 들어 DMD 유전자 서열의 엑손 내의 돌연변이로 인한 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 인간 환자이다.

일부 실시양태에서, 대상체는 디스트로핀병증, 예를 들어 뒤시엔느 근육 이영양증을 갖는다.

[0060]

트랜스페린 수용체: 본원에 사용된 용어 "트랜스페린 수용체" (TFRC, CD71, p90, TFR 또는 TFR1로도 또한 공지됨)는 트랜스페린에 결합하여 세포내이입에 의한 철 흡수를 용이하게 하는 내재화 세포 표면 수용체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 트랜스페린 수용체는 인간 (NCBI 진 ID 7037), 비-인간 영장류 (예를 들어, NCBI 진 ID 711568 또는 NCBI 진 ID 102136007) 또는 설치류 (예를 들어, NCBI 진 ID 22042) 기원의 것일 수 있다. 추가로, 수용체의 상이한 이소형을 코딩하는 다수의 인간 전사체 변이체 (예를 들어, 진뱅크 RefSeq 수탁 번호: NP_001121620.1, NP_003225.2, NP_001300894.1 및 NP_001300895.1 하에 주석달린 바와 같음)가 특징화되었다.

[0061]

범위: 본 개시내용에 제공된 모든 범위는 중점을 포함한다.

[0062]

복합체

[0063]

복수의 복합체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0064]

일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0065]

본원에 기재된 조성물의 복합체는 일반적으로 본원에 기재된 항체 (예를 들어, 항-TfR1 항체)를 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, PMO)에 공유 연결하는 링커를 포

함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 상이한 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된다. 링커는 적어도 1개의 공유 결합을 포함한다.

[0066]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, PMO)를 포함하는 화합물을 포함하고, R^2 는 항체 (예를 들어, 항-TfR1 항체)를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드 이외에 추가의 요소를 포함하는 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, 항-TfR1 항체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 항-TfR1 Fab이다.

[0067]

일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 1 이상의 정수이다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv이다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편이다.

[0068]

일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 1 이상의 정수이다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 3에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 37, 43 또는 48에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 38, 44 또는 49에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 39, 45 또는 50에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 40, 46 또는 51에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 41 또는 47에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 42 또는 52에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 54에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 55에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 56에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 57에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv이다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편이다.

[0069]

일부 실시양태에서, 복수의 상이한 복합체는 공통 표적화제 (예를 들어, 항체) 및 공통 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, PMO)를 포함한다. 이러한 실시양태에서, 상이한 복합체 유형은 항체에 공유 연결된 올리고뉴클레오타이드의 수가 상이한 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 복수의 복합체 유형을 포함하며, 여기서 각각의 복합체 유형은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하고, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, PMO)를 포함하는 화합물을 포함하고, R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, 항-TfR1 항체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 또는 임의의 복합체 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서의 임의의 복합체)의 n1의 값은 1 내지 항체 내의 접합이 요구되거나 표적화되는 아미노산 잔기의 수 (예를 들어, 리신 잔기의 수)까지의 정수이다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1의 값은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 및 27로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1의 값은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 및 26으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1의 값은 독립적으로 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3의 범위이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체 유형에서 n1은 독립적으로 복합체 유형의 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 여기서 조성물의 상이한 복합체 유형은 상이한 n1 값 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 n1 값)을 갖는 것을 특징으로 한다.

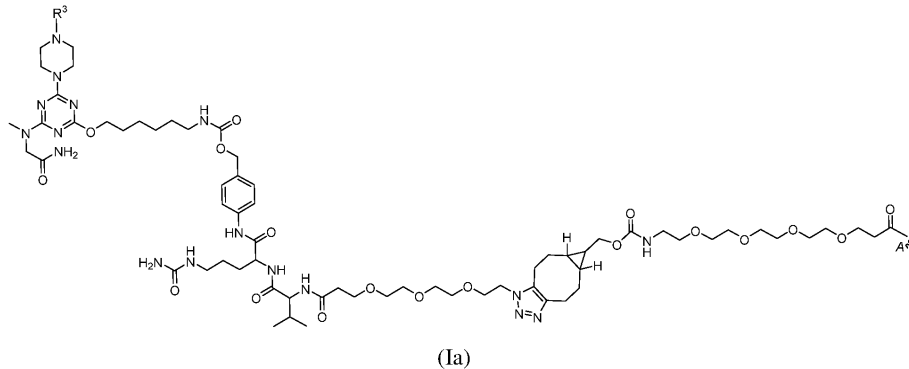
[0070]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 비접합된 항체 (예를 들어, 미량으로) 및 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 접합된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비접합된 항체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 가지며 여기서 n1은 0인 화합물로서 지칭될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 대상체에게 투여하기 위한 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조의 화합물 (예를 들어, 복합체)을 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 기를 포함하고, R^2 는 항체를 포함하고, n1은 독립적으로 각각의 화합물 (예를 들어, 복합체)에서의 R^1 의 경우의 개수를 반영하는 0 이상의 정수이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 가지며 여기서 n1은 0인 화합물의 분율은 조성물 중 상기 구조에 대해 n1이 1 이상인 모든 화합물과 비교하여 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.1% 미만,

0.05% 미만 또는 0.01% 미만이다.

[0071]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:



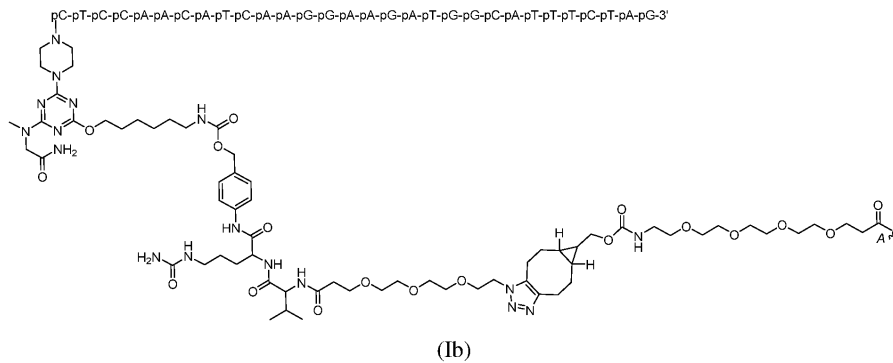
[0072]

[0073]

여기서 R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이고; R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하는 포스

포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab를 포함하고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 Fab의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 Fab의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:

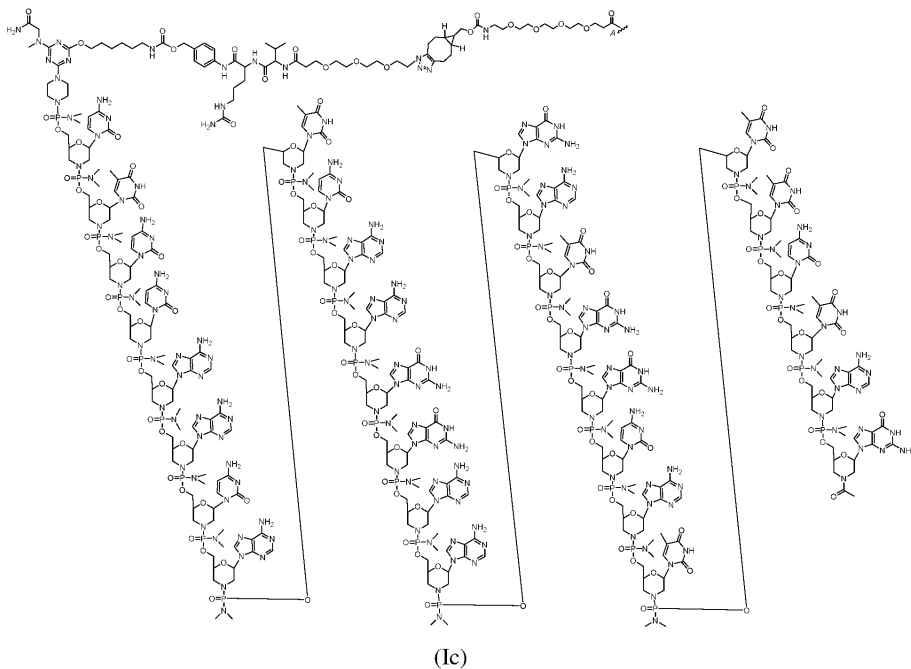


[0075]

[0076] 여기서 -p는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미데이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고, R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도

85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별 번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab를 포함하고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 Fab의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 Fab의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:

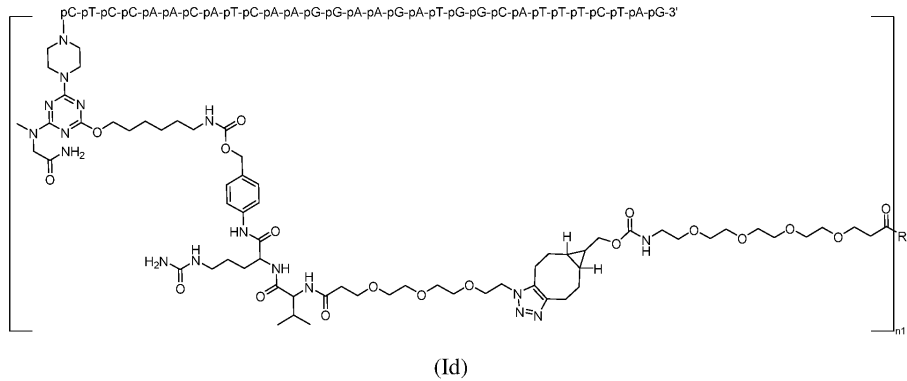


[0078]

[0079] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의

경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab를 포함하고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 Fab의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 Fab의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (Id)의 구조를 포함하며:



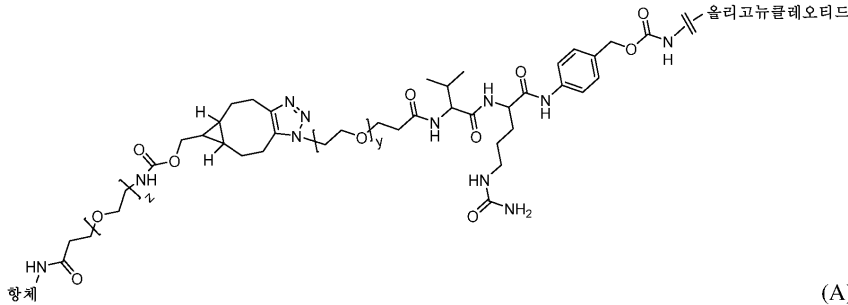
[0081]

[0082]

여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모노폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고; 여기서 R^2 는 표 2로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함하고, 임의로 여기서 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고, 추가로 임의로 여기서 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고; 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 대괄호에 의해 둘러싸인 기의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 대괄호에 의해 둘러싸인 기의 각각의 경우는 항체 (예를 들어, Fab)의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체 (예를 들어, Fab)의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 항체 (예를 들어, Fab)의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 공유 연결된 항체 (예를 들어, Fab)를 포함하고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성

물에서, 조성물 중 복합체의 항체 (예를 들어, Fab)의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R¹에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 하기 화학식의 구조를 포함하며:



[0084]

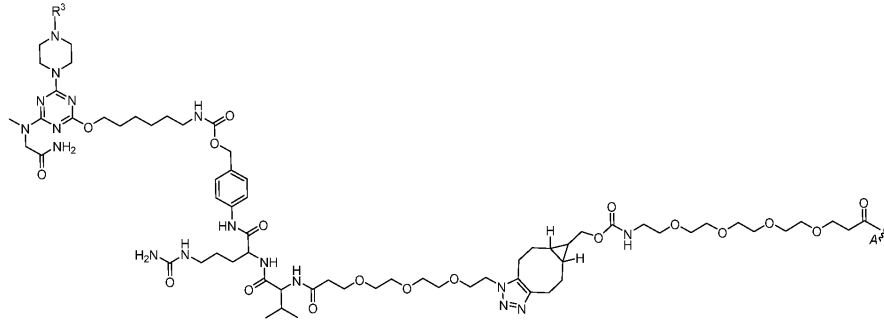
[0085]

여기서 y는 0-15 (예를 들어, 3)이고, z는 0-15 (예를 들어, 4)이다. 일부 실시양태에서, 항체는 각각의 항체의 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, 표 2에 제공된 항-TfR1 항체)이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 PMO이고, 서열식별번호: 21의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조에서 항-TfR1 항체에 인접하여 제시된 아미드는 항-TfR1 항체의 아민, 예컨대 리신 엡실론 아민과의 반응으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 PMO의 5' 단부에 공유 연결된 항-TfR1 Fab를 포함한다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R¹에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를

포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv이다.

[0086]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:



(Ia)

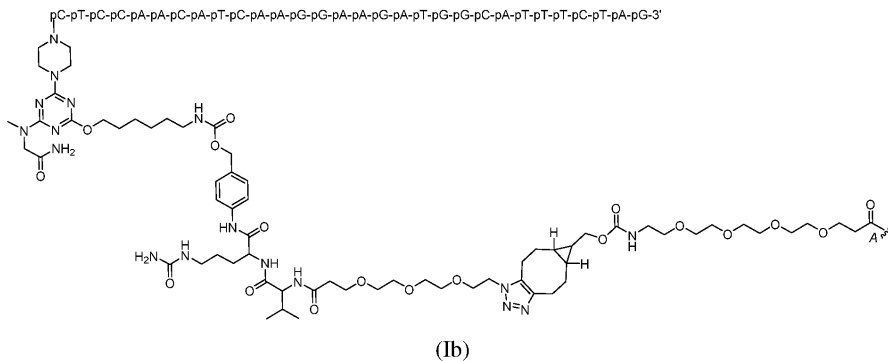
[0087]

[0088]

여기서 R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이고; R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포

합하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab를 포함하고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 Fab의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:

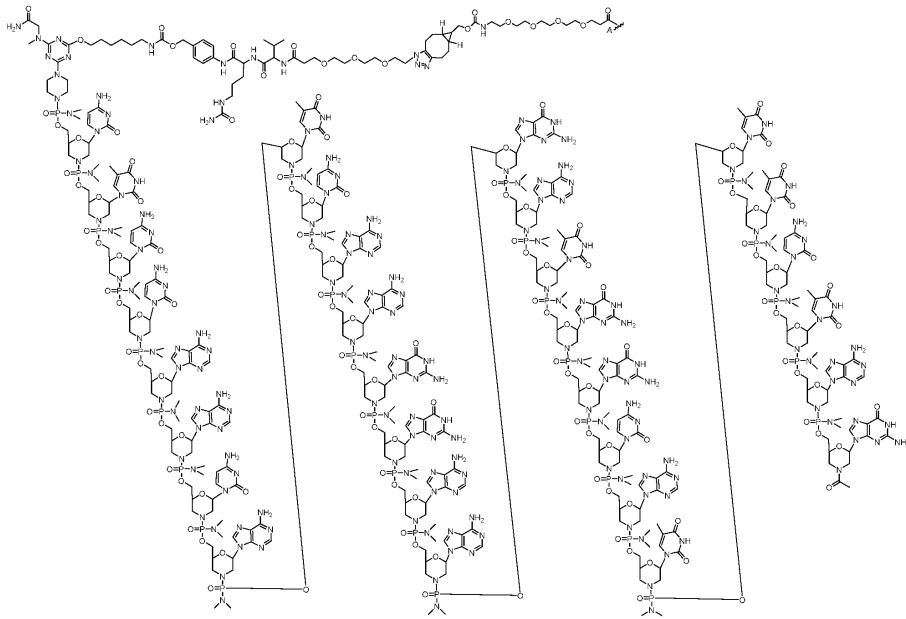


[0090]

[0091] 여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고, R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바

와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab를 포함하고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 Fab의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



(Ic)

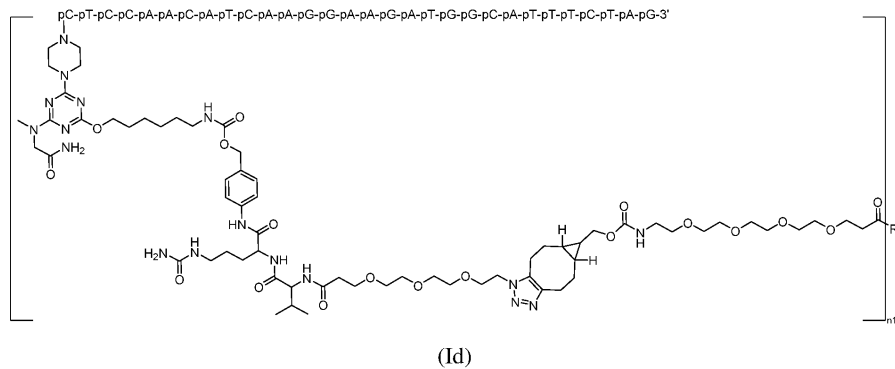
[0093]

[0094]

R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는

경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab를 포함하고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 Fab의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 화학식 (Id)의 구조를 포함하며:

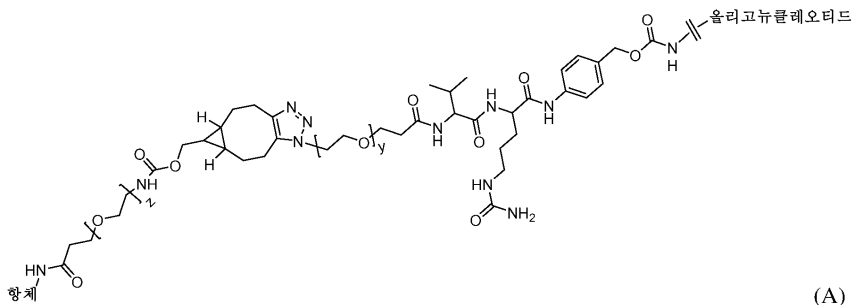


[0096]

[0097] 여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모노폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고; 여기서 R^2 는 표 2로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함하고, 임의로 여기서 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고, 추가로 임의로 여기서 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고; 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 대괄호에 의해 둘러싸인 기의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 대괄호에 의해 둘러싸인 기의 각각의 경우는 항체 (예를 들어, Fab)의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와

같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, R²는 항체 (예를 들어, Fab)의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 공유 연결된 항체 (예를 들어, Fab)를 포함하고, 여기서 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 하기 화학식의 구조를 포함하며:



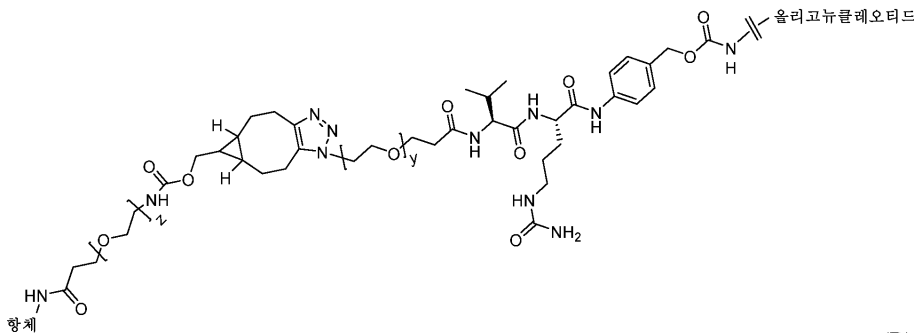
[0099]

[0100]

여기서 y는 0-15 (예를 들어, 3)이고, z는 0-15 (예를 들어, 4)이다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, 표 2에 제공된 항-TfR1 항체)이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 PMO이고, 서열식별번호: 21의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조에서 항-TfR1 항체에 인접하여 제시된 아미드는 항-TfR1 항체의 아민, 예컨대 리신 엡실론 아민과의 반응으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 PMO의 5' 단부에 공유 연결된 항-TfR1 Fab를 포함한다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복수의 복합체를 포함하

는 조성물에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv이다.

[0101] 개시된 각각의 복합체 (예를 들어, 화학식 (I): $[R^1]_m-R^2$ 의 구조를 포함함, 예컨대 각각의 R^1 이 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 기를 포함하는 복합체; 화학식 (Id)의 구조를 포함하는 복합체; 또는 화학식 (A)의 구조를 포함하는 복합체)는 화학식 (B)에 제시된 입체화학을 갖는 구조를 포함할 수 있으며:



(B)

[0102] 여기서 y는 0-15 (예를 들어, 3)이고, z는 0-15 (예를 들어, 4)이다. 화학식 (B)에 제시된 입체화학은 본원에 제공된 임의의 화학식 또는 구조 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (A))의 상응하는 부분에 적용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0104] 연결 부위

[0105] 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타드에 공유 연결된 항체를 포함하는 것인 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 올리고뉴클레오타드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 각각의 복합체에서, 각각의 올리고뉴클레오타드는 항체의 상이한 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결된다.

[0106] 일부 실시양태에서, 연결 부위는 항체의 경쇄 내에 있다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 항체의 경쇄 불변 영역 내에 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 카바트 넘버링에 기초하여 경쇄 불변 영역의 K126, K145, K149, K188, K190 또는 K207에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 항체의 경쇄 가변 영역 내에 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 카바트 넘버링에 기초하여 경쇄 가변 영역의 K39 또는 K107에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 항체의 중쇄 불변 영역 내에 있다.

예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 카바트 넘버링에 기초하여 중쇄 불변 영역의 K117, K213, K218, K221, K222 또는 K228에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 항체의 중쇄 내에 있다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 항체의 중쇄 가변 영역 내에 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 카바트 넘버링에 기초하여 중쇄 가변 영역의 K13, K43, K64 또는 K81에 의해 나타내어진다.

[0107]

일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 약 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 80%-85%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98%, 90%-95% 또는 95%-98%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 약 85%-95% (예를 들어, 85%-95%, 85%-90% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 90%-95% (예를 들어, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94% 또는 약 95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체의 경쇄 불변 영역을 포함하는 복합체는, 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 복합체; 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 복합체; 및/또는 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 복합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0108]

일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44% 또는 적어도 45%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 약 15%-45% (예를 들어, 15%-45%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-45%, 20%-40%, 20%-30%, 30%-45%, 30%-40% 또는 40%-45%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 약 15%-45%, 15%-40%, 15%-35%, 15%-30%, 15%-25%, 15%-20%, 20%-45%, 20%-40%, 20%-35%, 20%-30%, 20%-25%, 25%-45%, 25%-40%, 25%-35%, 25%-30%, 30%-45%, 30%-40%, 30%-35%, 35%-45%, 35%-40% 또는 40%-45%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 약 15%-30% (예를 들어, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약

(카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

- [illegible]

- [0122] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 K64 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 본원에 언급된 리신 (K) 잔기 번호는 카바트 넘버링에 기초한다 (문헌 [Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391 및 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))]. 본원에 제공된 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 개별적으로 넘버링된다. 항체의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역의 카바트 넘버링은 관련 기술분야에, 예를 들어 문헌 [Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391 및 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))]에 기재되어 있다. 본원에 제공된 항체의 경쇄 불변 영역 및 중쇄 불변 영역의 카바트 넘버링은 imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html 및 imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGKCnber.html에서 찾아볼 수 있다 (또한 문헌 [Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969). PMID: 5257969; Hieter, P.A. et al., Cell, 22, 197-207 (1980). PMID: 6775818; Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. 647, 662, 680, 689 (1991))] 참조).
- [0124] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 80%-85%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98%, 90%-95% 또는 95%-98%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 85%-95% (예를 들어, 85%-95%, 85%-90% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 90%-95% (예를 들어, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94% 또는 약 95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체의 경쇄 불변 영역을 포함하는 복합체는, 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 복합체; 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 복합체; 및/또는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 복합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44% 또는 적어도 45%)는 독립적으로 각각의 항체의 중

쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 15%-45% (예를 들어, 15%-45%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-45%, 20%-40%, 20%-30%, 30%-45%, 30%-40% 또는 40%-45%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 15%-45%, 15%-40%, 15%-35%, 15%-30%, 15%-25%, 15%-20%, 20%-45%, 20%-40%, 20%-35%, 20%-30%, 20%-25%, 25%-45%, 25%-40%, 25%-35%, 25%-30%, 30%-45%, 30%-40%, 30%-35%, 35%-45%, 35%-40% 또는 40%-45%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 약 15%-30% (예를 들어, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29% 또는 약 30%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0126] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VDKKVEP (서열식별번호: 61) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 VDKKVEP (서열식별번호: 61)의 위치 3에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 VDKKVEP (서열식별번호: 61)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 VDKKVEP (서열식별번호: 61)의 위치 3에서의 K 및 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 5% (예를 들어, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VDKKVEP (서열식별번호: 61) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어진 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 5%-15% (약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14% 또는 약 15%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VDKKVEP (서열식별번호: 61) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0127] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 GLVKPSQ (서열식별번호: 63) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역의 적어도 2% (예를 들어, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 GLVKPSQ (서열식별번호: 63) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역의 2%-10% (약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9% 또는 약 10%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 GLVKPSQ (서열식별번호: 63) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0128] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 PPGKGLE (서열식별번호: 64) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역의 적어도 2% (예를 들어, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 PPGKGLE (서열식별번호: 64) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역의 2%-10% (약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9% 또는 약 10%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 PPGKGLE (서열식별번호: 64) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0129] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 FSLKLSS (서열식별번호: 66) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역의 적어도 2% (예를 들어, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도

기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0135] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 가변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 가변 영역의 서열 모티프 LEIKRTV (서열식별번호: 72) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 가변 영역의 적어도 2% (예를 들어, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 가변 영역의 서열 모티프 LEIKRTV (서열식별번호: 72) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 가변 영역의 2%-10% (약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9% 또는 약 10%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 가변 영역의 서열 모티프 LEIKRTV (서열식별번호: 72) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 ASTKGPS (서열식별번호: 59) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 SNTKVD (서열식별번호: 60) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VEPKSCD (서열식별번호: 62) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 가변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 가변 영역의 서열 모티프 PSLKNRV (서열식별번호: 65) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0140] 본원에 사용된 용어 "약"은 이 용어를 사용하여 수식하는 %를 기준으로 $\pm 5\%$ -10%의 변동을 지칭한다.

[0141] 항체

[0142] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 인간 트랜스페린 수용체 1 (TfR1)에 결합하는 항체를 포함한다. NCBI 서열 NP_003225.2 (트랜스페린 수용체 단백질 1 이소형 1, 호모 사피엔스(homo sapiens))에 상응하는 인간 트랜스페린 수용체 1 아미노산 서열의 예는 하기와 같다:

```
MMDQARSAFSNLFSGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLA VDEEENADNNTKANV
TKPKRCSCGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDF
PAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFGTIKLLNENS YVPREAGSQKDENLALYVENQF
REFKLSKVWRDQHFKIQVKDSAQNSV IIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTG
KL VHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKF
PIVNAELSF FGH AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFP SRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGN
MEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLT VSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVG
AQRDAWGPGA AAKSGVGTALLLKL A QMFSDMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVG
ATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQ
FLYQDSNWASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIE
RIPELNKVARAAA EVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYRADIKEM
GLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSP
KESPFHRHVFWSGSHTLPALLENLKL RKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANAL
SGDVWDIDNEF (SEQ ID NO: 35)
```

[0143]

[0144] 표 2는 본원에 제공된 복합체에 유용한 항-TfR1 항체의 서열의 예를 제공한다.

[0145] 표 2. 항-TfR1 항체 서열의 예

항체	IMGT	카바트	코티아
CDR-H1	GYSITSGYY (SEQ ID NO: 1)	SGYYWN (SEQ ID NO: 7)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 12)
CDR-H2	ITFDGAN (SEQ ID NO: 2)	YITFDGANNYNPSL KN (SEQ ID NO: 8)	FDG (SEQ ID NO: 13)
CDR-H3	TRSSDYDVL DY (SEQ ID NO: 3)	SSYDYDVL DY (SEQ ID NO: 9)	SYDYDVLD (SEQ ID NO: 14)
CDR-L1	QDISNF (SEQ ID NO: 4)	RASQDISNFLN (SEQ ID NO: 10)	SQDISNF (SEQ ID NO: 15)
CDR-L2	YTS (SEQ ID NO: 5)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 11)	YTS (SEQ ID NO: 5)
CDR-L3	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 6)	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 6)	GHTLPY (SEQ ID NO: 16)
VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYISITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYITFDGANNYNPSLKNRVISIRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO: 17)		
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLN WYQQKPGQPVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
Fab HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYISITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYITFDGANNYNPSLKNRVISIRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 19)		
Fab LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLN WYQQKPGQPVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 20)		

[0146]

[0147] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 2의 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 3의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 5의 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) (IMGT 정의 시스템에 따름) 및 서열식별번호: 6의 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3) (IMGT 정의 시스템에 따름)을 포함한다.

[0148]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 7의 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 8의 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 9의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 10의 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 11의 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) (카바트 정의 시스템에 따름) 및 서열식별번호: 6의 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3) (카바트 정의 시스템에 따름)을 포함한다.

[0149]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 12의 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 13의 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 14의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 15

의 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 5의 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) (코티아 정의 시스템에 따름) 및 서열식별번호: 16의 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3) (코티아 정의 시스템에 따름)을 포함한다.

[0150] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)과 비교하여 프레임워크 영역에 25개 이하의 아미노산 변이 (예를 들어, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이)를 함유하는 VH를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)과 비교하여 프레임워크 영역에 25개 이하의 아미노산 변이 (예를 들어, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이)를 함유하는 VL을 포함한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH에 대해 프레임워크 영역에서 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL에 대해 프레임워크 영역에서 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0152] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 Fab이다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 Fab이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 Fab이다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 Fab이다.

[0155] 표 3은 본원에 제공된 복합체에 유용한 항-TfR1 항체의 서열의 추가의 예를 제공한다.

[0156] 표 3. 항-TfR1 항체 서열의 예

항체	IMGT	카바트	코티아
CDR-H1	GYSFTSYW (SEQ ID NO: 37)	SYWIG (SEQ ID NO: 43)	GYSFTSY (SEQ ID NO: 48)
CDR-H2	IYPGDSDT (SEQ ID NO: 38)	IIYPGDSSTRYSPSFQGQ (SEQ ID NO: 44)	GDS (SEQ ID NO: 49)
CDR-H3	ARFPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 39)	FPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 45)	PYDSSGYYSFD (SEQ ID NO: 50)
CDR-L1	QSISSY (SEQ ID NO: 40)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 46)	SQSISSY (SEQ ID NO: 51)
CDR-L2	AAS (SEQ ID NO: 41)	AASSLQS (SEQ ID NO: 47)	AAS (SEQ ID NO: 41)
CDR-L3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 42)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 42)	SYSTPL (SEQ ID NO: 52)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGDSSTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARFPYDSSGYYSFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 54)		
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 55)		
Fab HC	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGDSSTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARFPYDSSGYYSFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 56)		
Fab LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 57)		

[0157]

[0158]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 37의 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 38의 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 39의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 40의 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) (IMGT 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 41의 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) (IMGT 정의 시스템에 따름) 및 서열식별번호: 42의 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3) (IMGT 정의 시스템에 따름)을 포함한다.

[0159]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 43의 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 44의 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 45의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 46의 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) (카바트 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 47의 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) (카바트 정의 시스템에 따름) 및 서열식별번호: 42의 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3) (카바트 정의 시스템에 따름)을 포함한다.

[0160]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 48의 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 49의 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 50의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 51

의 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) (코티아 정의 시스템에 따름), 서열식별번호: 41의 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) (코티아 정의 시스템에 따름) 및 서열식별번호: 52의 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3) (코티아 정의 시스템에 따름)을 포함한다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)과 비교하여 프레임워크 영역에 25개 이하의 아미노산 변이 (예를 들어, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이)를 함유하는 VH를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)과 비교하여 프레임워크 영역에 25개 이하의 아미노산 변이 (예를 들어, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이)를 함유하는 VL을 포함한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH에 대해 프레임워크 영역에서 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 VL에 대해 프레임워크 영역에서 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 Fab이다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에 대해 적어도 75% (예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 Fab이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 Fab이다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로 (예를 들어, 추가로), 본 개시내용의 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 Fab이다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항-TfR1 항체는 1종 이상의 번역후 변형을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 피로글루타메이트 형성 (피로-Glu)으로도 또한 불리는 N-말단 고리화는 생산 동안 항체에서 N-말단 글루타메이트 (Glu) 및/또는 글루타민 (Gln) 잔기에서 발생할 수 있다. 따라서, N-말단 글루타메이트 또는 글루타민 잔기를 포함하는 서열을 갖는 것으로 명시된 항체는 번역후 변형으로부터 생성된 피로글루타메이트 형성을 겪은 항체를 포괄한다는 것이 인지될 것이다. 일부 실시양태에서, 피로글루타메이트 형성은 중쇄 서열에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 피로글루타메이트 형성은 경쇄 서열에서 발생한다.

[0167] 올리고뉴클레오타이드

[0168] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체의 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용하다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오타이드는 DMD 대립유전자 (예를 들어, 돌연변이된 DMD 대립유전자)를 표적화한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오타이드는 DMD RNA (예를 들어, 서열식별번호: 24의 Dp427m 전사체)의 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오타이드는 DMD RNA (예를 들어, 서열식별번호: 23의 Dp427m 전사체)에 대한 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오타이드는 DMD RNA의 엑손 (예를 들어, 엑

손 8, 23, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53 또는 55) 또는 인트론에 대한 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 DMD RNA (예를 들어, 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD) 유전자 (예를 들어, NCBI 수탁 번호 NG_012232.1)에 의해 코딩되는 DMD 프리-mRNA)의 스플라이싱 공여자 부위, 스플라이싱 수용자 부위, 분지점 또는 엑손 스플라이싱 인핸서 (ESE)를 표적화한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 DMD 내의 엑손 스플라이싱 인핸서 (ESE) 서열 (예를 들어, 엑손 23, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53 또는 55의 ESE 서열)을 표적화한다.

[0169] 복합체의 올리고뉴클레오티드에 의해 표적화될 수 있는 DMD RNA 서열 및 엑손 서열의 예가 하기에 제공된다.

[0170] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, mRNA (NCBI 참조 서열: NM_004006.2) (서열식별번호: 23).

[0171] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 51 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 7554-7786)

CTCCTACTCAGACTGTTACTCTGGTGACACAACCTGTGGTTACTAAGGAAACTGCC
ATCTCCAAACTAGAAATGCCATCTTCCTTGATGTTGGAGGTACCTGCTCTGGCAGA
TTTCAACCGGGCTTGACAGAACTACCGACTGGCTTCTCTGCTTGATCAAGTTA
TAAATCACAGAGGGTGATGGTGGGTGACCTTGAGGATATCAACGAGATGATCAT
CAAGCAGAAG (SEQ ID NO: 24)

[0172]

[0173] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 8 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 894-1075)

ATGTTGATACCACCTATCCAGATAAGAAGTCCATCTTAATGTACATCACATCACTC
TTCCAAGTTTTGCCTCAACAAGTGAGCATTGAAGCCATCCAGGAAGTGGAAATGTT
GCCAAGGCCACCTAAAGTGACTAAAGAAGAACATTTTCAGTTACATCATCAAATG
CACTATTCTCAACAG (SEQ ID NO: 25)

[0174]

[0175] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 23 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 3194-3406)

GCTTTACAAAGTTCTCTGCAAGAGCAACAAAGTGGCCTATACTATCTCAGCACCAC
TGTGAAAGAGATGTGCGAAGAAAGCGCCCTCTGAAATTAGCCGGAATATCAATCA
GAATTTGAAGAAATTGAGGGACGCTGGAAGAAGCTCTCCTCCCAGCTGGTTGAGC
ATTGTCAAAAGCTAGAGGAGCAAATGAATAAACTCCGAAAAATTCAG (SEQ ID
NO: 26)

[0176]

[0177] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 43 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 6362-6534)

AATATAAAAGATAGTCTACAACAAAGCTCAGGTCGGATTGACATTATTCATAGCA
AGAAGACAGCAGCATTGCAAAAGTGCAACGCCTGTGGAAAGGGTGAAGCTACAGG
AAGCTCTCTCCCAGCTTGATTTCCAATGGGAAAAAGTTAACAAAATGTACAAGGA
CCGACAAGG (SEQ ID NO: 27)

[0178]

[0179] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 44 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 6535-6682)

GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAGATAT
TTAATCAGTGGCTAACAGAAGCTGAACAGTTTCTCAGAAAGACACAAATTCCTGA
GAATTGGGAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAG (SEQ ID NO: 28)

[0180]

[0181] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 45 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 6683-6834)

드 위치 6683-6858)

GAAGTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAGTGTTCAGAACATTGAATGCAA
CTGGGGAAGAAATAATTCAGCAATCCTCAAAAACAGATGCCAGTATTCTACAGGA
AAAATTGGGAAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGTCTGCAAACAGCTGTCAGAC
AGAAAAAAGAG (SEQ ID NO: 36)

[0182]

[0183] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 46 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 6859-7006)

GCTAGAAGAACAAGAAATATCTTGTTCAGAAATTTCAAAGAGATTAAATGAATTT
GTTTTATGGTTGGAGGAAGCAGATAACATTGCTAGTATCCCACTGAACCTGGAAA
AGAGCAGCAACTAAAAAGAAAGCTTGAGCAAGTCAAG (SEQ ID NO: 29)

[0184]

[0185] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 50 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 7445-7553)

AGGAAGTTAGAAGATCTGAGCTCTGAGTGGAAGGCGGTAAACCGTTTACTTCAAG
AGCTGAGGGCAAAGCAGCCTGACCTAGCTCCTGGACTGACCACTATTGGAGCCT
(SEQ ID NO: 30)

[0186]

[0187] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 51 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 7554-7786)

CTCCTACTCAGACTGTTACTCTGGTGACACAACCTGTGGTTACTAAGGAAACTGCC
ATCTCCAAACTAGAAATGCCATCTTCCTTGATGTTGGAGGTACCTGCTCTGGCAGA
TTTCAACCGGGCTTGACAGAACTTACCGACTGGCTTTCTCTGCTTGATCAAGTTA
TAAAATCACAGAGGGTGATGGTGGGTGACCTTGAGGATATCAACGAGATGATCAT
CAAGCAGAAG (SEQ ID NO: 31)

[0188]

[0189] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 52 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 7787-7904)

GCAACAATGCAGGATTTGGAACAGAGGCGTCCCCAGTTGGAAGAACTCATTACCG
CTGCCCAAAATTTGAAAAACAAGACCAGCAATCAAGAGGCTAGAACAATCATTAC
GGATCGAA (SEQ ID NO: 32)

[0190]

[0191] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 53 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 7905-8116)

TTGAAAGAATTCAGAATCAGTGGGATGAAGTACAAGAACACCTTCAGAACCGGAG
GCAACAGTTGAATGAAATGTTAAAGGATTCAACACAATGGCTGGAAGCTAAGGAA
GAAGCTGAGCAGGTCTTAGGACAGGCCAGAGCCAAGCTTGAGTCATGGAAGGAG
GGTCCCTATACAGTAGATGCAATCCAAAAGAAAATCACAGAAACCAAG (SEQ ID
NO: 33)

[0192]

[0193] 호모 사피엔스 디스트로핀 (DMD), 전사체 변이체 Dp427m, 엑손 55 (NCBI 참조 서열: NM_004006.2의 뉴클레오티드 위치 8272-8461)

GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACAGTTC
CCCCTGGACCTGGAAAAGTTTCTTGCCCTGGCTTACAGAAGCTGAAACAAGTCCA
ATGTCCTACAGGATGCTACCCGTAAGGAAAGGCTCCTAGAAGACTCCAAGGGAGT
AAAAGAGCTGATGAAACAATGGCAA (SEQ ID NO: 34)

[0194]

[0195] 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 15-40개

(예를 들어, 15-40, 15-35, 15-30, 15-25, 15-20, 20-40, 20-35, 20-30, 20-25, 25-40, 25-35, 25-30, 25-28, 28-30, 30-40, 30-32, 32-35, 30-35 또는 35-40개)의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오티드 길이, 임의로 20-35 또는 30개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0196] 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 DMD RNA에 대한 적어도 8개 (예를 들어, 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개)의 연속 뉴클레오티드의 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 DMD RNA의 엑손에 대한 적어도 8개 (예를 들어, 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개)의 연속 뉴클레오티드의 상보성 영역을 포함한다.

[0197] 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 23-34 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 DMD 서열에 대해 적어도 8개 (예를 들어, 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개)의 연속 뉴클레오티드의 상보성 영역을 포함한다.

[0198] 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 22에 제시된 바와 같은 표적 서열 (CTAGAAATGCCATCTTCCTTGATGTTGGAG)에 대해 적어도 8개 (예를 들어, 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개)의 연속 뉴클레오티드의 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 21에 제시된 바와 같은 서열 (CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG)의 적어도 8개 (예를 들어, 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개)의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0199] 일부 실시양태에서, DMD를 표적화하는 데 (예를 들어, 엑손 스킵핑에) 유용한 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 21의 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나는 PMO이다.

[0200] 일부 실시양태에서, C5 위치에서의 핵염기 우라실의 메틸화는 티민을 형성한다는 것이 인지될 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, C5 메틸화 우라실 (또는 5-메틸-우라실)을 갖는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드는 동등하게 티민 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드로서 확인될 수 있다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 서열식별번호: 21에 제시된 바와 같은 올리고뉴클레오티드) 중 어느 하나 내의 티민 염기 (T) 중 어느 1개 이상은 독립적으로 및 임의로 우라실 염기 (U) 일 수 있고/거나 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드 내의 U 중 어느 1개 이상은 독립적으로 및 임의로 T일 수 있다.

[0202] 조성물

[0203] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 복합체 (즉, 복수의 복합체)를 포함하며, 각각의 복합체는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 1개 이상의 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO))에 공유 연결된 항체 (예를 들어, 항-TFR1 항체)를 포함하고, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 복합체의 항체는 표 2 또는 표 3에 제시된 바와 같은 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오티드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는

K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항체는 항-TfR1 Fab이다.

[0205]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 복합체 (즉, 복수의 복합체)를 포함하며, 여기서 각각의 복합체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 를 갖고, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, PMO)를 포함하는 화합물을 포함하고, R^2 에 공유 연결되고, 여기서 R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, 항-TfR1 항체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이다.

[0206]

일부 실시양태에서, 조성물 중 각각의 복합체의 $n1$ 의 값은 독립적으로 및 임의로 1 내지 항체 (R^2) 내의 접합이 요구되거나 표적화되는 아미노산 잔기의 수 (예를 들어, 리신 잔기의 수)까지의 정수이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 각각의 복합체의 $n1$ 의 값은 독립적으로 및 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

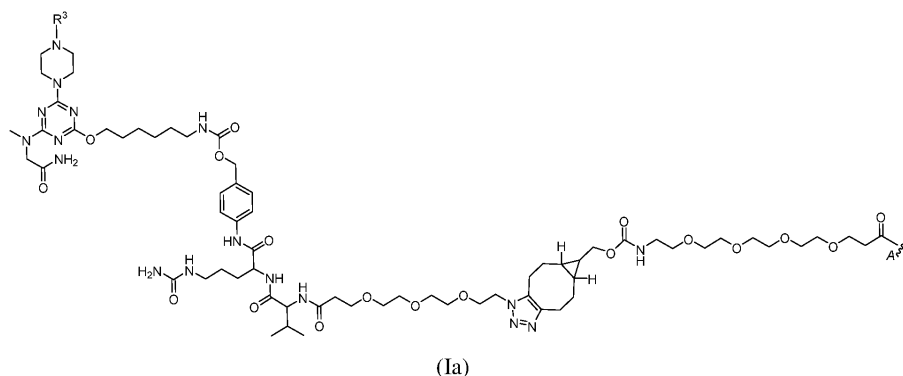
15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 및 27로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 각각의 복합체의 $n1$ 의 값은 독립적으로 및 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 및 26으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 각각의 복합체의 $n1$ 의 값은 독립적으로 및 임의로 1 내지 27, 1 내지 26, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 1 내지 3 범위의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 3, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 26 또는 1 내지 27의 범위이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다.

[0207]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 비접합된 항체 (예를 들어, 미량으로) 및 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 접합된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비접합된 항체는 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 가지며 여기서 $n1$ 은 0인 화합물로서 지칭될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 대상체에게 투여하기 위한 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조의 화합물 (예를 들어, 복합체)을 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 기를 포함하고, R^2 는 항체를 포함하고, $n1$ 은 독립적으로 각각의 화합물 (예를 들어, 복합체)에서의 R^1 의 경우의 개수를 반영하는 0 이상의 정수이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 가지며 여기서 $n1$ 은 0인 화합물의 분율은 조성물 중 상기 구조에 대해 $n1$ 이 1 이상인 모든 화합물과 비교하여 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.1% 미만, 0.05% 미만 또는 0.01% 미만이다.

[0208]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며, 여기서 본원에 제공된 조성물의 복합체에서 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:



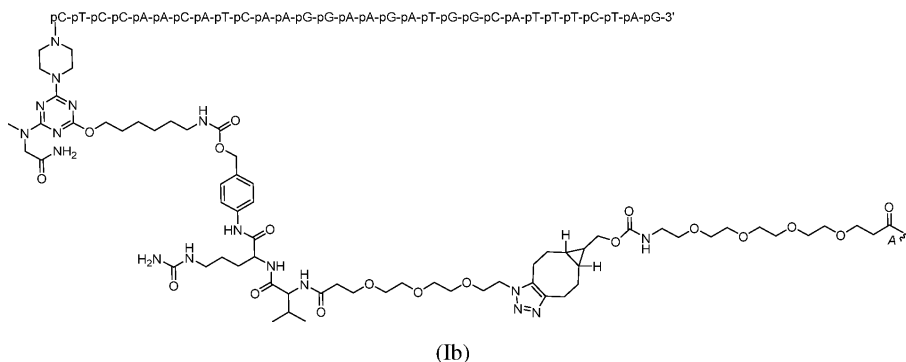
[0209]

[0210]

여기서 R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이고; R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도

15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며 여기서 n1은 0인 복합체를 포함한다.

[0211] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며, 여기서 본원에 제공된 조성물의 복합체에서 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:

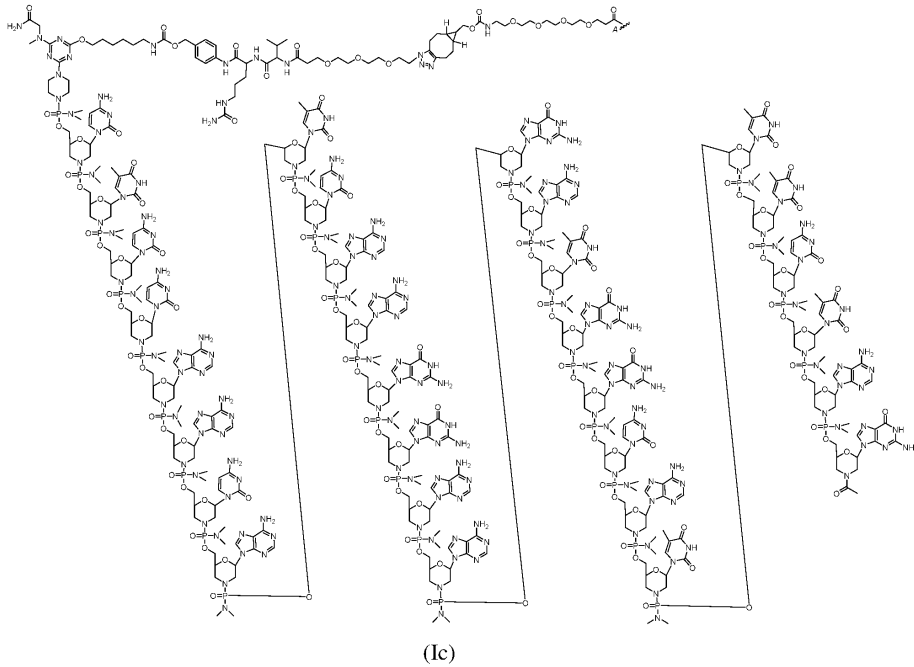


[0212]

[0213] 여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고, R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위

를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며 여기서 n1은 0인 복합체를 추가로 포함한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며, 여기서 본원에 제공된 조성물의 복합체에서 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



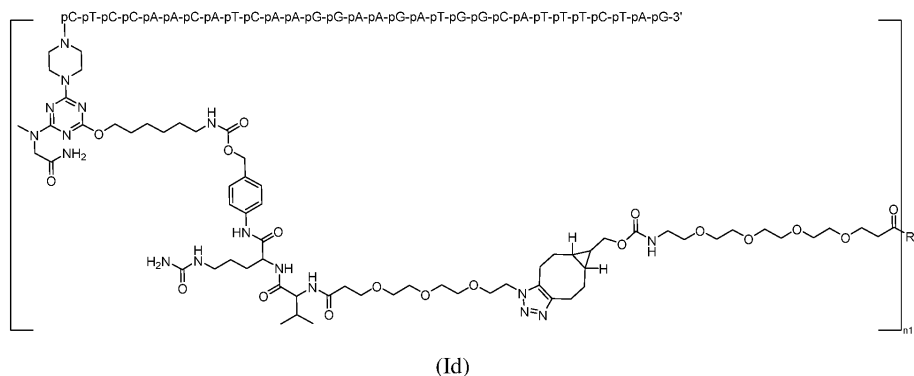
[0215]

[0216]

R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포

함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): [R¹]_{n1}-R²의 구조를 포함하며 여기서 n1은 0인 복합체를 추가로 포함한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (Id)의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며:

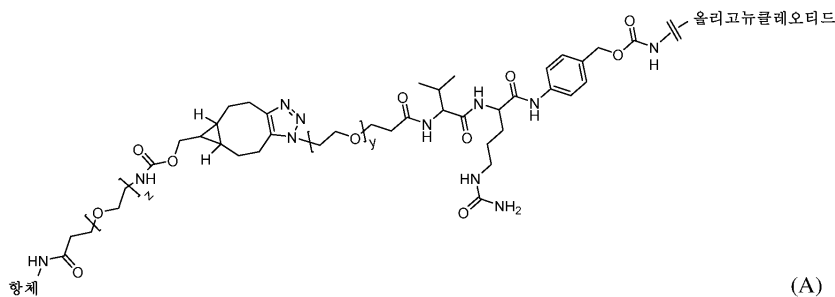


[0218]

[0219] 여기서 -p는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미데이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고; 여기서 R²는 표 2로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함하고, 임의로 여기서 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고, 추가로 임의로 여기서 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고; 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 대괄호에 의해 둘러싸인 기의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 대괄호에 의해 둘러싸인 기의 각각의 경우는 항체 (예를 들어, Fab)의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오티드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체 (예를 들어, Fab)의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R¹에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오티드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R²는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바

와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 1 이상의 정수이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 n1이 0인 복합체를 추가로 포함한다.

[0220] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 하기 화학식의 구조를 포함하며:



[0221]

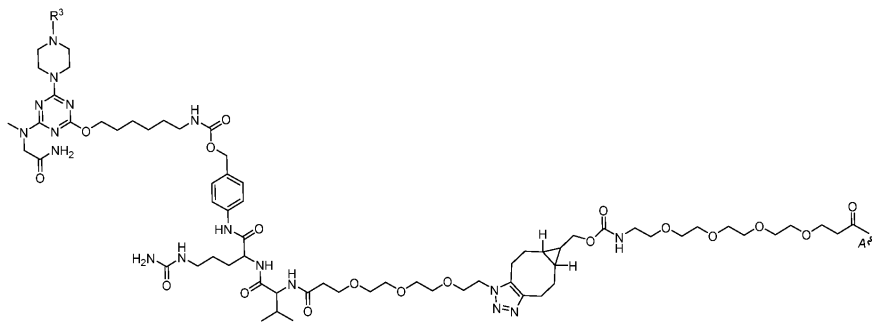
[0222]

여기서 y는 0-15 (예를 들어, 3)이고, z는 0-15 (예를 들어, 4)이다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, 표 2에 제공된 항-TfR1 항체)이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 PMO이고, 서열식별번호: 21의 염기 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조에서 항체에 인접하여 제시된 아미드는 항체의 아민, 예컨대 리신 엡실론 아민과의 반응으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 PMO의 5' 단부에 공유 연결된 항-TfR1 Fab를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R¹에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에

서, 항-TfR1 항체는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv이다.

[0223]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며, 여기서 본원에 제공된 조성물의 복합체에서 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:



(Ia)

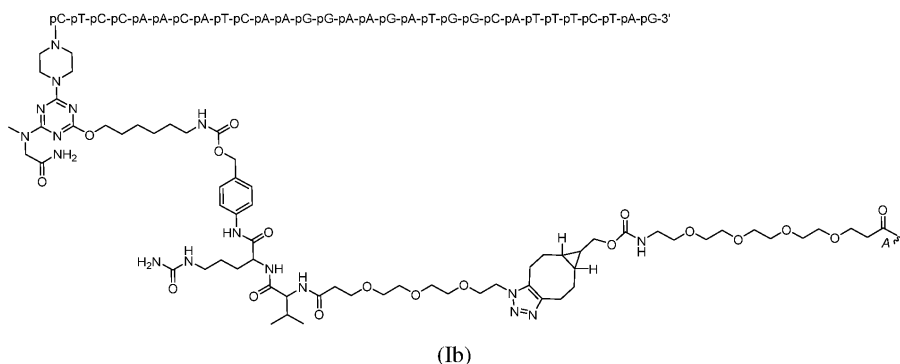
[0224]

[0225]

여기서 R^3 은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이고; R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 $n1$ 은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서

열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 는 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며 여기서 n1은 0인 복합체를 포함한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며, 여기서 본원에 제공된 조성물의 복합체에서 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:



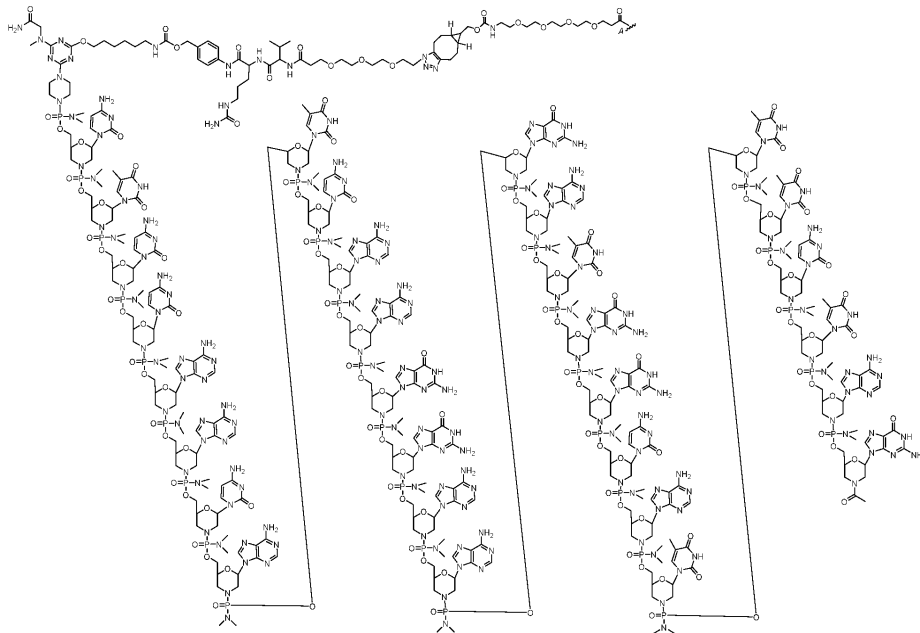
[0227]

[0228] 여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고, R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어

지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Fab 단편인 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며 여기서 n1은 0인 복합체를 추가로 포함한다.

[0229]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체를 포함하며, 여기서 본원에 제공된 조성물의 복합체에서 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



(Ic)

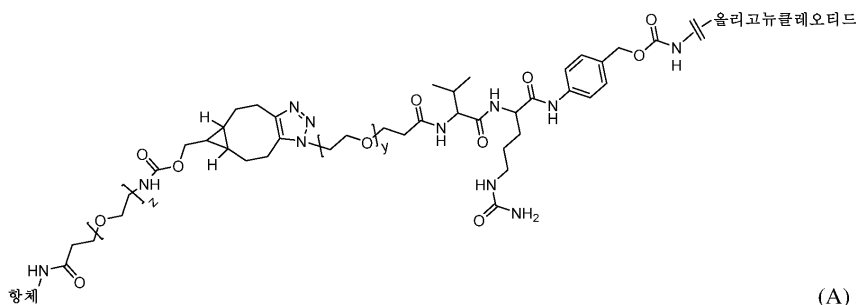
[0230]

[0231]

R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 각각의 복합체에서의 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 정수 (예를 들어, 1 이상)이고, 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다.

와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^2 는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (예를 들어, Fab)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 복합체에서 n1은 독립적으로 정수 (예를 들어, 1-27, 1-26, 1-10, 1-5 또는 1-3 범위의 정수)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 10 (예를 들어, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 3-10, 3-5 또는 5-10)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 n1이 0인 복합체를 추가로 포함한다.

[0235] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 하기 구조를 포함하며:

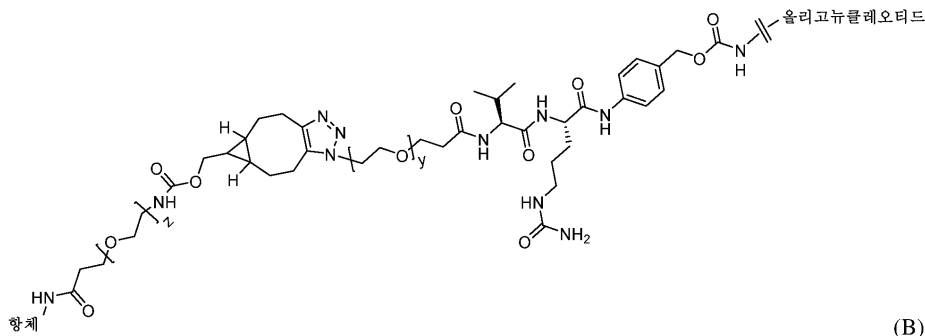


[0236]

[0237] 여기서 y는 0-15 (예를 들어, 3)이고, z는 0-15 (예를 들어, 4)이다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-TfR1 항체 (예를 들어, 표 2에 제공된 항-TfR1 항체)이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 PMO이고, 서열식별번호: 21의 염기 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조에서 항체에 인접하여 제시된 아미드는 항체의 아민, 예컨대 리신 앵실론 아민과의 반응으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 복합체는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 PMO의 5' 단부에 공유 연결된 항-TfR1 Fab를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53)의 위치 4에서의 K 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결

정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하고/거나; 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고/거나 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하고/거나 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% (예를 들어, 적어도 95%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고/거나 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 또는 Fv이다.

[0238] 본원에 개시된 각각의 조성물에서, 조성물의 복합체 (예를 들어, 화학식 (I): $[R^1]_n-R^2$ 의 구조를 포함하는 복합체, 예컨대 각각의 R^1 이 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 기를 포함하는 복합체; 화학식 (Id)의 구조를 포함하는 복합체; 또는 화학식 (A)의 구조를 포함하는 복합체)는 화학식 (B)에 제시된 입체화학을 갖는 구조를 포함할 수 있으며:



[0239]

[0240] 여기서 y는 0-15 (예를 들어, 3)이고, z는 0-15 (예를 들어, 4)이다. 화학식 (B)에 제시된 입체화학은 본원에 제공된 임의의 화학식 또는 구조 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (A))의 상응하는 부분에 적용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0241]

일부 실시양태에서, 복합체 (즉, 복수의 복합체)를 포함하는 조성물은 본원에 기재된 방법에 적합한 방식으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 근육-표적화 복합체를 포함하는 조성물은 분해를 최소화하거나, 전달 및/또는 (예를 들어, 및) 흡수를 용이하게 하거나, 또는 제제 중 복합체에 또 다른 유익한 특성을 제공하는 제제를 사용하여 대상체에게 전달된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 복합체 (예를 들어, Fab와 공유 연결된 PMO를 포함하는 복수의 복합체)를 포함하는 조성물은 히스티딘 및/또는 수크로스과 함께 제제화된다. 일부 실시양태에서, 근육-표적화 복합체 (예를 들어, Fab와 공유 연결된 PMO를 포함하는 복합체)를 포함하는 조성물은 수용액 중 히스티딘 및/또는 수크로스과 함께 제제화된다. 일부 실시양태에서, 복수의 복합체, 히스티딘 및 수크로스를 포함하는 조성물은 (예를 들어, 저장을 위해) 동결건조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 동결건조된 조성물은 대상체에게 투여하기 위해 (예를 들어, 물로) 재구성될 수 있다. 조성물 (예를 들어, 수용액 또는 동결건조된 조성물)은 대상체에게 표적 세포의 바로 옆 환경으로 또는 전신으로 투여되는 경우에, 충분한 양의 복합체가 표적 근육 세포에 진입하도록 적합하게 제조될 수 있다.

[0242]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 복합체를 포함하며, 여기서 그의 제제 중 복합체의 농도는 복합체 1-50 mg/mL, 임의로 10-50 mg/mL 또는 20-35 mg/mL (예를 들어, 1-10 mg/mL, 10-15 mg/mL, 15-20 mg/mL, 20-22 mg/mL, 22-24 mg/mL, 24-26 mg/mL, 24-25 mg/mL, 25-26 mg/mL, 22-25 mg/mL, 25-27 mg/mL, 27-29 mg/mL, 29-30 mg/mL, 25-30 mg/mL, 29-31 mg/mL, 30-31 mg/mL, 31-32 mg/mL, 30-32 mg/mL, 32-33 mg/mL, 32-35 mg/mL, 30-35 mg/mL, 35-40 mg/mL, 40-45 mg/mL, 45-50 mg/mL), 임의로 대략 25 mg/mL (예를 들어, 25 mg/mL) 또는 대략 30 mg/mL (예를 들어, 30 mg/mL)이다.

- [0243] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 어느 하나 또는 복수의 복합체는 수용액 중 히스티딘 (예를 들어, L-히스티딘) 및 수크로스와 함께 또는 동결건조된 형태 (예를 들어, 동결건조된 분말)로 제제화된다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 어느 하나 또는 복수의 복합체는 수용액 중 히스티딘 (예를 들어, L-히스티딘) 및 수크로스와 함께 제제화된다. 일부 실시양태에서, 히스티딘 (예를 들어, L-히스티딘)은 수용액 중에 10-50 mM, 10-20 mM, 20 mM 내지 30 mM 또는 20 mM 내지 40 mM, 예를 들어 20-22 mM, 22-24 mM, 24-25 mM, 25-26 mM, 24-26 mM, 26-27 mM, 24-27 mM, 27-28 mM, 28-29 mM, 29-30 mM, 27-30 mM, 대략 22-27 mM, 대략 23-26 mM, 대략 24-26 mM, 대략 26-28 mM, 대략 28-30 mM, 대략 30-32 mM, 대략 32-35 mM, 대략 35-40 mM, 40-45 mM, 45-50 mM의 범위, 대략 25 mM 또는 임의로 25 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로스는 수용액 중에 부피당 5 중량% 내지 15 중량% (w/v%), 예를 들어 8-15% w/v%, 9-15% w/v%, 9-11% w/v%, 9.5-11% w/v%의 범위, 또는 예를 들어 5-6 w/v%, 6-7 w/v%, 7-8 w/v%, 8-9 w/v%, 9-10 w/v%, 10-11 w/v%, 11-12% w/v%, 10-12 w/v%, 12-13% w/v%, 13-14% w/v%, 12-14 w/v%, 14-15 w/v% 또는 8-12 w/v% 범위의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수크로스는 수용액 중에 8-12 w/v%의 범위 (예를 들어, 10 w/v%)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 수용액은 5.0 내지 7.0, 예를 들어 5.0-5.2, 5.2-5.4, 5.4-5.6, 5.6-5.8, 5.8-6.0, 5.9-6.0, 5.9-6.1, 6.0-6.1; 예를 들어 5.5 내지 6.5 범위의 pH 또는 예를 들어 5.5-5.8, 5.8-6.0, 5.9-6.1, 6.0-6.1, 6.0-6.2, 6.2-6.4, 6.4-6.5, 6.5-6.7, 6.7-6.8, 6.8-6.9, 6.9-7.0, 7.0-7.1 또는 5.8-6.2의 pH 범위를 갖는다. 일부 실시양태에서, 수용액은 5.8-6.2 범위 (예를 들어, 5.8-6.0, 5.8-6.1, 5.9-6.1)의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 수용액은 5.9-6.2 범위의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 수용액은 6.0-6.1 범위 (예를 들어, 약 6.0 또는 6.0)의 pH를 갖는다.
- [0245] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 (예를 들어, 수용액) 중 어느 하나는 하나 또는 복수의 복합체, 히스티딘 및 수크로스를 포함하며, 여기서 히스티딘 (예를 들어, L-히스티딘)은 조성물 (예를 들어, 수용액) 중에 25 mM의 농도로 존재하고, 여기서 수크로스는 조성물 (예를 들어, 수용액) 중에 10 w/v%의 농도로 존재하고, 여기서 조성물 (예를 들어, 수용액)은 pH 약 6.0 (예를 들어, 6.0, 5.9-6.1)이다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 (예를 들어, 수용액) 중 어느 하나는 하나 또는 복수의 복합체, 히스티딘 및 수크로스를 포함하며, 여기서 히스티딘 (예를 들어, L-히스티딘)은 수용액 중에 25 mM의 농도로 존재하고, 여기서 수크로스는 수용액 중에 10 w/v%의 농도로 존재하고, 여기서 pH는 약 6.0 (예를 들어, 6.0, 5.9-6.1)이고, 제제 중 복합체의 농도는 10-50 mg/ml 또는 20-35 mg/mL (예를 들어, 1-10 mg/mL, 10-15 mg/mL, 15-20 mg/mL, 20-22 mg/mL, 22-24 mg/ml, 24-26 mg/ml, 22-25 mg/mL, 25-27 mg/mL, 27-29 mg/mL, 29-31 mg/ml, 29-30 mg/mL, 30-31 mg/ml, 31-32 mg/ml, 25-30 mg/mL, 30-32 mg/mL, 32-35 mg/mL, 30-35 mg/mL, 35-40 mg/mL, 40-45 mg/mL, 45-50 mg/mL), 임의로 25 mg/mL 또는 30 mg/mL이다.
- [0247] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 수크로스를 포함하는 수용액 중에 제제화된다. 일부 실시양태에서, 수크로스는 적어도 부분적으로 동결건조보호제로서의 역할을 한다. 일부 실시양태에서, 수크로스는 식물, 예를 들어 풀, 과일 또는 채소 (예를 들어, 뿌리 채소) 공급원 (예를 들어, 비트 (예를 들어, 사탕무, 예를 들어 사카룸 종(Saccharum spp.)), 사탕수수 (예를 들어, 베타 불가리스(Beta vulgaris)), 대추, 사탕 단풍나무, 단수수, 사과, 오렌지, 당근, 당밀, 단풍나무 시럽, 옥수수 감미제) 또는 동물 제품 (예를 들어, 꿀)으로부터의 것이다. 일부 실시양태에서, 수크로스는 비트 또는 사탕수수 (예를 들어, 비트 수크로스, 사탕수수 수크로스)로부터의 것이다. 일부 실시양태에서, 수크로스 이외의 다른 동결건조보호제, 예를 들어 트레할로스, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐 피롤리돈이 사용될 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 붕괴 온도 조절제 (예를 들어, 텍스트란, 피콜 또는 젤라틴)가 조성물 중에 제공될 수 있다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 (예를 들어, 수성 형태)의 수용액을 동결건조시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생산된 생성물 (예를 들어, 본원에 기재된 동결건조 조성물)이 제공된다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 조성물은 의도된 투여 경로에 적합하도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하 투여를 포함한다. 전형적으로, 투여 경로는 정맥내 또는 피하이다.
- [0250] 사용 / 치료 방법
- [0251] 본원에 기재된 바와 같은 분자 페이로드 (예를 들어, 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO))에 공유 연결된 항-TfR1 항체 (예를 들어, Fab)를 포함하는 복합체는 디스트로핀병증, 예를 들어 뒤시엔느 근육 이영양증을 갖는 대상체를 치료하는 데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 복합체는 올

리고뉴클레오타이드, 예를 들어 돌연변이된 DMD 대립유전자로부터 발현된 mRNA의 엑손 스킵핑을 용이하게 하는 올리고뉴클레오타이드인 분자 페이로드를 포함한다.

[0252] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체, 비-인간 영장류 대상체, 설치류 대상체 또는 임의의 적합한 포유동물 대상체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 뒤시엔느 근육 이영양증 또는 다른 디스트로핀병증을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 돌연변이된 DMD 대립유전자를 가지며, 이는 프레임시프트 돌연변이를 유발하고 부적절한 RNA 스플라이싱/프로세싱을 유도하는 DMD 엑손 내의 적어도 1개의 돌연변이를 임의로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 중증 디스트로핀병증의 증상, 예를 들어 근육 위축 또는 근육 손실을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 크레아틴 포스포키나제 (CK)의 혈청 농도의 무증상 증가 및/또는 (예를 들어, 및) 미오글로빈뇨를 동반한 근육 경련을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 진행성 근육 질환, 예컨대 뒤시엔느 또는 베커 근육 이영양증 또는 DMD-연관 확장성 심근병증 (DCM)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 디스트로핀병증의 증상을 앓고 있지 않다.

[0253] 일부 실시양태에서, 대상체는 엑손 51 스킵핑을 적용할 수 있는 DMD 유전자 내의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 복합체는 엑손 51 스킵핑을 적용할 수 있는 DMD 유전자 내의 돌연변이를 갖는 대상체를 치료하는 데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 복합체는 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 돌연변이된 DMD 유전자 (예를 들어, 엑손 51 스킵핑을 적용할 수 있는 돌연변이된 DMD 유전자)로부터 코딩되는 프리-mRNA에서와 같이, 프리-mRNA의 엑손 51의 스킵핑을 용이하게 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0254] 본 개시내용의 측면은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 복합체를 투여하는 것을 수반하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분자 페이로드에 공유 연결된 근육-표적화제를 포함하는 복합체를 포함하는 제약 조성물의 유효량이 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량은 대상체에게 대상체 kg당 복합체의 올리고뉴클레오타이드 5 mg 내지 100 mg (예를 들어, 5 mg 내지 100 mg, 5 mg 내지 80 mg, 5 mg 내지 50 mg, 5 mg 내지 40 mg, 5 mg 내지 30 mg, 5 mg 내지 20 mg, 10 mg 내지 60 mg, 10 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 40 mg, 10 mg 내지 30 mg 또는 30 mg 내지 60 mg)을 제공한다.

[0255] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 복합체를 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 볼루스로서의 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입에 의한 정맥내 투여를 포함할 수 있는 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정맥내 투여는 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활막내 또는 척수강내 경로에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 형태, 수성 형태 또는 액체 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 또는 액체 형태는 네블라이징되거나 동결건조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 네블라이징되거나 동결건조된 형태는 수성 또는 액체 용액으로 재구성될 수 있다.

[0256] 정맥내 투여를 위한 조성물은 다양한 담체, 예컨대 식물성 오일, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 에틸 락테이트, 에틸 카르보네이트, 이소프로필 미리스테이트, 에탄올 및 폴리올 (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등)을 함유할 수 있다. 정맥내 주사의 경우, 수용성 항체는 점적 방법에 의해 투여될 수 있으며, 이에 의해 항체 및 생리학상 허용되는 부형제를 함유하는 제약 제제가 주입된다. 생리학상 허용되는 부형제는, 예를 들어 5% 텍스트로스, 0.9% 염수, 링거액 또는 다른 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 근육내 제제, 예를 들어 항체의 적합한 가용성 염 형태의 멸균 제제는 제약 부형제, 예컨대 주사용수, 0.9% 염수 또는 5% 글루코스 용액 중에 용해되어 투여될 수 있다.

[0257] 일부 실시양태에서, 분자 페이로드에 공유 연결된 근육-표적화제를 포함하는 복합체를 포함하는 제약 조성물은 부위-특이적 또는 국부 전달 기술을 통해 투여된다. 이들 기술의 예는 복합체의 이식가능한 데포 공급원, 국부 전달 카테터, 부위 특이적 담체, 직접 주사 또는 직접 적용을 포함한다.

[0258] 일부 실시양태에서, 분자 페이로드에 공유 연결된 근육-표적화제를 포함하는 복합체를 포함하는 제약 조성물은 대상체에게 치료 효과를 부여하는 유효 농도로 투여된다. 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 바와 같이, 질환의 중증도, 치료될 대상체의 고유한 특징, 예를 들어 연령, 신체 상태, 건강 또는 체중, 치료 지속기간, 임의의 공동 요법의 성질, 투여 경로 및 관련 인자에 따라 달라진다. 이들 관련 인자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 단지 상용 실험으로 다루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효 농도는 환자에게 안전한 것으로 간주되는 최대 용량이다. 일부 실시양태에서, 유효 농도는 최대 효능을 제공하는 가능한 최저 농도일 것이다.

[0259] 경험적 고려사항, 예를 들어 대상체에서의 복합체의 반감기는 일반적으로 치료에 사용되는 제약 조성물의 농도의 결정에 기여할 것이다. 투여 빈도는 치료 효능을 최대화하도록 실험적으로 결정되고 조정될 수 있다.

- [0260] 치료의 효능은 임의의 적합한 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료의 효능은 디스트로핀 병증과 연관된 증상, 예를 들어 근육 위축 또는 근육 약화의 관찰의 평가에 의해, 대상체의 자기-보고 결과, 예를 들어 이동성, 자기-관리, 통상의 활동, 통증/불편감 및 불안/우울증의 측정을 통해, 또는 삶의 질 지표, 예를 들어 수명에 의해 평가될 수 있다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 분자 페이로드에 공유 연결된 근육-표적화제를 포함하는 복합체를 포함하는 제약 조성물은 표적 유전자의 활성 또는 발현을 대조군, 예를 들어 치료 전 유전자 발현의 기준선 수준에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 조정하기에 충분한 유효 농도로 대상체에게 투여된다.
- [0262] 분석 방법
- [0263] 일부 측면에서, 각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체의 약물 대 항체 비(DAR) 범위를 결정하는 방법으로서, (i) 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계; (ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계; (iii) 질량 분광측정법을 통해 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 질량을 결정하는 단계; 및 (iv) 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 DAR 범위를 결정하는 단계를 포함하며; 여기서 항체의 질량 플러스 n1개의 부분적 링커의 질량에 상응하는 질량 분광측정법에 의해 검출된 질량은 n1의DAR을 나타내고, 여기서 n1은 1 이상의 정수인 방법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체를 분석하는 방법으로서, (i) 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 항체는 무손상으로 남아있는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계; (ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계; (iii) (ii)에서 수득된 복합체의 항체를 프로테아제로 소화시켜 항체의 단편을 수득하는 단계; 및 (iv) 질량 분광측정법을 통해 단계 (iii)에서 수득된 항체의 단편의 질량을 결정하여 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 단편을 확인하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 연결 부위는 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함) 및 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 예를 들어, 일부 실시양태

에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 복합체는 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 위치 4에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위 및 위치 6에서의 K에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80% (예를 들어, 80%-98%, 80%-95%, 80%-90%, 85%-98%, 85%-95%, 85%-90%, 90%-98% 또는 90%-95%)는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYEKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역은 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15% (예를 들어, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-40%, 20%-30% 또는 30%-40%)는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된다.

[0265] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체에서, 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체에서, 항체는 서열식별번호: 37, 43 또는 48에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 38, 44 또는 49에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 39, 45 또는 50에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 40, 46, 51에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 41 또는 47에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 42 또는 52에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체이다.

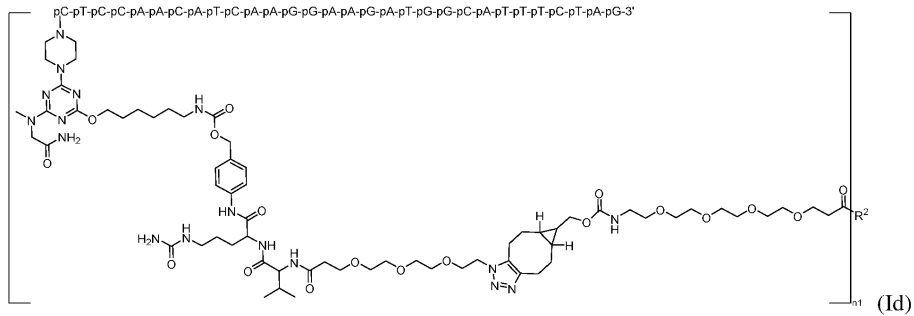
[0267] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체에서, 항-TfR1 항체는 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서, 올리고뉴클레오타이드는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체에서, VH는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나; VL은 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체에서, 중쇄는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나; 경쇄는 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0268] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서, 단계 (i)의 절단은 파파인으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (iii)의 소화는 키모트립신으로 수행된다.

[0269] 실시예

[0270] 실시예 1. DMD 환자 근관에서의 항-TfR1 접합체의 엑손-스킵핑 활성화

[0271] 본 연구는 DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드 (올리고)에 발린-시트룰린 서열을 포함하는 링커를 통해 (리신 접합을 통해) 공유 연결된 표 2에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 항-TfR1 Fab를 포함하는 접합체의 엑손-스킵핑 활성을 평가하였다. DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드는 PMO이고, 서열식별번호: 21의 염기 서열을 포함한다. 접합체는 하기의 구조를 포함하며:



여기서 R²는 표 2에 제시된 항-TfR1 Fab이고, 여기서 각각의 접합체에서 n1은 독립적으로 1-5의 정수이다.

엑손 52 결실을 보유하는 불멸화된 인간 근모세포를 해동시키고, 프로모셀 골격 세포 성장 배지 (5% FBS 및 1x Pen-Strep 함유) 중에 넣어 1 x 10⁶ 개 세포/플라스크의 밀도로 시딩하고, 전면생장물로 성장하도록 하였다. 전면생장되면, 세포를 트립신처리하고, 원심분리를 통해 펠렛화하고, 신선한 프로모셀 골격 세포 성장 배지 중에 재현탁시켰다. 세포 수를 계수하고, 세포를 매트릭셀-코팅된 96-웰 플레이트에 50k개 세포/웰의 밀도로 시딩하였다. 세포를 24시간 동안 회복되도록 하였다. 성장 배지를 흡인하고 혈청이 없는 분화 배지로 교체함으로써 세포가 분화되도록 유도하였다. 이어서, 세포를 10 μM 올리고뉴클레오타이드의 농도의 DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드 (항체에 공유 연결되지 않음 - "네이키드")로 처리하거나 또는 10 μM 올리고뉴클레오타이드 증가물의 최종 농도로의 접합체로 처리하였다. 세포를 시험 물품과 함께 10일 동안 인큐베이션한 다음, 96 웰 플레이트로부터 총 RNA를 수거하였다. 총 RNA 75 ng에 대해 cDNA 합성을 수행하고, 돌연변이 특이적 PCR을 수행하여 각각의 세포 유형에서 엑손 51 스킵핑의 정도를 평가하였다. 돌연변이-특이적 PCR 생성물을 4% 아가로스 겔 상에서 실행하고, SYBR 골드를 사용하여 가시화하였다. 밀도측정법을 사용하여 스킵핑된 앰플리콘 및 스킵핑되지 않은 앰플리콘의 상대량을 계산하고, 엑손 51 스킵핑된 앰플리콘을 존재하는 앰플리콘의 총량으로 나눈 비로서 엑손 스킵핑을 결정하였다:

$$\% \text{엑손 스킵핑} = \frac{\text{스킵핑된 앰플리콘}}{(\text{스킵핑된 앰플리콘} + \text{스킵핑되지 않은 앰플리콘})} * 100$$

결과는 접합체가 환자 근관에서 항체에 공유 연결되지 않은 동일한 DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 증진된 엑손 스킵핑을 유발하였다는 것을 입증한다 (도 1a). 이는 항-TfR1 Fab (예를 들어, 표 2에 제시된 바와 같은 서열을 가짐)가 접합체의 근육 세포 내로의 세포 내재화를 용이하게 하여 근육 세포에서 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드의 활성을 유발하였다는 것을 나타낸다.

추가적으로, 세포를 2.5 μM (저), 5 μM (중간) 또는 10 μM (고) 올리고뉴클레오타이드 증가물의 최종 농도로의 항-TfR1 Fab-올리고 접합체로 처리하였다. 엑손 51-스킵핑 데이터가 도 1b에 제시된다. 결과는 접합체가 DMD 환자 근관에서 용량 의존성 엑손 51 스킵핑을 유발하였다는 것을 입증한다.

실시예 2. 시노몰구스 원숭이에서의 생체내 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체의 엑손 스킵핑 활성

실시예 1에 기재된 항-TfR1-올리고 접합체를 건강한 비-인간 영장류에서 생체내 그의 엑손 스킵핑 활성에 대해 시험하였다. 나이브 수컷 시노몰구스 원숭이 (군당 n= 4-5마리)에게 제1일 및 제8일에 2회 용량의 비히클, 30 mg/kg 네이키드 올리고 (즉, 항체에 공유 연결되지 않음) 또는 DMD 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드 (30 mg/kg 올리고 증가물)에 공유 연결된 122 mg/kg 항-TfR1 Fab를 정맥내 주입을 통해 투여하였다. 동물을 희생시키고, 제1 용량이 투여된 지 2주 또는 4주 후에 조직을 수거하였다. 프로메가 맥스웰(Promega Maxwell)® RSC 기기를 사용하여 조직 샘플로부터 총 RNA를 수집하고, q스크립트 cDNA 슈퍼믹스(qScript cDNA SuperMix)를 사용하여 cDNA 합성을 수행하였다. 종점 PCR을 사용하여 엑손 51 스킵핑의 평가를 수행하였다.

PCR 생성물의 모세관 전기영동을 사용하여 엑손 스킵핑을 평가하고, % 엑손 51 스킵핑을 하기 식을 사용하여 계산하였다:

$$\% \text{엑손 스킵핑} = \frac{\text{스킵핑된 밴드의 몰농도}}{\text{스킵핑된 밴드의 몰농도} + \text{스킵핑되지 않은 밴드의 몰농도}} * 100$$

계산된 엑손 51 스킵핑 결과가 표 4에 제시된다.

[0283] 표 4. 시노물구스 원숭이 디스트로핀에서의 디스트로핀의 엑손 51 스킵핑

시간	2주			4주	
	비히클	올리고 단독 ^a	접합체	올리고 단독 ^a	접합체
접합체 용량 ^b	0	n/a	122	n/a	122
올리고 단독 용량 ^c	0	30	30	30	30
사두근 ^d	0.00 (0.00)	1.216 (1.083)	4.906 (3.131)	0.840 (1.169)	1.708 (1.395)
횡격막 ^d	0.00 (0.00)	1.891 (2.911)	7.315 (1.532)	0.717 (1.315)	9.225 (4.696)
심장 ^d	0.00 (0.00)	0.043 (0.096)	3.42 (1.192)	0.00 (0.00)	4.525 (1.400)
이두근 ^d	0.00 (0.00)	0.607 (0.615)	3.129 (0.912)	1.214 (1.441)	4.863 (3.881)
전경골근 ^d	0.00 (0.00)	0.699 (0.997)	1.042 (0.685)	0.384 (0.615)	0.816 (0.915)
비복근 ^d	0.00 (0.00)	0.388 (0.573)	2.424 (2.329)	0.00 (0.00)	5.393 (2.695)

[0284]

[0285] ^a올리고 = 올리고뉴클레오타이드.

[0286] ^b접합체 용량은 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체의 mg/kg으로서 열거된다.

[0287] ^c올리고 용량은 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 용량과 등가인 올리고뉴클레오타이드의 mg/kg으로서 열거된다.

[0288] ^d엑손 스킵핑 값은 괄호 안의 표준 편차를 갖는 평균 % 엑손 51 스킵핑 (n=5)이다.

[0289] 조직 올리고뉴클레오타이드 (올리고) 축적은 올리고뉴클레오타이드 서열에 대해 상보적인 프로브에 의한 혼성화 ELISA를 사용하여 정량화하였다. 표준 곡선을 생성하고, 표준 곡선의 선형 회귀로부터 올리고뉴클레오타이드 수준 (ng/g)을 유도하였다. 올리고뉴클레오타이드는 비접합된 올리고뉴클레오타이드 (항체에 공유 연결되지 않음)의 투여와 비교하여 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체의 투여 후에 더 높은 수준으로, 평가된 모든 조직에 분포되었다. 비접합된 올리고뉴클레오타이드의 정맥내 투여는 제1 용량이 투여된 지 2주 및 4주 후에 평가된 모든 조직에서 배경 수준에 근접한 올리고뉴클레오타이드의 수준을 유발하였다. 접합체의 투여는 제1 투여 2주 후에 심장>횡격막>이두근>사두근>비복근>전경골근의 순위 순서로, 평가된 조직에 걸친 올리고뉴클레오타이드의 분포를 유발하였다.

[0290] 조직 농도의 지속기간을 또한 평가하였다. 올리고뉴클레오타이드 수준은 모든 조직에서 투여 4주 후에 검출가능하였다 (표 5). 이는 표 2에 제시된 항-TfR1 Fab가 생체내에서 접합체의 근육 세포 내로의 세포 내재화를 가능하게 하여 근육 세포에서 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드의 활성을 유발하였다는 것을 나타낸다.

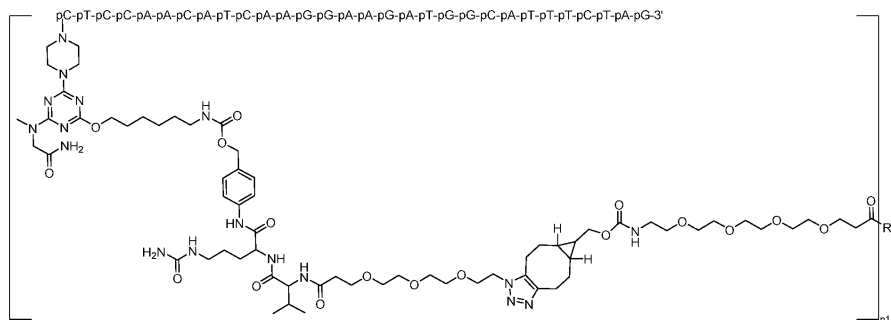
표 5. 시노물구스 원숭이에서의 DMD 엑손 51 스킵핑 올리고뉴클레오타이드의 조직 분포

시간	2주			4주	
군	비히클	올리고 단독 ^a	접합체	올리고 단독 ^a	접합체
접합체 용량 ^b	0	n/a	122	n/a	122
올리고 단독 용량 ^c	0	30	30	30	30
사두근 ^d	0 (59.05)	696.8 (868.15)	2436 (954.0)	197 (134)	682 (281)
횡격막 ^d	0± (144.3)	580.02 (360.11)	6750 (2256)	60 (120)	3131 (1618)
심장 ^d	0 (396.03)	1449 (1337)	27138 (6315)	943 (1803)	30410 (9247)
이두근 ^d	0 (69.58)	615.63 (335.17)	2840 (980.31)	130 (80)	1326 (623)
전경골근 ^d	0 (76.31)	564.71 (327.88)	1591 (253.50)	169 (110)	1087 (514)
비복근 ^d	0 (41.15)	705.47 (863.75)	2096 (474.04)	170 (69)	1265 (272)

^a 올리고 = 올리고뉴클레오타이드.^b 접합체 용량은 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체의 mg/kg으로서 열거된다.^c 올리고 용량은 올리고뉴클레오타이드 또는 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체 용량과 등가인 올리고뉴클레오타이드의 mg/kg으로서 열거된다^d 올리고 값은 괄호 안의 표준 편차를 갖는 ng/g으로서의 조직 중 올리고뉴클레오타이드의 평균 농도 (n=5)이다.

실시예 3. 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체 내의 올리고뉴클레오타이드의 접합 부위를 결정하기 위한 펩티드 맵핑

디스트로핀 (DMD) 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드에 발린-시트룰린 서열을 포함하는 링커를 통해 (리신 접합을 통해) 공유 연결된 표 3에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 항-TfR1 Fab를 포함하는 항-TfR1 접합체의 접합 부위를 결정하기 위해 펩티드 맵핑을 수행하였다. 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이고, 서열식별번호: 21의 염기 서열을 포함한다. 접합체는 하기의 구조를 포함하며:



(Id)

여기서 R²는 표 3에 제시된 항-TfR1 Fab이고, 여기서 각각의 접합체에서 n1은 독립적으로 1-5의 정수이다.

[0301] 파파인 소화

[0302] 파파인으로의 소화에 의해 올리고뉴클레오타이드를 항-TfR1 접합체로부터 절단하였다. 써모 사이언티픽(Thermo Scientific) 고정화된 파파인 (P/N: 20341)을 소화 전 4 mL의 새로 제조된 파파인 활성화 완충제 (20 mM 인산나트륨, 10 mM EDTA, 20 mM 시스테인, pH 7.0)에 0.5 mL의 50% 슬러리를 첨가함으로써 활성화시켰다. 파파인 수지를 철저히 혼합하고, 3000 rcf로 5분 동안 원심분리하여 수지를 침강시켰다. 상청액을 버리고, 세척을 2회 반복하였다. 2회 세척 후, 파파인을 250 μ L 파파인 활성화 완충제의 첨가에 의해 50% 슬러리로 재현탁시켰다. 항-TfR1 접합체를 써모 사이언티픽 제바 탈염 칼럼 (P/N: 89882)을 사용하여 파파인 소화 완충제 (20 mM 인산나트륨, 10 mM EDTA, pH 7.0)로 완충제 교환하였다. 접합체를 첨가하기 전에 칼럼을 0.3 mL 완충제로 3회 평형화시켰다. 적어도 8 mg/mL의 농도의 40 μ L의 접합체를 100 μ L의 평형화된 고정화된 파파인 수지에 첨가하였다. 샘플을 1400 rpm으로 진탕시키면서 40°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 각각의 샘플을 필터 튜브에 첨가하고, 모든 액체 샘플이 여과될 때까지 잠시 원심분리함으로써, 파파인 수지를 제거하였다. 또 다른 세트의 제바 칼럼을 LC-MS 등급 물, 3x300 μ L로 평형화시켰다. 100 μ L의 파파인-소화된 접합체를 각각의 칼럼에 첨가하고, 1500 rcf로 3분 동안 회전시켜 완충제 교환을 수행하였다. 40 μ g의 물질을 LC-MS 물에 의해 50 μ L 부피로 희석하였다. 올리고뉴클레오타이드의 완전한 소화가 모든 샘플에서 관찰되었다.

[0303] 키모트립신 소화

[0304] 올리고뉴클레오타이드가 절단된 항-TfR1 링커 접합체를 고정화된 키모트립신으로 소화시켰다. 15 μ L의 써모 스마트 키모트립신 수지 (키트 P/N: 60109104MBLPH)를 에펜도르프 튜브에 첨가하였다. 150 μ L의 키모트립신 스마트 소화 완충제를 첨가하였다. 파파인 소화 후에 제조된 50 μ L의 항-TfR1 링커 접합체 샘플을 첨가하였다. 가열 블록을 70°C 및 1400 rpm 믹스로 설정하고, 2.5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 각각의 샘플을 필터 튜브에 첨가하고, 모든 액체 샘플이 여과될 때까지 잠시 원심분리함으로써, 파파인 수지를 제거하였다. 물 중 500 mM 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP)의 원액을 제조하였다. 원액을 소화 샘플에 20 mM TCEP의 최종 농도로 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하여 디설피드를 환원시켰다. 총 샘플 부피가 약 100 μ L일 때까지 샘플을 스피드 백에 의해 농축시켰다. 이어서, 펩티드 맵핑 분석을 위해 25 μ L의 펩티드 샘플 (약 10 μ g 총 펩티드)을 질량 분광계 내로 주입하였다.

[0305] 링커 부위당 올리고뉴클레오타이드의 퍼센트 점유율의 요약이 하기 표 6에 제시된다. 핫 스팟 링커 부위는 카바트 넘버링에 기초하여 조성물 중 경쇄 불변 영역 내의 리신 188 (K188) 및 리신 190 (K190)이었다. 집합적으로, K188 및 K190에 상응하는 리신 잔기의 약 93%가 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결되었다. 또 다른 주요 링커 부위는 조성물 중 중쇄 불변 영역 내의 리신 213 (K213)이었으며, K213에 상응하는 리신 잔기의 약 19.6%가 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결되었다.

[0306] 표 6.

부위**	링커 부위당 % 점유율
중쇄 가변 영역 K13	~7%
중쇄 불변 영역 K117	~3%
중쇄 불변 영역 K213	~19.6%
경쇄 가변 영역 K39	~3%
경쇄 불변 영역 K126	~5%
경쇄 불변 영역 K149	~4%
경쇄 불변 영역 K188	~93% (K188이 연결된 복합체, K189가 연결된 복합체, 및 K188 및 K190 둘 다 연결된 복합체를 포함함)*
경쇄 불변 영역 K190	

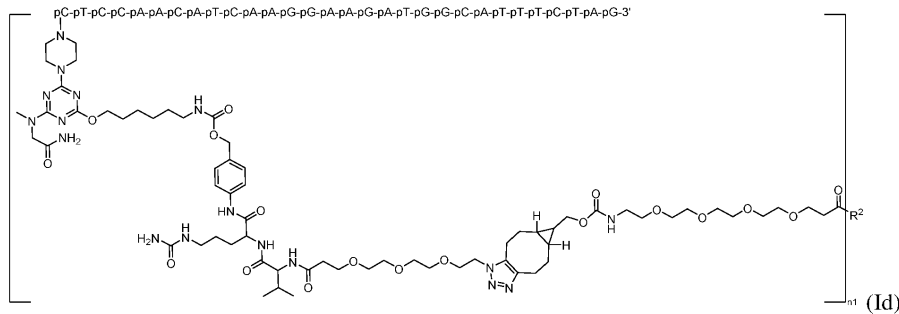
[0307]

[0308] * 핫 스팟은 K188 또는 K190임

[0309] ** 카바트 넘버링에 기초함

[0310] 실시예 4. 항-TfR1 Fab-올리고뉴클레오타이드 접합체 상의 올리고뉴클레오타이드의 접합 부위를 결정하기 위한 펩티드 맵핑

[0311] 디스트로핀 (DMD) 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드에 발린-시트룰린 서열을 포함하는 링커를 통해 (리신 접합을 통해) 공유 연결된 표 2에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 항-TfR1 Fab를 포함하는 항-TfR1 접합체의 접합 부위를 결정하기 위해 펩티드 맵핑을 수행하였다. 엑손 51-스킵핑 올리고뉴클레오타이드는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이고, 서열식별번호: 21의 염기 서열을 포함한다. 접합체는 하기의 구조를 포함하며:



[0312] 여기서 R²는 표 2에 제시된 항-TfR1 Fab이고, 여기서 각각의 접합체에서 n1은 독립적으로 1-5의 정수이다.

[0314] 파파인 소화

[0315] 파파인으로의 소화에 의해 올리고뉴클레오타이드를 항-TfR1 접합체로부터 절단하였다. 썬모 사이언티픽 고정화된 파파인 (P/N: 20341)을 소화 전 4 mL의 새로 제조된 파파인 활성화 완충제 (20 mM 인산나트륨, 10 mM EDTA, 20 mM 시스테인, pH 7.0)에 0.5 mL의 50% 슬러리를 첨가함으로써 활성화시켰다. 파파인 수지를 철저히 혼합하고, 3000 rcf로 5분 동안 원심분리하여 수지를 침강시켰다. 상청액을 버리고, 세척을 2회 반복하였다. 2회 세척 후, 파파인을 250 μ L 파파인 활성화 완충제의 첨가에 의해 50% 슬러리로 재현탁시켰다. 항-TfR1 접합체를 썬모 사이언티픽 제바 탈염 칼럼 (P/N: 89882)을 사용하여 파파인 소화 완충제 (20 mM 인산나트륨, 10 mM EDTA, pH 7.0)로 완충제 교환하였다. 접합체를 첨가하기 전에 칼럼을 0.3 mL 완충제로 3회 평형화시켰다. 적어도 8 mg/mL의 농도의 40 μ L의 접합체를 100 μ L의 평형화된 고정화된 파파인 수지에 첨가하였다. 샘플을 1400 rpm으로 진탕시키면서 40°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 각각의 샘플을 필터 튜브에 첨가하고, 모든 액체 샘플이 여과될 때까지 잠시 원심분리함으로써, 파파인 수지를 제거하였다. 또 다른 세트의 제바 칼럼을 LC-MS 등급 물, 3x300 μ L로 평형화시켰다. 100 μ L의 파파인-소화된 접합체를 각각의 칼럼에 첨가하고, 1500 rcf로 3분 동안 회전시켜 완충제 교환을 수행하였다. 40 μ g의 물질을 LC-MS 물에 의해 50 μ L 부피로 희석하였다. 올리고뉴클레오타이드의 완전한 소화가 모든 샘플에서 관찰되었다.

[0316] 비연결된 항-TfR1 항체의 무손상 질량의 질량 스펙트럼이 도 2에 제시된다. 비연결된 항체의 무손상 질량은 질량 분광측정법에 의해 결정 시 47968.73 Da이며, 이는 중쇄의 제1 잔기 (Q)를 피로글루타메이트로 전환시킨 번역후 변형 (PTM)을 갖는 항체의 이론적 질량 47968.01 Da과 일치한다 (PTM이 없는 항체의 이론적 질량은 47924.39 Da임). 파파인 소화를 통한 올리고뉴클레오타이드의 절단 후 본원에 제공된 조성물의 항-TfR1 항체-링커 복합체의 질량을 보여주는 질량 스펙트럼이 도 3에 제시된다. 5개의 주요 피크가 관찰되었고, 각각은 1-5의 링커 대 항체 비 (LAR)에 상응한다. 각각의 피크 옆에는, 항-TfR1 항체-링커 복합체의 질량이 제시되며, 이는 무손상 항체 (피로글루타메이트 PTM을 가짐) 질량 (47968.01 Da) 플러스 링커 질량 (링커당 ~927.07 Da)과 동등하다. 질량 분광측정법에 의해 결정된 복합체의 실험적 질량이 도 3에 제시된다. 1의 LAR을 갖는 항-TfR1 항체-링커 복합체는 48894.82의 실험적 질량을 가지며, 이는 48895.08의 이론적 질량과 일치한다. 2의 LAR을 갖는 항-TfR1 항체-링커 복합체는 49822.45의 실험적 질량을 가지며, 이는 49822.15의 이론적 질량과 일치한다. 3의 LAR을 갖는 항-TfR1 항체-링커 복합체는 50749.37의 실험적 질량을 가지며, 이는 50749.22의 이론적 질량과 일치한다. 4의 LAR을 갖는 항-TfR1 항체-링커 복합체는 51676.91의 실험적 질량을 가지며, 이는 51676.29의 이론적 질량과 일치한다. 5의 LAR을 갖는 항-TfR1 항체-링커 복합체는 52603.09의 실험적 질량을 가지며, 이는 52603.36의 이론적 질량과 일치한다.

[0317] 키모트립신 소화

[0318] 올리고뉴클레오타이드가 절단된 항-TfR1 링커 접합체를 고정화된 키모트립신으로 소화시켰다. 15 μ L의 씨모 스타트 키모트립신 수지 (키트 P/N: 60109104MBLPH)를 에펜도르프 튜브에 첨가하였다. 150 μ L의 키모트립신 스타트 소화 완충제를 첨가하였다. 파파인 소화 후에 제조된 50 μ L의 항-TfR1 링커 접합체 샘플을 첨가하였다. 가열 블록을 70℃ 및 1400 rpm 믹스로 설정하고, 2.5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 각각의 샘플을 필터 튜브에 첨가하고, 모든 액체 샘플이 여과될 때까지 잠시 원심분리함으로써, 파파인 수지를 제거하였다. 물 중 500 mM 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP)의 원액을 제조하였다. 원액을 소화 샘플에 20 mM TCEP의 최종 농도로 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하여 디설파이드를 환원시켰다. 총 샘플 부피가 약 100 μ L일 때까지 샘플을 스피드 백에 의해 농축시켰다. 이어서, 펩티드 맵핑 분석을 위해 25 μ L의 펩티드 샘플 (약 10 μ g 총 펩티드)을 질량 분광계 내로 주입하였다. 모든 키모트립신 소화물에서 100% 서열 커버리지가 존재하였고 (데이터는 제시되지 않음), 모든 접합체 군에서 파파인-절단된 링커가 확인되었다. 이어서, 항체의 중쇄 및 경쇄당 올리고뉴클레오타이드를 정량화하였다.

[0319] 링커 부위당 올리고뉴클레오타이드의 퍼센트 점유율의 요약이 하기 표 7에 제시된다. 핫 스팟 링커 부위는 카바트 넘버링에 기초하여 조성물 중 중쇄 불변 영역 내의 리신 188 (K188) 및 리신 190 (K190)이었다. 집합적으로, K188 및 K190에 상응하는 리신 잔기의 85-95%가 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결되었다. 또 다른 주요 링커 부위는 조성물 중 중쇄 불변 영역 내의 리신 213 (K213)이었으며, K213에 상응하는 리신 잔기의 15-20%가 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결되었다.

[0320] 표 7.

부위**	링커 부위당 % 점유율
중쇄 가변 K13	~5%
중쇄 가변 K43	~2%
중쇄 가변 K64	N/A
중쇄 가변 K81	~2-5%
중쇄 불변 K117	N/A
중쇄 불변 K213	~15-40%
중쇄 불변 K218	N/A
중쇄 불변 K221/K222	~10%
중쇄 불변 K228	N/A
경쇄 가변 K39	~2%
경쇄 가변 K107	~5%
경쇄 불변 K126	~5%
경쇄 불변 K145	~5%
경쇄 불변 K188	85-95% (K188이 연결된 복합체, K189가 연결된 복합체, 및 K188 및 K190 둘 다가 연결된 복합체를 포함함)*
경쇄 불변 K190	
경쇄 불변 K207	3%

[0321]

[0322] * 핫 스팟은 K188 또는 K190임

[0323] ** 카바트 넘버링에 기초함

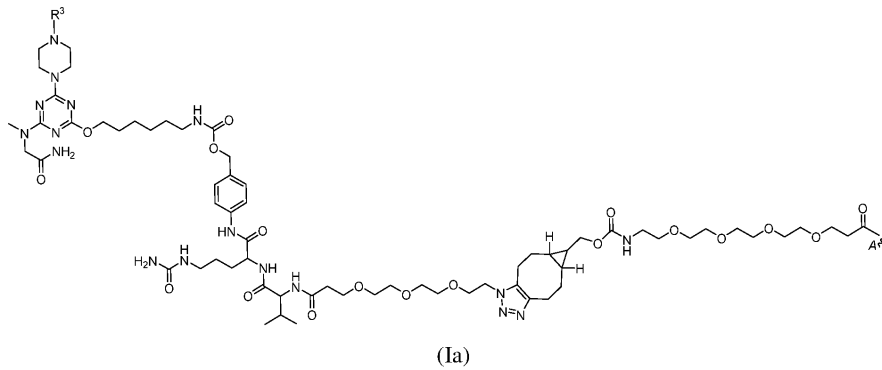
[0324] 추가의 실시양태

[0325] 1. 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고,

[0326] 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고,

- [0327] 여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0328] 2. 실시양태 1에 있어서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%는 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0329] 3. 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서 각각의 복합체는 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 공유 연결되고,
- [0330] 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하고,
- [0331] 여기서 조성물 중 복합체의 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 서열 모티프 DYKHKVYA (서열식별번호: 53) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0332] 4. 실시양태 3에 있어서, 조성물 중 복합체의 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%가 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 서열 모티프 VNHKPSN (서열식별번호: 58) 내의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0333] 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체인 조성물.
- [0334] 6. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 37, 43 또는 48에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 38, 44 또는 49에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 39, 45 또는 50에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 40, 46, 51에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 41 또는 47에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 42 또는 52에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체인 조성물.
- [0335] 7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)인 조성물.
- [0336] 8. 화학식 (I): $[R^1]_{m1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서

[0337] 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ia)의 기를 포함하고:



[0338]

[0339] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

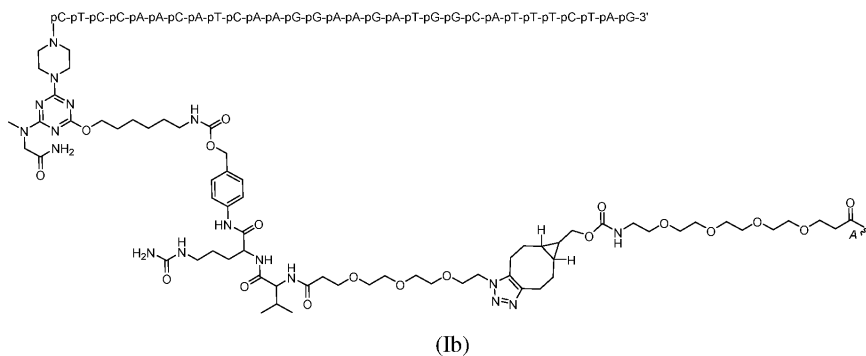
[0340] R^3 은 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 핵염기 서열을 포함하는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)를 포함하고;

[0341] 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;

[0342] 여기서 각각의 복합체에서, n1은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물 중 복합체의 n1의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 조성물.

[0343] 9. 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서

[0344] 각각의 R^1 은 독립적으로 화학식 (Ib)의 기를 포함하고:



[0345]

[0346] 여기서 -p는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)의 포스포로디아미테이트 연결이고, 여기서 PMO는 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG (서열식별번호: 21)의 염기 서열을 포함하고;

[0347] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포

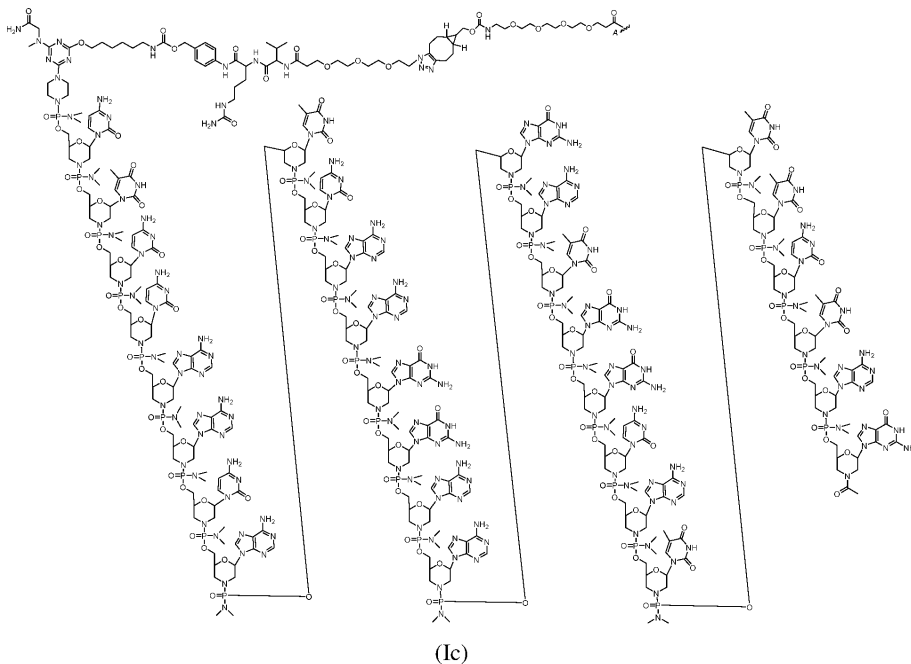
합하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

[0348] 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;

[0349] 여기서 각각의 복합체에서, $n1$ 은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 조성물.

[0350] 10. 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 복수의 복합체를 포함하는 조성물로서, 여기서

[0351] 각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



[0352] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

[0354] 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트

넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;

- [0355] 여기서 각각의 복합체에서, $n1$ 은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 조성물.
- [0356] 11. 실시양태 8-10 중 어느 하나에 있어서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 85%-95%가 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0357] 12. 실시양태 8-11 중 어느 하나에 있어서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 90-95%가 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0358] 13. 실시양태 8-12 중 어느 하나에 있어서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 중쇄 불변 영역의 적어도 15%가 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0359] 14. 실시양태 8-13 중 어느 하나에 있어서, 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 중쇄 불변 영역의 15-45%가 독립적으로 각각의 항체의 중쇄 불변 영역의 K213 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결된 것인 조성물.
- [0360] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 항체가 Fab 단편, 전장 IgG, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편인 조성물.
- [0361] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 항체가 Fab 단편인 조성물.
- [0362] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, VH가 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나; VL이 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.
- [0363] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 것인 조성물.
- [0364] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 중쇄가 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄가 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.
- [0365] 20. 대상체에게 유효량의 실시양태 1-19 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 디스트로핀 단백질의 발현 또는 활성을 촉진하는 방법.
- [0366] 21. 대상체에게 유효량의 실시양태 1-19 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD)을 치료하는 방법.
- [0367] 22. 실시양태 20 또는 실시양태 21에 있어서, 대상체가 엑손 51 스킵핑을 적용할 수 있는 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 디스트로핀 대립유전자를 갖는 것인 방법.
- [0368] 23. 실시양태 22에 있어서, 돌연변이된 디스트로핀 대립유전자가 엑손 51 내의 프레임시프트 돌연변이를 포함하는 것인 방법.
- [0369] 24. 실시양태 20-23 중 어느 하나에 있어서, 복합체가 대상체에서 디스트로핀 단백질의 발현 또는 활성을 촉진하는 것인 방법.
- [0370] 25. 실시양태 24에 있어서, 디스트로핀 단백질이 말단절단된 디스트로핀 단백질인 방법.
- [0371] 26. 각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체의 약물 대 항체 비 (DAR) 범위를 결정하는 방법으로서,
- [0372] (i) 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를

포함하는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계;

[0373] (ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계;

[0374] (iii) 질량 분광측정법을 통해 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 질량을 결정하는 단계; 및

[0375] (iv) 단계 (ii)에서 수득된 복합체의 DAR 범위를 결정하는 단계

[0376] 를 포함하며; 여기서 항체의 질량 플러스 n1개의 부분적 링커의 질량에 상응하는 질량 분광측정법에 의해 검출된 질량은 n1의 DAR을 나타내고, 여기서 n1은 1 이상의 정수인 방법.

[0377] 27. 각각의 복합체가 링커를 통해 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 각각의 링커는 1개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1의 복수의 복합체를 분석하는 방법으로서,

[0378] (i) 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단함으로써 제1의 복수의 복합체의 1개 이상의 올리고뉴클레오타이드를 이들이 공유 연결된 항체로부터 제거하는 단계이며, 여기서 링커 내의 1개 이상의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 1개를 절단하는 것은, 각각의 복합체가 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 항체를 포함하고 여기서 항체는 무손상으로 남아있는 제2의 복수의 복합체를 생성하는 것인 단계;

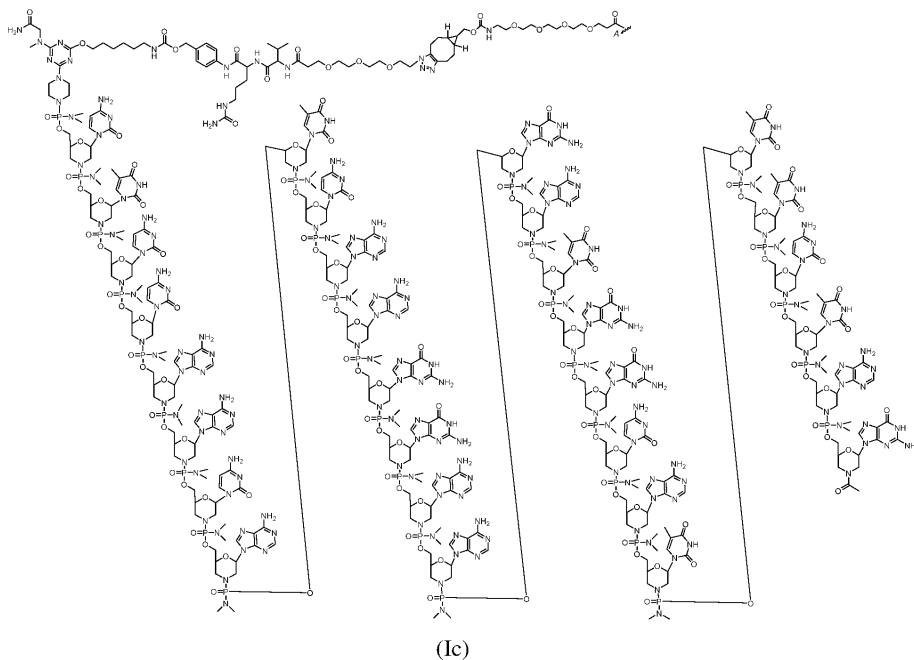
[0379] (ii) 단계 (i)로부터 생성된 제2의 복수의 복합체를 수득하는 단계;

[0380] (iii) (ii)에서 수득된 복합체의 항체를 프로테아제로 소화시켜 항체의 단편을 수득하는 단계; 및

[0381] (iv) 질량 분광측정법을 통해 단계 (iii)에서 수득된 항체의 단편의 질량을 결정하여 1개 이상의 부분적 링커에 공유 연결된 단편을 확인하는 단계

[0382] 를 포함하는 방법.

[0383] 28. 실시양태 26 또는 실시양태 27에 있어서, 제1의 복수의 복합체의 각각의 복합체가 화학식 (I): $[R^1]_{n1}-R^2$ 의 구조를 포함하며, 여기서 각각의 R^1 은 화학식 (Ic)의 기를 포함하고:



[0384] R^2 는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-트랜스페린 수용체 (TfR1) 항체를 포함하고; 여기서 항-TfR1 항체는 서열식별번호: 1, 7 또는 12에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열식별번호: 2, 8 또는 13에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2), 서열식별번호: 3, 9 또는 14에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3), 서열식별번호: 4, 10 또는 15에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열식별번호: 5 또는 11에 제시된 바와 같은 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 및 서열식별번호: 6 또는 16에 제시된 바와 같은 서열을 포

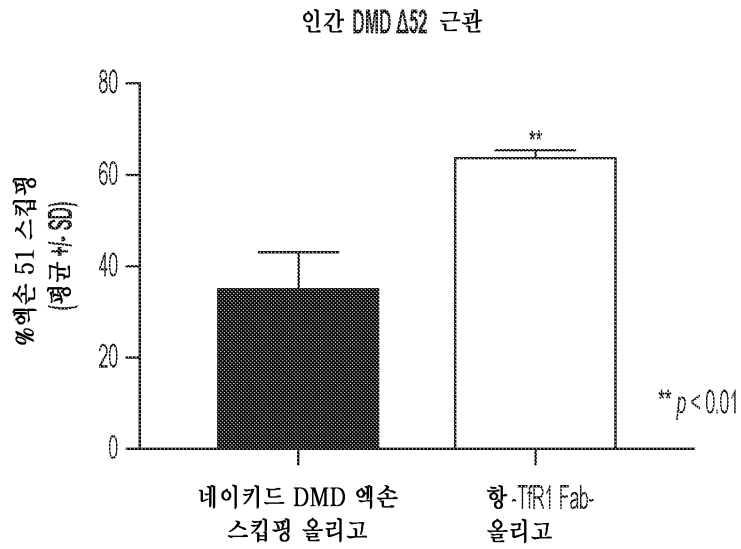
함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하고;

- [0386] 여기서 각각의 R^1 은 부착 지점 A에서 항-TfR1 항체의 리신 (K) 잔기에 의해 나타내어지는 연결 부위를 통해 R^2 에 공유 연결되고, 여기서 조성물 중 복합체의 항-TfR1 항체의 경쇄 불변 영역의 적어도 80%는 독립적으로 각각의 항체의 경쇄 불변 영역의 K188 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위 및/또는 K190 (카바트 넘버링에 기초함)에 의해 나타내어지는 연결 부위에서 R^1 에 공유 연결되고;
- [0387] 여기서 각각의 복합체에서, $n1$ 은 독립적으로 R^1 의 경우의 개수를 나타내는 1 이상의 정수이고, 임의로 여기서 조성물의 복합체의 $n1$ 의 평균 값은 1 내지 5의 범위인 방법.
- [0388] 29. 실시양태 26-28 중 어느 하나에 있어서, 단계 (i)의 절단이 파파인으로 수행되는 것인 방법.
- [0389] 30. 실시양태 27-29 중 어느 하나에 있어서, 단계 (iii)의 소화가 키모트립신으로 수행되는 것인 방법.
- [0390] 등가물 및 용어
- [0391] 본원에 예시적으로 기재된 본 개시내용은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에 적합하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어 본원의 각각의 경우에서, 용어 "포함하는", "로 본질적으로 이루어진" 및 "로 이루어진" 중 임의의 용어는 다른 두 용어 중 어느 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로서 사용되었으며, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서 제시 및 기재된 특색 또는 그의 부분의 임의의 등가물을 배제하려는 의도는 없지만, 본 개시내용의 범주 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인식된다. 따라서, 본 개시내용이 바람직한 실시양태에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 개념의 임의적인 특색, 변형 및 변경이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 재분류될 수 있고, 이러한 변형 및 변경이 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 간주된다고 이해될 것이다.
- [0392] 추가로, 본 개시내용의 특색 또는 측면이 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 군의 면에서 기재되는 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용이 또한 마쿠쉬 군 또는 다른 군의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위 군의 면에서 기재된다는 것을 인식할 것이다.
- [0393] 일부 실시양태에서, 서열 목록에 제시된 서열은 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산의 구조를 기재하는 데 언급될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 이러한 실시양태에서, 실제 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산은 명시된 서열과 본질적으로 동일하거나 유사한 상보적 특성을 보유하면서 명시된 서열과 비교하여 1개 이상의 대안적 뉴클레오타이드 (예를 들어, DNA 뉴클레오타이드의 RNA 대응부 또는 RNA 뉴클레오타이드의 DNA 대응부) 및/또는 (예를 들어, 및) 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 (예를 들어, 및) 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결 및/또는 (예를 들어, 및) 1개 이상의 다른 변형을 가질 수 있다.
- [0394] 본 발명을 기재하는 문맥에서 (특히 하기 청구범위의 문맥에서) 단수 용어 및 유사한 지시대상의 사용은 본원에 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포괄하는 것으로 해석될 것이다. 용어 "포함하는", "갖는", "포함한" 및 "함유하는"은 달리 나타내지 않는 한 개방형 용어 (즉, "포함하나 이에 제한되지는 않음"을 의미함)로서 해석될 것이다. 본원에서 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 상기 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 제공되는 것으로 의도되고, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 열거된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥에 의해 달리 명확하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하는 것으로 의도되며, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주에 대한 제한을 부과하지 않는다. 본 명세서의 어떠한 어휘도 임의의 청구되지 않은 요소가 본 발명의 실시예에 필수적인 것임을 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0395] 본 발명의 실시양태가 본원에 기재된다. 이들 실시양태의 변경은 상기 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명해질 수 있다.
- [0396] 본 발명자들은 통상의 기술자가 이러한 변경을 적절하게 사용할 것으로 예상하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 실시되는 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용되는 바와 같은 본원에 첨부된 청구범위에 언급된 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 모든 가능한 변경에서 상기 기재된 요소들의 임의의 조합은 본원에 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥에 의해 달리 명확하게

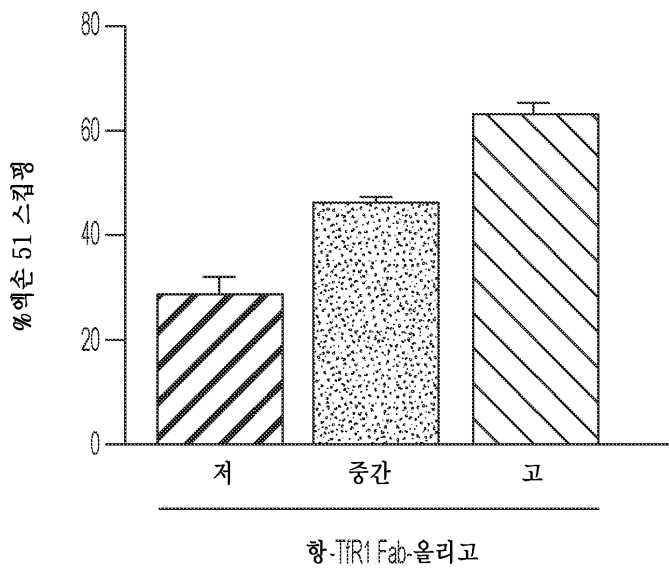
모순되지 않는 한 본 발명에 의해 포괄된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용 실험을 사용하여, 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

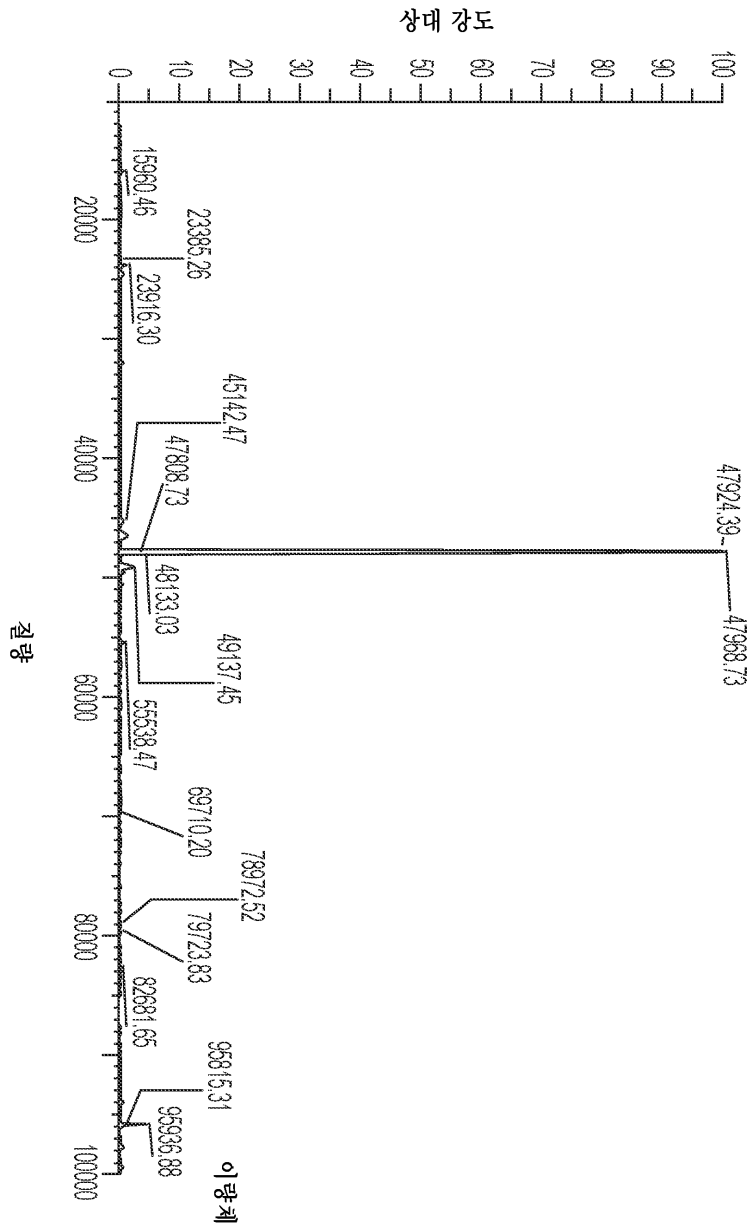
도면1a



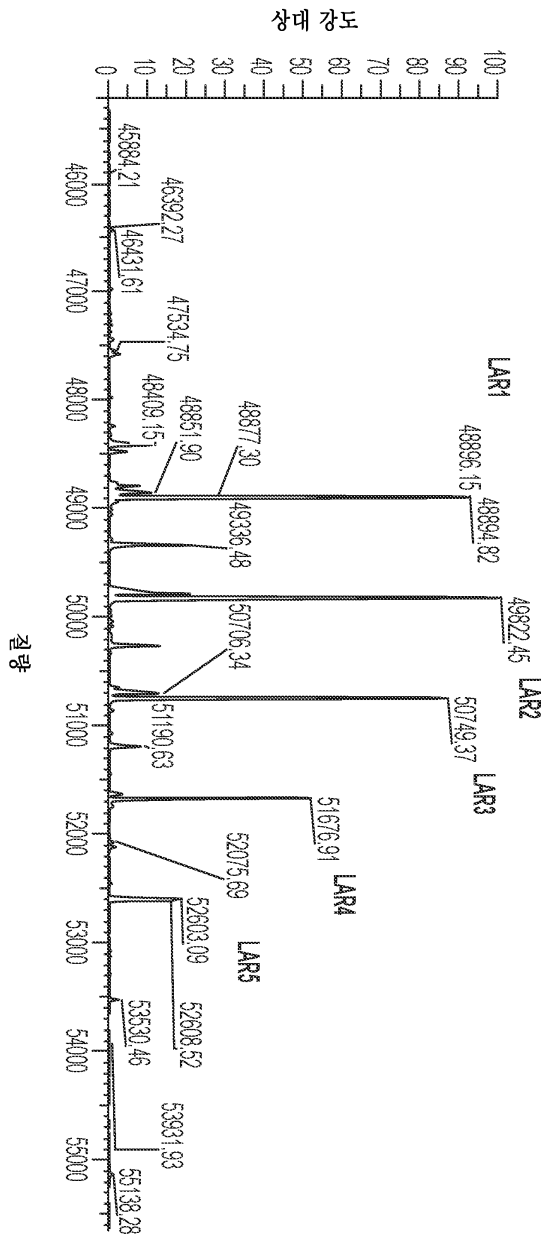
도면1b



도면2



도면3



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.